

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 340**

51 Int. Cl.:  
**C07D 209/42** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09782239 .9**  
96 Fecha de presentación: **26.08.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2323980**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2011**

54 Título: **Derivados de (fenil)-amida del ácido 7-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico y compuestos relacionados en calidad de inhibidores de MAP-QUINASA P38 para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.**

30 Prioridad:  
**02.09.2008 EP 08163526**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.06.2012**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:  
**WAGNER, Holger;  
JUNG, Birgit;  
HIMMELSBACH, Frank;  
GOEGGEL, Rolf y  
DAHMAN, Georg**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

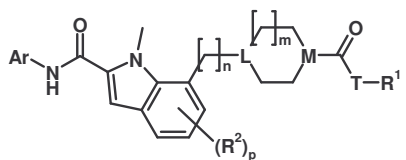
ES 2 383 340 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de (fenil)-amida del ácido 7-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico y compuestos relacionados en calidad de inhibidores de MAP-quinasa p38 para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias

Objeto de la presente invención son nuevos derivados de heteroarilcarboxamida sustituidos de la fórmula general



en donde los radicales Ar, L, M, T, m, n, p, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como a continuación, incluyendo sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales. Otro objeto de esta invención se refiere a medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I según la invención, así como al uso de un compuesto según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas. Más allá de ello, los procedimientos para preparar un medicamento son objeto de esta invención.

En la bibliografía se proponen compuestos que poseen una acción inhibitoria sobre la enzima (MAP)-quinasa proteína activada por el mitógeno p38 (también p38 MAP-quinasa o p38-quinasa), por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, en especial de EPOC y asma (ver P. J. Barnes, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007, 119 (5), 1055-1062 y M. F. Fitzgerlad, J. C. Fox, *Drug discovery Today* 2007, 12 (11/12), 479-486, así como la bibliografía allí citada).

De las publicaciones internacionales WO 2003/087085; WO 2005/016918; WO 2005/108387 y WO 2006/026235, se conocen heteroarilcarboxamidas sustituidas, así como su preparación y su posible actividad como inhibidores de la p38 MAP-quinasa.

Misión de la invención

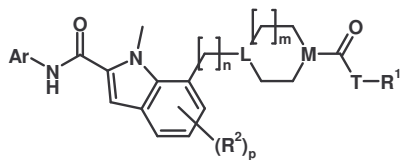
La presente invención tenía por objeto hallar nuevas heteroarilcarboxamidas sustituidas, en especial aquellas que poseen una actividad sobre la enzima p38 MAP-quinasa. Otro objeto de la presente invención se basa en mostrar heteroarilcarboxamidas sustituidas que poseen *in vitro* y/o *in vivo* una acción inhibitoria sobre la enzima p38 MAP-quinasa y presentan propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o fisicoquímicas apropiadas para poder utilizarlos como estos medicamentos.

También es objeto de la presente invención poner a disposición nuevos medicamentos que son apropiados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, en especial de EPOC y asma.

Otras misiones de la presente invención resultan para el experto en la materia directamente a partir de las explicaciones que anteceden y siguientes.

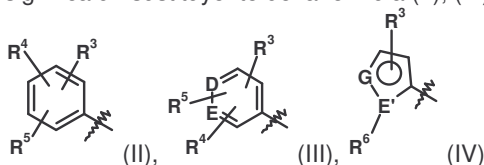
Objeto de la invención

Un primer objeto de la presente invención son heteroarilcarboxamidas de la fórmula general I



en la cual

Ar significa un sustituyente de la fórmula (II), (III) o (IV)



en donde R<sup>3</sup> significa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, 3-metil-oxetan-3-ilo, perfluoroalcoxi C<sub>1-2</sub>, morfolinilo, en donde el radical cicloalquilo puede estar eventualmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>,

en donde R<sup>4</sup> significa H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>,  
 en donde R<sup>5</sup> significa H, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonil-amino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfonil-amino, (alquil C<sub>1-5</sub>-  
 sulfonil)-(metil)-amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfonil)-(metil)-amino, alquil C<sub>1-5</sub>-carbonil-amino, cicloalquil  
 C<sub>3-6</sub>-carbonil-amino, (alquil C<sub>1-5</sub>-carbonil)-(metil)-amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonil)-(metil)-amino,  
 aminocarbonilo, alquil C<sub>1-5</sub>-amino-carbonilo,  
 cicloalquil C<sub>3-6</sub>-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-carbonilo,  
 di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-2</sub>, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-pirrolidin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>, 4-alquil C<sub>1-5</sub>-  
 piperazin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>,  
 4-di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-piperidin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>,  
 3-di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-piperidin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfinilo,  
 cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfonilo,  
 hidroxialquilo C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfinil-metilo, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonil-metilo,  
 en donde R<sup>6</sup> significa alquilo C<sub>1-3</sub> o fenilo,  
 en donde el radical alquilo C<sub>1-3</sub> puede estar eventualmente sustituido con hidroxilo o di-  
 (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino y  
 en donde el radical fenilo puede estar eventualmente sustituido con flúor o alquilo C<sub>1-3</sub>.

en donde D o E significan nitrógeno,

en donde G y E' significan, de modo independiente entre sí, nitrógeno u oxígeno,

en donde R<sup>6</sup> sólo está unido a E' cuando E' significa nitrógeno,

significa un sistema de cicloalquilo C<sub>4-6</sub> que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno que eventualmente  
 puede estar mono- o disustituido con R<sup>7</sup>,

en donde R<sup>7</sup> puede ser alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-  
 amino.

R<sup>2</sup> significa hidrógeno, halógeno o alquilo-C<sub>1-4</sub>;

L significa -C(H)<sub>1</sub> o -N<sub>1</sub>,

M significa -C(H)<sub>2</sub> o -N<sub>2</sub>,

T significa un enlace o alquileo C<sub>1-4</sub>,

en donde el radical alquileo C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-2</sub>,

m significa 0, 1, 2 ó 3,

n significa 1, 2 ó 3,

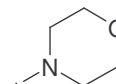
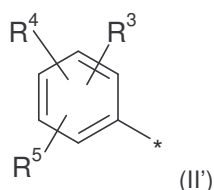
p significa 0, 1, 2 ó 3,

en donde, siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden  
 ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente compatibles.

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I),  
 en donde

Ar es un sustituyente de acuerdo con la fórmula general (II')



en donde R<sup>3</sup> significa alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o

en donde el radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido con -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

en donde R<sup>4</sup> significa -H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> u -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en donde R<sup>5</sup> está seleccionado de

-NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

-NH-S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;

-N(CH<sub>3</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

-N(CH<sub>3</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;

-NH-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

-NH-C(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;

-N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

-N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;

-C(O)-NH<sub>2</sub>;

-C(O)-NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

-C(O)-N(di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- C(O)-NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- C(O)-N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>);
- S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- S(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH
- CH<sub>2</sub>-S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- CH<sub>2</sub>-S(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-N(R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>);

en donde R<sup>1</sup> significa -cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno en el anillo,

en donde R<sup>1</sup> está eventualmente sustituido con un grupo seleccionado de -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -N(R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup>),

en donde R<sup>2</sup> está seleccionado de -H, -halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en donde cada R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> están seleccionados, de modo independiente entre sí, de -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,

en donde los dos radicales R<sup>8</sup> y R<sup>8</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, un sistema de anillos de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con -OH o -N(R<sup>10</sup>, R<sup>10</sup>),

en donde cada R<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> están seleccionados, de modo independiente entre sí, de -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,

en donde L y M están seleccionados, de modo independiente entre sí, de -CH< y -N<,

en donde T está seleccionado de un enlace y -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

en donde el radical alquilen C<sub>1-3</sub> puede estar sustituido con metilo,

en donde m puede ser 0-3,

en donde n puede ser 1-3,

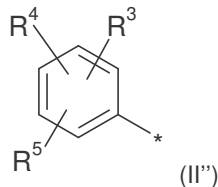
en donde p puede ser 0-3,

eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos,

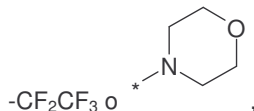
eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

Ar es un sustituyente de acuerdo con la fórmula general (II'')



en donde R<sup>3</sup> está seleccionado de -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), -n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>,



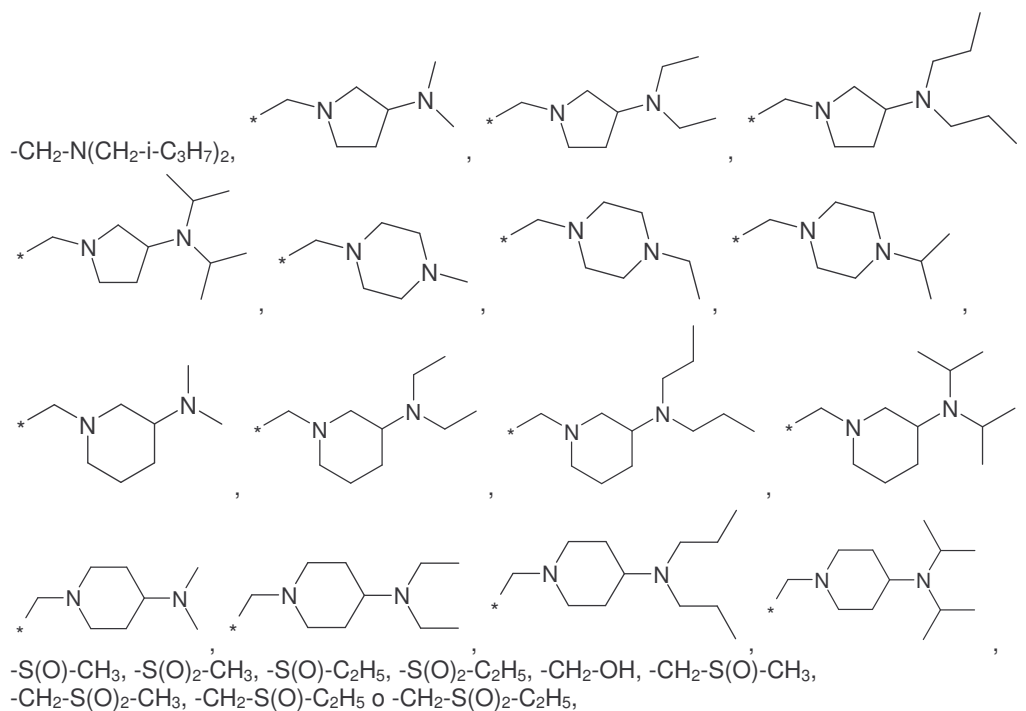
en donde R<sup>4</sup> está seleccionado de H, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

en donde R<sup>5</sup> está seleccionado de H, -NH-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, NH-S(O)<sub>2</sub>-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-c-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,

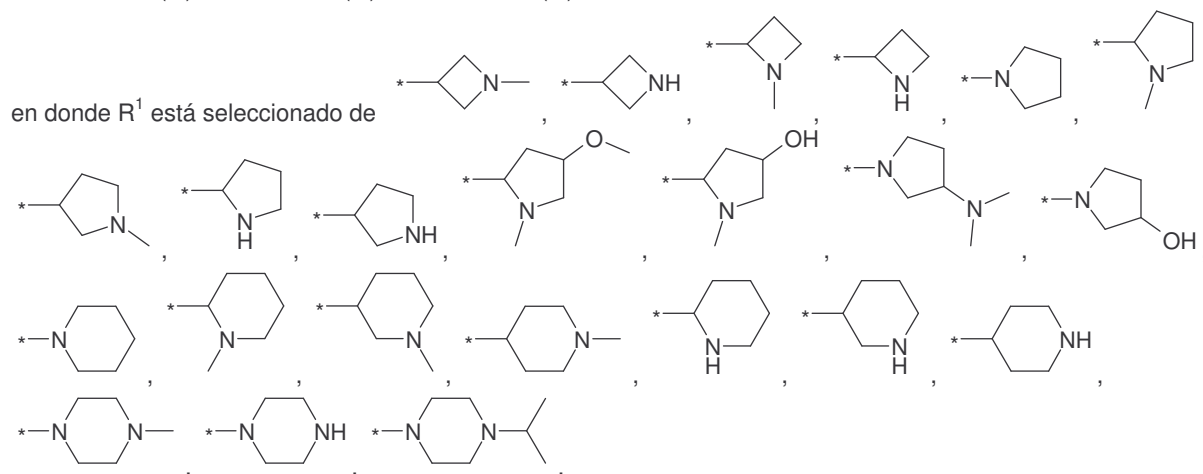
-NH-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-c-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>3</sub>, -NH-C(O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(O)-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(O)-n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-C(O)-c-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>,

-NH-C(O)-n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-C(O)-c-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)-N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-i-

C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)-N(i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-NH-n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C(O)-N(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)-N(CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-c-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>,



5



10

en donde  $\text{R}^2$  significa H,  
 en donde L está seleccionado de  $-\text{CH}_\leftarrow$  o  $-\text{N}_\leftarrow$ ,  
 en donde M significa  $-\text{N}_\leftarrow$  o  $-\text{CH}_\leftarrow$ ,  
 en donde T está seleccionado de un enlace o  $-\text{CH}_2-$ ,

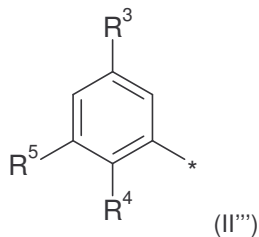
15

en donde el radical  $-\text{CH}_2-$  puede estar sustituido con metilo,  
 en donde m puede ser 1 ó 2  
 en donde n puede ser 1 ó 2

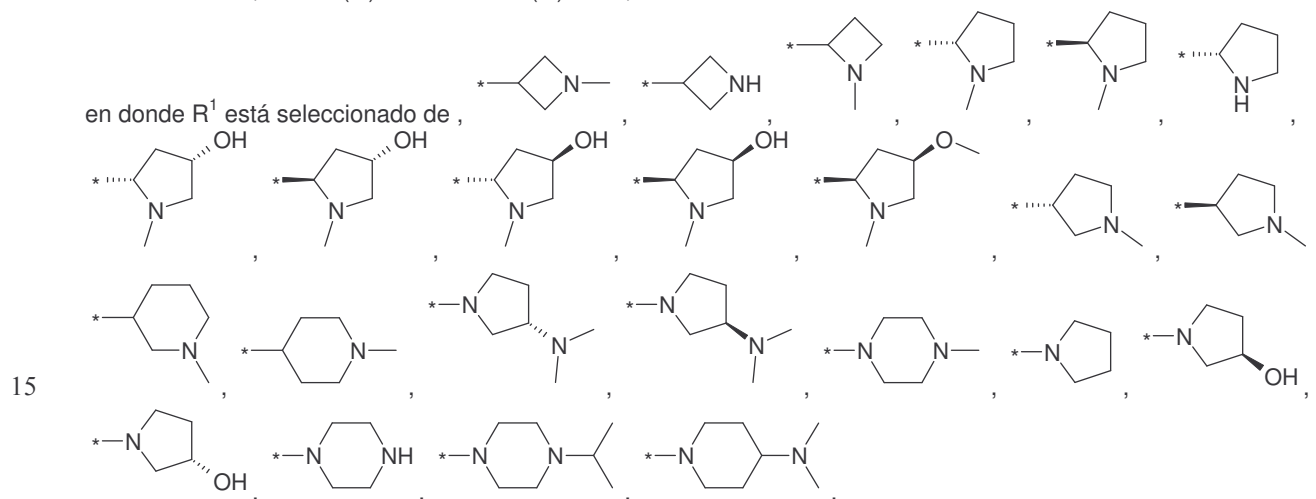
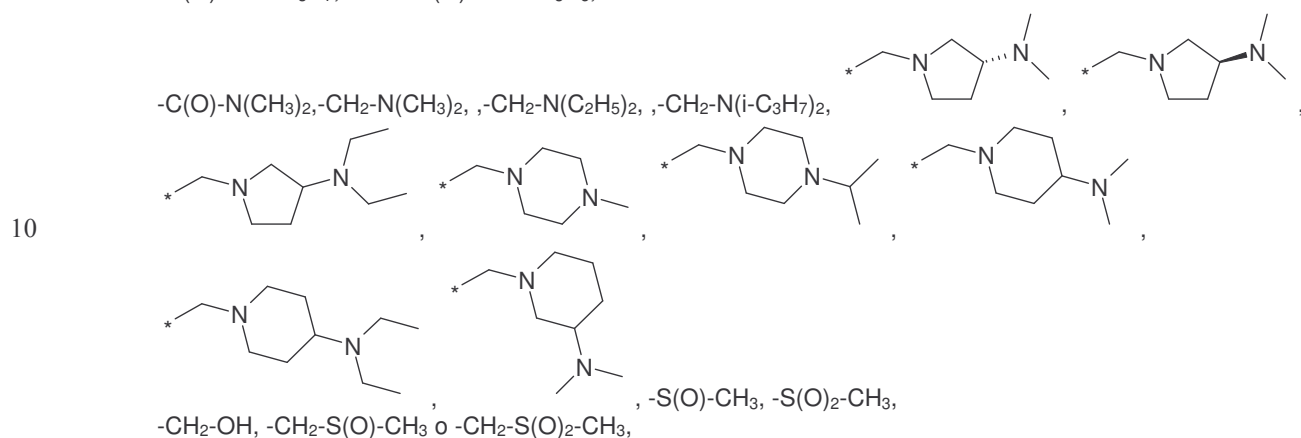
20

eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos,  
 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I),  
 en donde  
 Ar es un sustituyente de acuerdo con la fórmula general (II''')

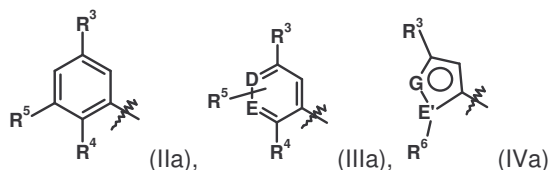


5 en donde R<sup>3</sup> significa -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), -i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CF<sub>3</sub> o -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 en donde R<sup>4</sup> es -O-CH<sub>3</sub> u -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
 en donde R<sup>5</sup> está seleccionado de -NH-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>3</sub>, -NH-C(O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(O)-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-NH-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)-NH-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>,



20 en donde R<sup>2</sup> significa H,  
 en donde L está seleccionado de -CH< y -N<,  
 en donde M significa -N<,  
 25 en donde T significa un enlace,  
 en donde m significa 1,  
 en donde n significa 1,  
 eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos,  
 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde Ar es un sustituyente de acuerdo con una de las fórmulas generales (IIa), (IIIa) o (IVa),



en donde R<sup>3</sup> significa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, 3-metil-oxetan-3-ilo, perfluoroalcoxi C<sub>1-2</sub>, morfolinilo,

en donde el radical cicloalquilo puede estar eventualmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>,

en donde R<sup>4</sup> significa H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>,

en donde R<sup>5</sup> es H, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonil-amino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfonil-amino, (alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonil)-(metil)-amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfonil)-(metil)-amino, alquil C<sub>1-5</sub>-carbonil-amino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonil-amino,

(alquil C<sub>1-5</sub>-carbonil)-(metil)-amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonil)-(metil)-amino, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-5</sub>-amino-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-2</sub>, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-pirrolidin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>, 4-alquil C<sub>1-5</sub>-piperazin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>, 4-di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-piperidin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>, 3-di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-piperidin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfinilo,

cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfonilo,

hidroxi-alquilo C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfinil-metilo, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonil-metilo,

en donde R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> o fenilo,

en donde el radical alquilo C<sub>1-3</sub> puede estar eventualmente sustituido con hidroxilo o di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino y

en donde el radical fenilo puede estar eventualmente sustituido con flúor o alquilo C<sub>1-3</sub>.

en donde D o E significan nitrógeno,

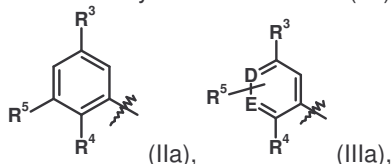
en donde G y E' significan, de modo independiente entre sí, nitrógeno u oxígeno,

en donde R<sup>6</sup> sólo está unido a E' cuando E' es nitrógeno,

eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

Ar significa un sustituyente de la fórmula (IIa) o (IIIa),



en donde R<sup>3</sup> significa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, i-pentilo, neo-pentilo, 1-metil-ciclopropilo, metoxi, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, trifluorometoxi, morfolin-4-ilo,

en donde R<sup>4</sup> significa H, metilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi,

en donde R<sup>5</sup> significa H, metil-sulfonil-amino, etil-sulfonil-amino, n-propil-sulfonil-amino, i-propil-sulfonil-amino, n-butil-sulfonil-amino, i-butil-sulfonil-amino, sec.-butil-sulfonil-amino, terc.-butil-sulfonil-amino, n-pentil-sulfonil-amino, i-pentil-sulfonil-amino, neo-pentil-sulfonil-amino, ciclopropil-sulfonil-amino, ciclobutil-sulfonil-amino, ciclopentil-sulfonil-amino, acetil-amino, etil-carbonil-amino, n-propil-carbonil-amino, i-propil-carbonil-amino, ciclopropil-carbonil-amino, n-butil-carbonil-amino, i-butil-carbonil-amino, sec.-butil-carbonil-amino, terc.-butil-carbonil-amino,

ciclobutil-carbonil-amino, n-pentil-carbonil-amino, i-pentil-carbonil-amino, neo-pentil-carbonil-amino, ciclopentil-carbonil-amino, amino-carbonilo, metilamino-carbonilo, etilamino-carbonilo, n-propilamino-carbonilo,

i-propilamino-carbonilo, n-butilamino-carbonilo, i-butilamino-carbonilo,

sec.-butilamino-carbonilo, terc.-butilamino-carbonilo, n-pentilamino-carbonilo, i-pentilamino-carbonilo,

neo-pentilamino-carbonilo, ciclopropilamino-carbonilo, ciclobutilamino-carbonilo,

ciclopentilamino-carbonilo, dimetilamino-carbonilo, dietilamino-carbonilo, di-n-propilamino-carbonilo,

di-i-propilamino-carbonilo, dimetilamino-metilo, dietilamino-metilo, di-n-propilamino-

metilo, di-i-propilamino-metilo,

3-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 3-dietilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 3-di-n-propilamino-pirrolidin-

1-il-metilo, 3-di-i-propilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 4-metil-piperazin-1-il-metilo, 4-etil-piperazin-1-il-

metilo, 4-n-propil-piperazin-1-il-metilo, 4-i-propil-piperazin-1-il-metilo, 4-n-butil-piperazin-1-il-metilo,

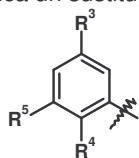
4-sec-but-il-piperazin-1-il-metilo, 4-i-butil-piperazin-1-il-metilo,

4-terc-butil-piperazin-1-il-metilo, 4-dimetilamino-piperidin-1-il-metilo,  
4-dietilamino-piperidin-1-il-metilo, 4-di-n-propilamino-piperidin-1-il-metilo, 4-di-i-propilamino-  
piperidin-1-il-metilo, 3-dimetilamino-piperidin-1-il-metilo, 3-dietilamino-piperidin-1-il-metilo, 3-di-n-  
propilamino-piperidin-1-il-metilo, 3-di-i-propilamino-piperidin-1-il-metilo, metil-sulfinilo, etil-sulfinilo,  
n-propil-sulfinilo, i-propil-sulfinilo, ciclopropil-sulfinilo, metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, n-propil-sulfonilo,  
i-propil-sulfonilo, ciclopropil-sulfonilo, hidroximetilo, metil-sulfinil-metilo, metil-sulfonil-metilo.  
en donde D o E son nitrógeno,

eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos,  
eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en  
donde

Ar significa un sustituyente de la fórmula (IIa),



(IIa),

en donde R<sup>3</sup> significa i-propilo, i-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, 1-metil-ciclopropilo, metoxi,  
trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometoxi,  
en donde R<sup>4</sup> significa metoxi, etoxi,

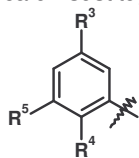
en donde R<sup>5</sup> significa metil-sulfonil-amino, etil-sulfonil-amino, n-propil-sulfonil-amino, i-propil-  
sulfonil-amino, ciclopropil-sulfonil-amino, acetil-amino, etil-carbonil-amino, n-propil-carbonil-amino,  
i-propil-carbonil-amino, ciclopropil-carbonil-amino, amino-carbonilo, metilamino-carbonilo,  
etilamino-carbonilo, i-propilamino-carbonilo, ciclopropilamino-carbonilo, dimetilamino-carbonilo,  
dietilamino-carbonilo, di-n-propilamino-carbonilo, di-i-propilamino-carbonilo, dimetilamino-metilo,  
dietilamino-metilo, di-n-propilamino-metilo, di-i-propilamino-metilo,  
3-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 3-dietilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 3-di-n-propilamino-pirrolidin-  
1-il-metilo, 3-di-i-propilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 4-metil-piperazin-1-il-metilo, 4-etil-piperazin-1-il-  
metilo, 4-n-propil-piperazin-1-il-metilo, 4-i-propil-piperazin-1-il-metilo, 4-dimetilamino-piperidin-1-il-  
metilo, 4-dietilamino-piperidin-1-il-metilo, 4-di-n-propilamino-piperidin-1-il-metilo, 4-di-i-propilamino-  
piperidin-1-il-metilo,

3-dimetilamino-piperidin-1-il-metilo, 3-dietilamino-piperidin-1-il-metilo, 3-di-n-propilamino-piperidin-  
1-il-metilo, 3-di-i-propilamino-piperidin-1-il-metilo, metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, n-propil-sulfinilo, i-  
propil-sulfinilo, ciclopropil-sulfinilo, metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, n-propil-sulfonilo, i-propil-sulfonilo,  
ciclopropil-sulfonilo, hidroximetilo, metil-sulfinil-metilo, metil-sulfonil-metilo.

eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos,  
eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en  
donde

Ar significa un sustituyente de la fórmula (IIa),



(IIa),

en donde R<sup>3</sup> significa terc.-butilo, sec.-butilo, i-propilo, i-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo,  
en donde R<sup>4</sup> significa metoxi, etoxi,

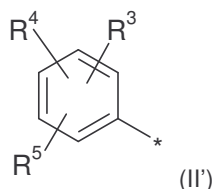
en donde R<sup>5</sup> significa metil-sulfonil-amino, n-propil-sulfonil-amino,  
ciclopropil-sulfonil-amino, acetil-amino, etil-carbonil-amino, n-propil-carbonil-amino, i-propil-  
carbonil-amino, ciclopropil-carbonil-amino,  
amino-carbonilo, metilamino-carbonilo, etilamino-carbonilo,  
i-propilamino-carbonilo, ciclopropilamino-carbonilo, dimetilamino-carbonilo, dimetilamino-metilo,  
dietilamino-metilo, di-i-propilamino-metilo, (R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metilo, (S)-3-  
dimetilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 3-dietilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 4-metil-piperazin-1-il-metilo, 4-  
i-propil-piperazin-1-il-metilo, 4-dimetilamino-piperidin-1-il-metilo, 4-dietilamino-piperidin-1-il-metilo,  
3-dimetilamino-piperidin-1-il-metilo, metil-sulfinilo, metil-sulfonilo, hidroximetilo, metil-sulfinil-metilo,  
metil-sulfonil-metilo,

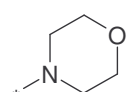


eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

5 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

Ar significa un sustituyente de acuerdo con la fórmula general (II')



10 en donde R<sup>3</sup> significa -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o , en donde el radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido con -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

en donde R<sup>4</sup> significa -H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> u -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en donde R<sup>5</sup> está seleccionado de

- 15 -NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 -NH-S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;  
 -N(CH<sub>3</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 -N(CH<sub>3</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;  
 -NH-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 -NH-C(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;  
 20 -N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 -N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;  
 -C(O)-NH<sub>2</sub>;  
 -C(O)-NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 -C(O)-N(di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 25 -C(O)-NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;  
 -C(O)-N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>);  
 -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 -S(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;  
 -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 30 -S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;  
 -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH  
 -CH<sub>2</sub>-S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 -CH<sub>2</sub>-S(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;  
 -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 35 -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;  
 -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-N(R<sup>8</sup>,R<sup>8'</sup>);

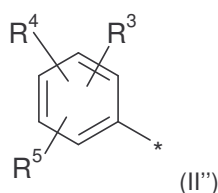
en donde cada R<sup>8</sup> y R<sup>8'</sup> están seleccionados, de modo independiente entre sí, de -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,

en donde los dos radicales R<sup>8</sup> y R<sup>8'</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, un sistema de anillos de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con -OH o -N(R<sup>10</sup>,R<sup>10'</sup>),

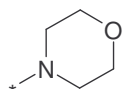
40 en donde cada R<sup>10</sup> y R<sup>10'</sup> están seleccionados, de modo independiente entre sí, de -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

45 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

Ar significa un sustituyente de acuerdo con la fórmula general (II'')



en donde R<sup>3</sup> está seleccionado de -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), -n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>,

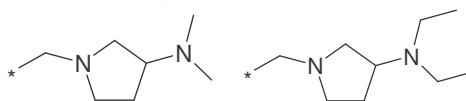


-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o

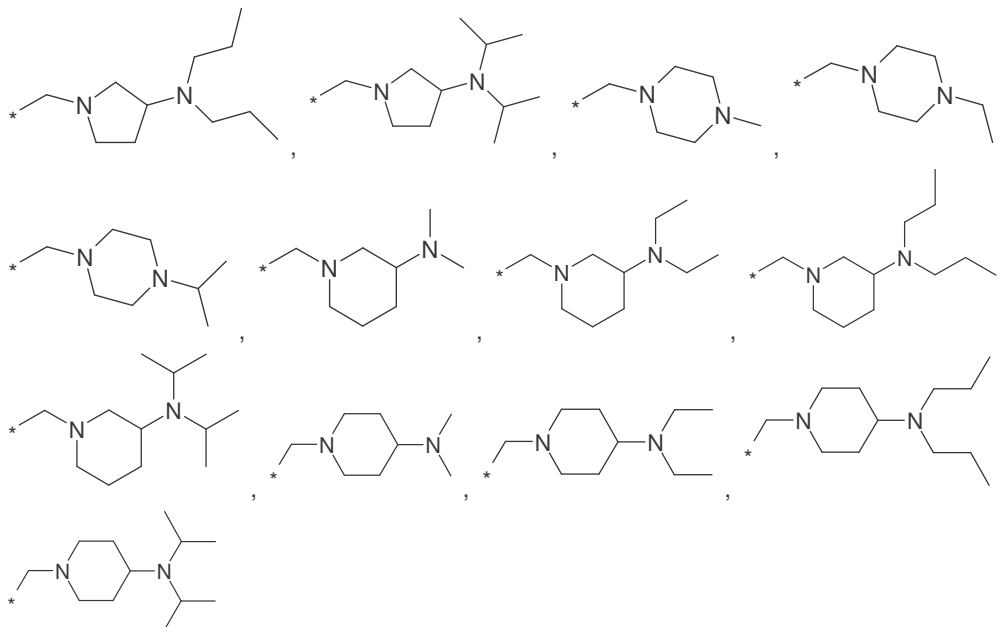
en donde R<sup>4</sup> está seleccionado de H, -O-CH<sub>3</sub> u -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

5 en donde R<sup>5</sup> está seleccionado de H, -NH-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, NH-S(O)<sub>2</sub>-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-c-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-c-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>3</sub>, -NH-C(O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(O)-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(O)-n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-C(O)-c-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-C(O)-c-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)-N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)-N(i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-NH-n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C(O)-N(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)-N(CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-c-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>,

CH<sub>2</sub>-N(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>,



15



20

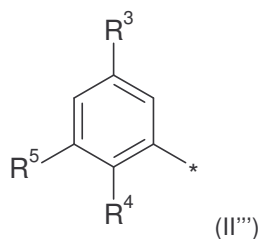
-S(O)-CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S(O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S(O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

25

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

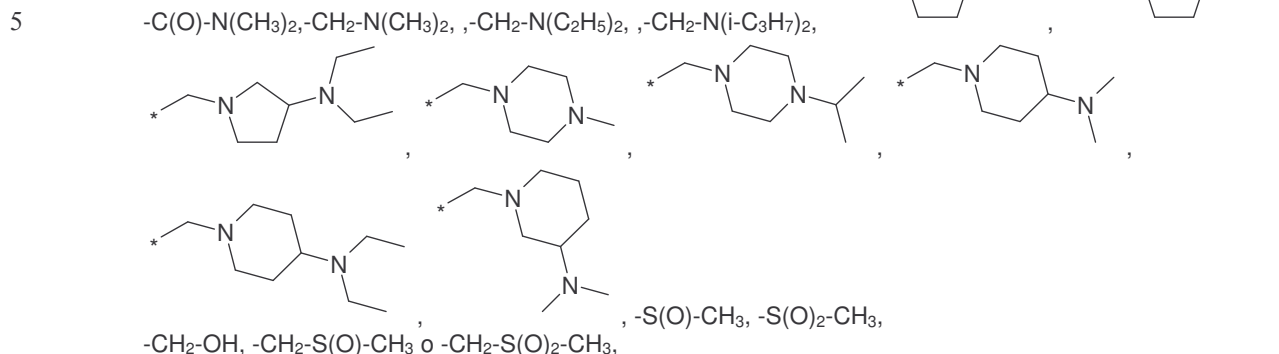
Ar es un sustituyente de acuerdo con la fórmula general (II''')



30

en donde R<sup>3</sup> significa -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), -i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CF<sub>3</sub> o -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

en donde R<sup>4</sup> significa -O-CH<sub>3</sub> u -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
 en donde R<sup>5</sup> está seleccionado de -NH-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>3</sub>, -NH-C(O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(O)-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-NH-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)-NH-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>,



eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos,  
 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde R<sup>1</sup>

significa un sistema de cicloalquilo C<sub>4-6</sub>, que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno, que eventualmente puede estar mono- a disustituido con R<sup>7</sup>,

15 en donde R<sup>7</sup> puede ser alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxi, alcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino.

eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos,  
 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

20 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde R<sup>1</sup> significa

25 azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, 1-metil-azetidin-2-ilo, 1-metil-azetidin-3-ilo,  
 1-etil-azetidin-2-ilo, 1-etil-azetidin-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo,  
 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, 3-amino-pirrolidin-1-ilo, 3-metilamino-pirrolidin-1-ilo,  
 3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo, 3-etilamino-pirrolidin-1-ilo, 3-dietilamino-pirrolidin-1-ilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 1-etil-pirrolidin-2-ilo, 1-etil-pirrolidin-3-ilo, 1-metil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ilo, 1-metil-4-metoxi-pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-metilamino-piperidin-1-ilo, 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 4-etilamino-piperidin-1-ilo, 4-dietilamino-piperidin-1-ilo, 1-metil-piperidin-2-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-etil-piperidin-2-ilo, 1-etil-piperidin-3-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo,

eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos,  
 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

35 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde R<sup>1</sup> representa

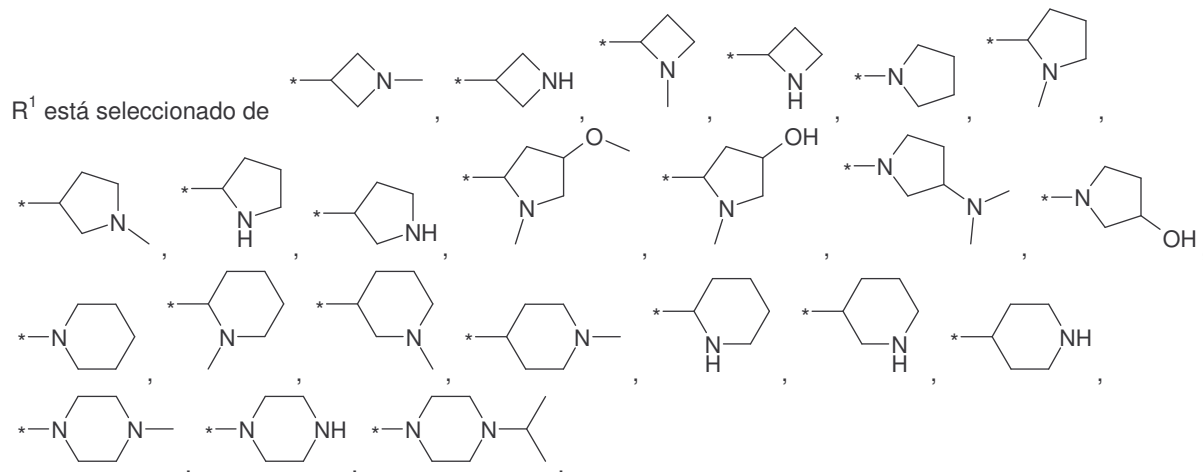
40 1-metil-azetidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, (2RS)-1-metil-azetidin-2-ilo, (2S)-1-metil-pirrolidin-2-ilo, (2R)-1-metil-pirrolidin-2-ilo, (2S)-pirrolidin-2-ilo, (2S,4S)-1-metil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ilo, (2R,4S)-1-metil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ilo, (2S,4R)-1-metil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ilo, (2R,4R)-1-metil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ilo, (2R,4R)-1-metil-4-metoxi-pirrolidin-2-ilo, (3S)-1-metil-pirrolidin-3-ilo, (3R)-1-metil-pirrolidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, (3S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo, (3R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, (3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, (3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos,  
 45 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

50 R<sup>1</sup> está seleccionado de -cicloalquilo C<sub>4-6</sub>, que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno en el anillo,  
 en donde R<sup>1</sup> está eventualmente sustituido con un grupo seleccionado de -alquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-4</sub> y -N(R<sup>9</sup>,R<sup>9</sup>),

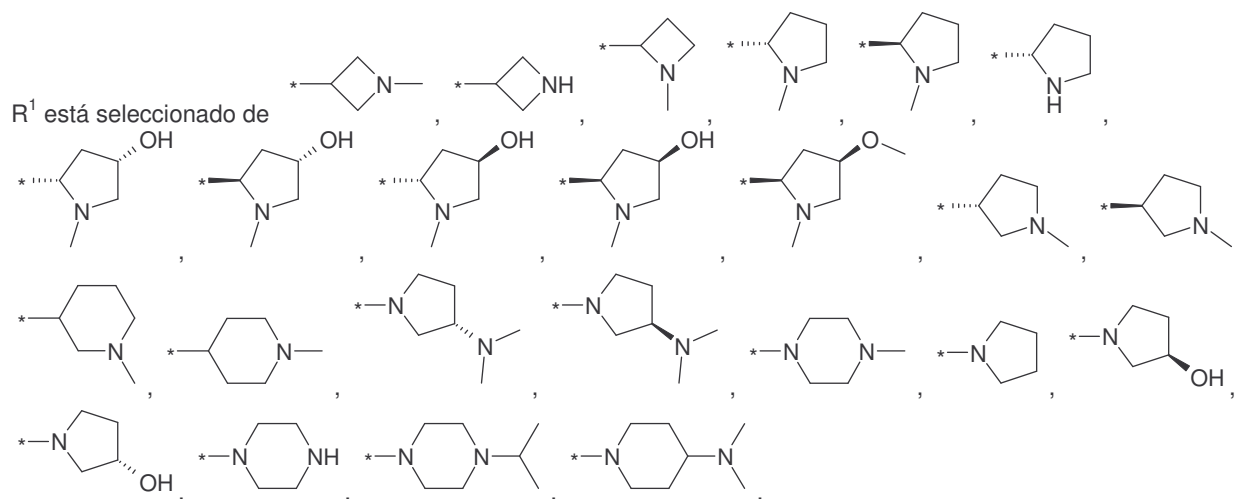
en donde  $R^9, R^9$  tienen los significados previamente mencionados, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

5 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde



10 eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

15 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde



20 eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

25 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

R<sup>2</sup> está seleccionado de -H, -F, -Cl y -CH<sub>3</sub>,

y en donde

p está seleccionado de 0, 1, 2 ó 3

eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

30 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

R<sup>2</sup> es H,

35 eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

L y M están seleccionados, de modo independiente entre sí, de -CH<sub>1</sub> y -N<sub>1</sub>, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

L está seleccionado de -CH<sub>1</sub> o -N<sub>1</sub>, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

M significa -N<sub>1</sub>, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

T está seleccionado de un enlace y -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en donde el radical de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> puede estar sustituido con metilo, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

T está seleccionado de un enlace y -CH<sub>2</sub>-, en donde el radical -CH<sub>2</sub>- puede estar sustituido con metilo, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en donde

T significa un enlace, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

Otra forma de realización preferida se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) previamente descritos para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de asma o EPOC.

Otra forma de realización preferida se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) previamente descritos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de asma o EPOC.

Los compuestos de la fórmula general I según la invención y sus sales de tolerancia fisiológica presentan valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibidora de la enzima p38 MAP-quinasa.

Son también objeto de la presente invención las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de acuerdo con la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos. Son objeto de la invención los correspondientes compuestos de la fórmula I en forma de sus sales de tolerancia farmacológica. Estas sales farmacológicamente tolerables de los compuestos de la fórmula I pueden presentarse asimismo en forma de sus hidratos respectivos (por ejemplo monohidratos, dihidratos, etc.) así como en forma de sus solvatos respectivos.

Por un hidrato del compuesto según la fórmula I se entiende, en el marco de la invención, una sal que contiene agua de cristalización, cristalina, del compuesto según la fórmula I. Por un solvato del compuesto según la fórmula I se entiende, en el marco de la invención, una sal cristalina del compuesto según la fórmula I, la cual contiene moléculas de disolvente (p.ej. etanol, metanol, etc.) en la red cristalina. Son conocidos para el experto en la materia procedimientos estándar para la obtención de hidratos y solvatos (por ejemplo la recristalización en el correspondiente disolvente o, respectivamente, en agua).

Por lo tanto, es asimismo un objeto de esta invención el uso de los compuestos de acuerdo con la invención, incluidas las sales fisiológicamente compatibles, en calidad de medicamento.

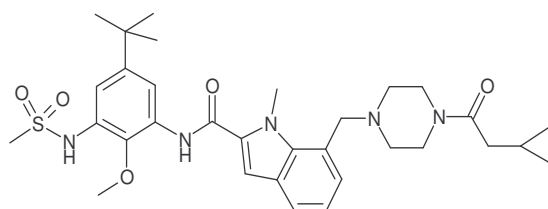
Otro objeto de esta invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención o una sal fisiológicamente compatible de acuerdo con la invención, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes.

5 Asimismo objeto de esta invención es el uso de al menos un compuesto de acuerdo con la invención o de una sal fisiológicamente compatible de un compuesto de este tipo para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o estados sobre los que se puede influir mediante inhibición de la enzima p38 MAP-quinasa.

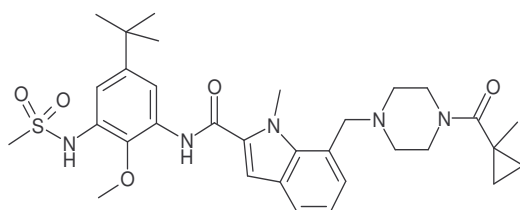
10 Otro objeto de esta invención es el uso de al menos un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para la inhibición de la enzima p38 MAP-quinasa.

También es objeto de la presente invención un procedimiento para preparar un medicamento según la invención, caracterizado porque por vía no química se incorpora un compuesto según la invención en uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

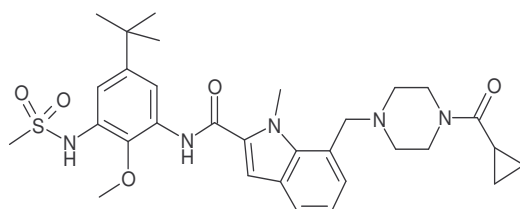
15 Explícitamente, no son parte de la presente invención los siguientes compuestos Va, Vb y Vc:



Va



Vb



Vc

20

**Descripción detallada de la invención**

Siempre que no se indique otra cosa, los grupos, radicales y sustituyentes, en especial Ar, R<sup>1</sup> a R<sup>7</sup>, L, M, T, m, n y p poseen los significados indicados previa y posteriormente.

25

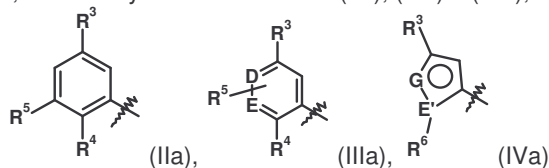
Si los radicales, sustituyentes o grupos aparecen varias veces en un compuesto, entonces pueden presentar un mismo o diferentes significados.

Las formas de realización preferidas de la invención se reproducen por medio de las siguientes definiciones:

30

**a)** las definiciones (**a**<sup>1</sup>) para Ar según su mayor preferencia, comenzando con preferentemente (**a**<sup>1</sup>), pasando por de especial preferencia (**a**<sup>2</sup>), de muy especial preferencia (**a**<sup>3</sup>) hasta de máxima preferencia (**a**<sup>4</sup>) son las siguientes:

(**a**<sup>1</sup>): Ar significa, preferentemente, un sustituyente de la fórmula (IIa), (IIIa) o (IVa),



35

en donde R<sup>3</sup> significa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, 3-metil-oxetan-

3-ilo, perfluoroalcoxi C<sub>1-2</sub>, morfolinilo,

en donde el radical cicloalquilo puede estar eventualmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>,

en donde R<sup>4</sup> significa H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>,

en donde R<sup>5</sup> significa H, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonil-amino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfonil-amino, (alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonil)-(metil)-amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfonil)-(metil)-amino, alquil C<sub>1-5</sub>-carbonil-amino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonil-amino, (alquil C<sub>1-5</sub>-carbonil)-(metil)-amino,

(cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonil)-(metil)-amino, aminocarbonilo,

alquil C<sub>1-5</sub>-amino-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-amino-carbonilo,

di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-2</sub>,

di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-pirrolidin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>, 4-alquil C<sub>1-5</sub>-piperazin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>, 4-di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-piperidin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>,

3-di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-piperidin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfinilo,

cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfonilo,

hidroxi-alquilo C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfinil-metilo, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonil-metilo,

en donde R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> o fenilo,

en donde el radical alquilo C<sub>1-3</sub> puede estar eventualmente sustituido con hidroxilo o di-

(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino y

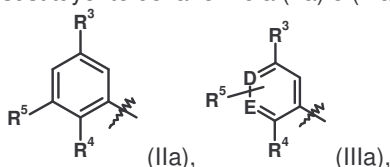
en donde el radical fenilo puede estar eventualmente sustituido con flúor o alquilo C<sub>1-3</sub>.

en donde D o E significan nitrógeno,

en donde G y E' significan, de modo independiente entre sí, nitrógeno u oxígeno,

en donde R<sup>6</sup> sólo está unido a E' cuando E' es nitrógeno,

(a<sup>2</sup>): Ar es, con preferencia especial, un sustituyente de la fórmula (IIa) o (IIIa)



en donde R<sup>3</sup> significa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, i-pentilo, neo-pentilo, 1-metil-ciclopropilo, metoxi, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, trifluorometoxi, morfolin-4-ilo,

en donde R<sup>4</sup> significa H, metilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi,

en donde R<sup>5</sup> significa H, metil-sulfonil-amino, etil-sulfonil-amino,

n-propil-sulfonil-amino, i-propil-sulfonil-amino, n-butil-sulfonil-amino,

i-butil-sulfonil-amino, sec-butil-sulfonil-amino, terc.-butil-sulfonil-amino,

n-pentil-sulfonil-amino, i-pentil-sulfonil-amino, neo-pentil-sulfonil-amino, ciclopropil-sulfonil-amino,

ciclobutil-sulfonil-amino, ciclopentil-sulfonil-amino, acetil-amino, etil-carbonil-amino, n-propil-

carbonil-amino, i-propil-carbonil-amino, ciclopropil-carbonil-amino, n-butil-carbonil-amino, i-butil-

carbonil-amino, sec-butil-carbonil-amino, terc.-butil-carbonil-amino,

ciclobutil-carbonil-amino, n-pentil-carbonil-amino, i-pentil-carbonil-amino, neo-pentil-carbonil-amino,

ciclopentil-carbonil-amino, amino-carbonilo, metilamino-carbonilo, etilamino-carbonilo, n-

propilamino-carbonilo,

i-propilamino-carbonilo, n-butilamino-carbonilo, i-butilamino-carbonilo,

sec-butilamino-carbonilo, terc.-butilamino-carbonilo, n-pentilamino-carbonilo, i-pentilamino-

carbonilo, neo-pentilamino-carbonilo,

ciclopropilamino-carbonilo, ciclobutilamino-carbonilo,

ciclopentilamino-carbonilo, dimetilamino-carbonilo, dietilamino-carbonilo, di-n-propilamino-

carbonilo, di-i-propilamino-carbonilo, dimetilamino-metilo, dietilamino-metilo, di-n-propilamino-

metilo, di-i-propilamino-metilo, 3-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 3-dietilamino-pirrolidin-1-il-

metilo, 3-di-n-propilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 3-di-i-propilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 4-metil-

piperazin-1-il-metilo, 4-etil-piperazin-1-il-metilo, 4-n-propil-piperazin-1-il-metilo, 4-i-propil-piperazin-

1-il-metilo, 4-n-butil-piperazin-1-il-metilo, 4-sec-butil-piperazin-1-il-metilo, 4-i-butil-piperazin-1-il-

metilo, 4-terc.-butil-piperazin-1-il-metilo, 4-dimetilamino-piperidin-1-il-metilo, 4-dietilamino-piperidin-

1-il-metilo, 4-di-n-propilamino-piperidin-1-il-metilo, 4-di-i-propilamino-piperidin-1-il-metilo,

3-dimetilamino-piperidin-1-il-metilo, 3-dietilamino-piperidin-1-il-metilo, 3-di-n-propilamino-piperidin-

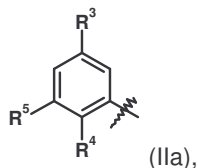
1-il-metilo, 3-di-i-propilamino-piperidin-1-il-metilo, metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, n-propil-sulfinilo, i-

propil-sulfinilo, ciclopropil-sulfinilo, metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, n-propil-sulfonilo, i-propil-sulfonilo,

ciclopropil-sulfonilo, hidroxi-metilo, metil-sulfinil-metilo, metil-sulfonil-metilo.

en donde D o E significan nitrógeno,

(a<sup>3</sup>): Ar es, con preferencia muy especial, un sustituyente de la fórmula (IIa),



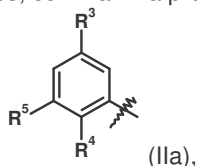
en donde R<sup>3</sup> significa i-propilo, i-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, 1-metil-ciclopropilo, metoxi, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometoxi,

en donde R<sup>4</sup> significa metoxi, etoxi,

en donde R<sup>5</sup> significa metil-sulfonil-amino, etil-sulfonil-amino, n-propil-sulfonil-amino, i-propil-sulfonil-amino, ciclopropil-sulfonil-amino, acetil-amino, etil-carbonil-amino, n-propil-carbonil-amino, i-propil-carbonil-amino, ciclopropil-carbonil-amino, amino-carbonilo, metilamino-carbonilo, etilamino-carbonilo, i-propilamino-carbonilo, ciclopropilamino-carbonilo, dimetilamino-carbonilo, dietilamino-carbonilo, di-n-propilamino-carbonilo, di-i-propilamino-carbonilo, dimetilamino-metilo, dietilamino-metilo, di-n-propilamino-metilo, di-i-propilamino-metilo, 3-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 3-dietilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 3-di-n-propilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 3-di-i-propilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 4-metil-piperazin-1-il-metilo, 4-etil-piperazin-1-il-metilo, 4-n-propil-piperazin-1-il-metilo, 4-i-propil-piperazin-1-il-metilo, 4-dimetilamino-piperidin-1-il-metilo, 4-dietilamino-piperidin-1-il-metilo, 4-di-n-propilamino-piperidin-1-il-metilo, 4-di-i-propilamino-piperidin-1-il-metilo,

3-dimetilamino-piperidin-1-il-metilo, 3-dietilamino-piperidin-1-il-metilo, 3-di-n-propilamino-piperidin-1-il-metilo, 3-di-i-propilamino-piperidin-1-il-metilo, metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, n-propil-sulfinilo, i-propil-sulfinilo, ciclopropil-sulfinilo, metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, n-propil-sulfonilo, i-propil-sulfonilo, ciclopropil-sulfonilo, hidroximetilo, metil-sulfinil-metilo, metil-sulfonil-metilo.

(a<sup>4</sup>): Ar es, con máxima preferencia, un sustituyente de la fórmula (IIa),



en donde R<sup>3</sup> significa terc.-butilo, sec.-butilo, i-propilo, i-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo,

en donde R<sup>4</sup> significa metoxi, etoxi,

en donde R<sup>5</sup> significa metil-sulfonil-amino, n-propil-sulfonil-amino,

ciclopropil-sulfonil-amino, acetil-amino, etil-carbonil-amino,

n-propil-carbonil-amino, i-propil-carbonil-amino,

ciclopropil-carbonil-amino, amino-carbonilo, metilamino-carbonilo, etilamino-carbonilo, i-propilamino-carbonilo, ciclopropilamino-carbonilo, dimetilamino-carbonilo, dimetilamino-metilo, dietilamino-metilo,

di-i-propilamino-metilo, (R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metilo,

(S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 3-dietilamino-pirrolidin-1-il-metilo, 4-metil-piperazin-1-il-metilo,

4-i-propil-piperazin-1-il-metilo, 4-dimetilamino-piperidin-1-il-metilo, 4-dietilamino-piperidin-1-il-metilo,

3-dimetilamino-piperidin-1-il-metilo, metil-sulfinilo, metil-sulfonilo, hidroximetilo, metil-sulfinil-metilo, metil-sulfonil-metilo.

**b)** Las definiciones (**b<sup>1</sup>**) para R<sup>1</sup> de acuerdo con su mayor preferencia, comenzando con preferentemente (**b<sup>1</sup>**) pasando por de especial preferencia (**b<sup>2</sup>**) a de muy especial preferencia (**b<sup>3</sup>**), son las siguientes:

(**b<sup>1</sup>**): R<sup>1</sup> es preferentemente un sistema de cicloalquilo C<sub>4-6</sub> que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno que eventualmente puede estar mono- o disustituido con R<sup>7</sup>,

en donde R<sup>7</sup> puede ser alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino.

(**b<sup>2</sup>**): R<sup>1</sup> significa, con preferencia especial, azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, 1-metil-azetidín-2-ilo, 1-metil-azetidín-3-ilo, 1-etil-azetidín-2-ilo, 1-etil-azetidín-3-ilo, pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, 3-hidroxipirrolidín-1-ilo, 3-amino-pirrolidín-1-ilo, 3-metilamino-pirrolidín-1-ilo, 3-dimetilamino-pirrolidín-1-ilo, 3-etilamino-pirrolidín-1-ilo, 3-dietilamino-pirrolidín-1-ilo, 1-metil-pirrolidín-2-ilo, 1-metil-pirrolidín-3-ilo,

1-etil-pirrolidín-2-ilo, 1-etil-pirrolidín-3-ilo, 1-metil-4-hidroxipirrolidín-2-ilo,

1-metil-4-metoxipirrolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo, 4-amino-piperidín-1-ilo, 4-metilamino-piperidín-1-ilo, 4-dimetilamino-piperidín-1-ilo, 4-etilamino-piperidín-1-ilo, 4-dietilamino-piperidín-1-ilo, 1-



metil-piperidin-2-ilo,  
 1-metil-piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-etil-piperidin-2-ilo, 1-etil-piperidin-3-ilo,  
 1-etil-piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo,  
 4-isopropil-piperazin-1-ilo.

5  
 (**b**<sup>3</sup>): R<sup>1</sup> significa, con preferencia muy especial, 1-metil-azetidín-3-ilo, azetidín-3-ilo,  
 (2RS)-1-metil-azetidín-2-ilo, (2S)-1-metil-pirrolidín-2-ilo, (2R)-1-metil-pirrolidín-2-ilo,  
 (2S)-pirrolidín-2-ilo, (2S,4S)-1-metil-4-hidroxi-pirrolidín-2-ilo,  
 10 (2R,4S)-1-metil-4-hidroxi-pirrolidín-2-ilo, (2S,4R)-1-metil-4-hidroxi-pirrolidín-2-ilo, (2R,4R)-1-metil-4-hidroxi-pirrolidín-  
 2-ilo, (2R,4R)-1-metil-4-metoxi-pirrolidín-2-ilo,  
 (3S)-1-metil-pirrolidín-3-ilo, (3R)-1-metil-pirrolidín-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo,  
 1-metil-piperidin-4-ilo, (3S)-3-dimetilamino-pirrolidín-1-ilo, (3R)-3-dimetilamino-pirrolidín-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo,  
 pirrolidín-1-ilo, (3R)-3-hidroxi-pirrolidín-1-ilo,  
 15 (3S)-3-hidroxi-pirrolidín-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo,  
 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo.

**c**) Las definiciones (**c**<sup>*i*</sup>) para R<sup>2</sup> de acuerdo con su mayor preferencia, comenzando con preferentemente (**c**<sup>1</sup>) a de especial preferencia (**c**<sup>2</sup>), son las siguientes:

20 (**c**<sup>1</sup>): R<sup>2</sup> significa preferentemente hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

(**c**<sup>2</sup>): R<sup>2</sup> es, con preferencia especial, hidrógeno.

**d**) Las definiciones (**d**<sup>*i*</sup>) para M de acuerdo con su mayor preferencia, comenzando con preferentemente (**d**<sup>1</sup>), a de especial preferencia (**d**<sup>2</sup>), son las siguientes:

25 (**d**<sup>1</sup>): M es preferentemente –N< o –CH<.

(**d**<sup>2</sup>): M es preferentemente –N<.

30 **e**) Las definiciones (**e**<sup>*i*</sup>) para L de acuerdo con su mayor preferencia, comenzando con preferentemente (**e**<sup>1</sup>), a de especial preferencia (**e**<sup>2</sup>), son las siguientes:

(**e**<sup>1</sup>): L es preferentemente –N< o –CH<.

(**e**<sup>2</sup>): L es preferentemente –N<.

35 **f**) las definiciones (**f**<sup>*i*</sup>) para T de acuerdo con su mayor preferencia, comenzando con preferentemente (**f**<sup>1</sup>), pasando por de especial preferencia (**f**<sup>2</sup>) a de especial preferencia (**f**<sup>3</sup>), son las siguientes:

(**f**<sup>1</sup>): T es preferentemente un enlace o alquileno C<sub>1-2</sub>.

40 (**f**<sup>2</sup>): T es, con preferencia especial, un enlace o metileno.

(**f**<sup>3</sup>): T es, con preferencia muy especial, un enlace.

45 **g**) Las definiciones (**g**<sup>*i*</sup>) para m de acuerdo con su mayor preferencia, comenzando con preferentemente (**g**<sup>1</sup>) a de especial preferencia (**g**<sup>2</sup>), son las siguientes:

(**g**<sup>1</sup>): m significa preferentemente 0, 1 ó 2.

(**g**<sup>2</sup>): m significa, con preferencia especial, 1 ó 2.

50 (**h**<sup>1</sup>): n es preferentemente 1.

i) Las definiciones ( $i^1$ ) para p según su mayor preferencia, comenzando con con preferentemente ( $i^1$ ), pasando por de especial preferencia ( $i^2$ ) a de muy especial preferencia ( $i^3$ ), son las siguientes:

( $i^1$ ): p es preferentemente 0, 1 ó 2.

( $i^2$ ): p es, de preferencia especial, 0 ó 1.

( $i^3$ ): p es, de preferencia muy especial, 0.

- 5
- 10 Cada  $a^i, b^i, c^i, d^i, e^i, f^i, g^i, h^i, i^i$  representa una forma de realización definida individual de cada grupo tal como se representó con anterioridad. De acuerdo con las definiciones antes representadas, cada una de las formas de realización preferidas se caracteriza completamente por medio de la expresión ( $a^i b^i c^i d^i e^i f^i g^i h^i i^i$ ), en donde el índice i representa una forma de realización individual y cada uno de los índices i se pueden ajustar de modo independiente entre sí. Todas las formas de realización individuales que están comprendidas por la expresión entre paréntesis, en donde los índices i se pueden regular y combinar de cualquier manera según la definición antes representada, deben estar comprendidas por la presente invención.
- 15

En la siguiente tabla 1, se enumeran a modo de ejemplo con preferencia ascendente desde la primera hasta la última línea las formas de realización preferidas E-1 a E-14. Conforme a ello, la forma de realización E-14, representada en la última línea de la tabla 1, tiene la mayor preferencia.

20

Tabla 1.

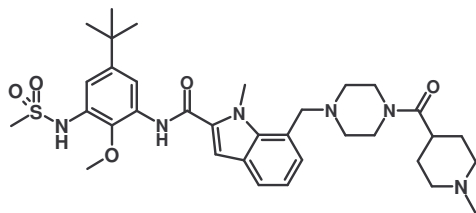
	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	M	L	T	M	n	p
E-1	$a^1$	$b^1$	$c^1$	$d^1$	$e^1$	$f^1$	$g^1$	$h^1$	$i^1$
E-2	$a^2$	$b^1$	$c^1$	$d^1$	$e^1$	$f^2$	$g^1$	$h^1$	$i^2$
E-3	$a^1$	$b^1$	$c^1$	$d^1$	$e^1$	$f^1$	$g^1$	$h^1$	$i^1$
E-4	$a^2$	$b^2$	$c^2$	$d^1$	$e^1$	$f^2$	$g^2$	$h^1$	$i^3$
E-5	$a^2$	$b^2$	$c^2$	$d^1$	$e^1$	$f^2$	$g^2$	$h^1$	$i^3$
E-6	$a^2$	$b^3$	$c^2$	$d^2$	$e^1$	$f^3$	$g^2$	$h^1$	$i^3$
E-7	$a^3$	$b^2$	$c^2$	$d^2$	$e^1$	$f^3$	$g^2$	$h^1$	$i^3$
E-9	$a^2$	$b^3$	$c^2$	$d^1$	$e^1$	$f^2$	$g^2$	$h^1$	$i^3$
E-10	$a^3$	$b^2$	$c^2$	$d^1$	$e^1$	$f^2$	$g^2$	$h^1$	$i^3$
E-11	$a^3$	$b^3$	$c^2$	$d^2$	$e^1$	$f^2$	$g^2$	$h^1$	$i^3$
E-12	$a^3$	$b^3$	$c^2$	$d^2$	$e^2$	$f^3$	$g^2$	$h^1$	$i^3$
E-13	$a^4$	$b^3$	$c^2$	$d^2$	$e^1$	$f^2$	$g^2$	$h^1$	$i^3$
E-14	$a^4$	$b^3$	$c^2$	$d^2$	$e^2$	$f^3$	$g^2$	$h^1$	$i^3$

- 25 incluyendo sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus mezclas.

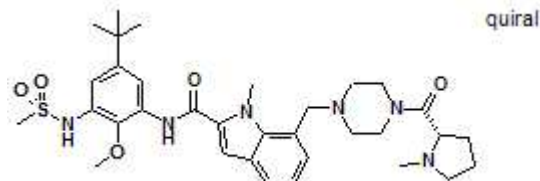
Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) descritos y reivindicados en la presente solicitud se mostraron particularmente ventajosos en dos aspectos. Por un lado, son comparativamente bien solubles. Por otro lado, inhiben la isoenzima citocromo P450 2C9 comparativamente en baja cantidad, lo cual se acepta en general como indicio de que los compuestos aquí descritos y reivindicados sólo tienden en baja medida o no tienden a interacciones fármaco-fármaco, que se basan en la isoenzima citocromo P450 2C9. A modo de ejemplo, se mencionan los siguientes compuestos como compuestos preferidos:

30

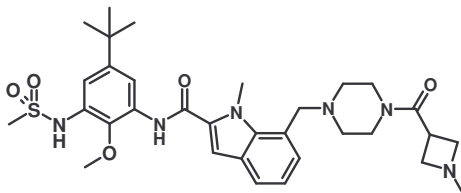
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



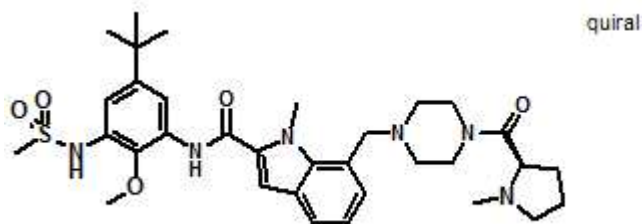
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



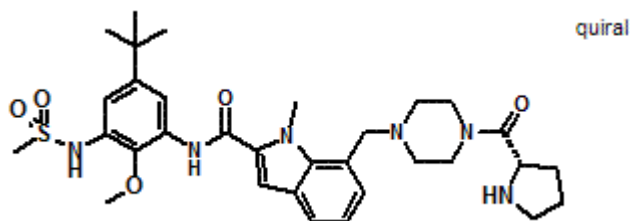
- 5
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-azetidín-3-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



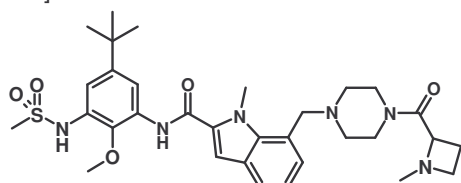
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



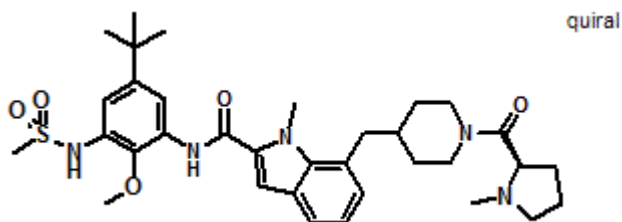
- 10
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



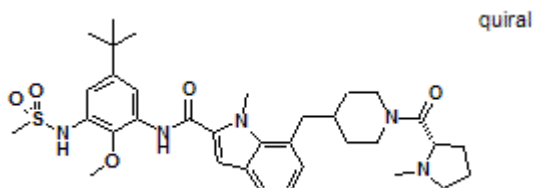
- 15
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-azetidín-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



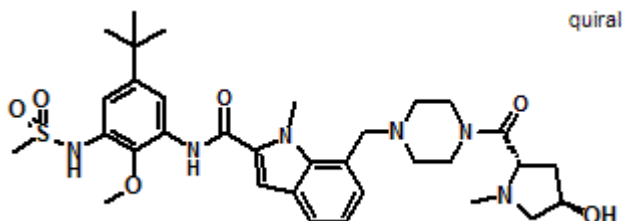
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-metil-7-[1-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



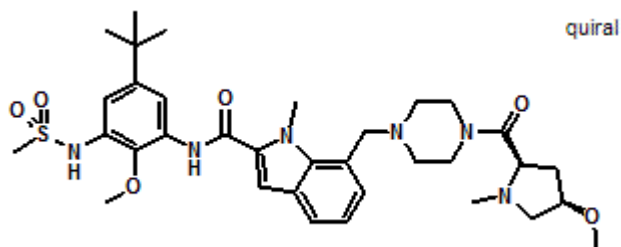
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[1-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



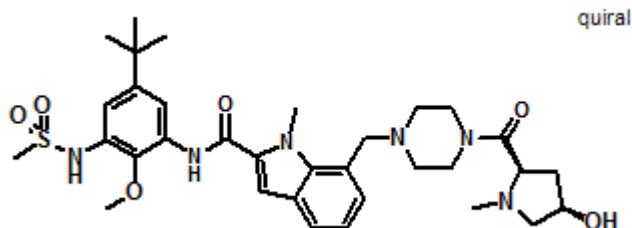
- 5
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2S,4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2R,4R)-4-metoxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

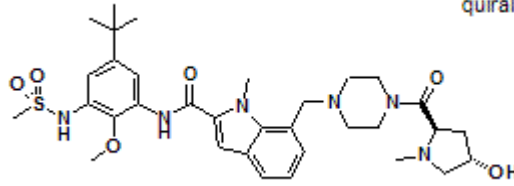


- 10
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2R,4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



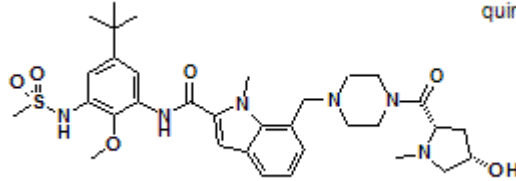
- 15
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2R,4S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

quiral



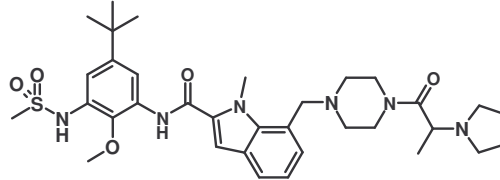
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2S,4S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

quiral



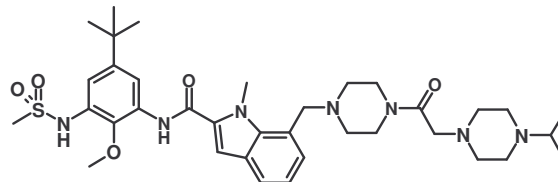
5

- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(2-pirrolidin-1-il-propionil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



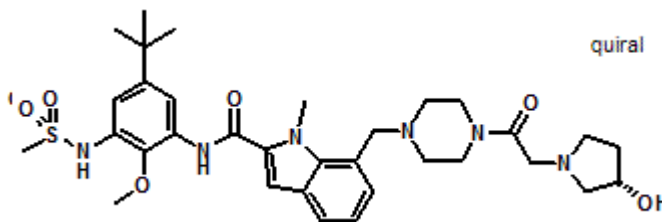
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-{4-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

10



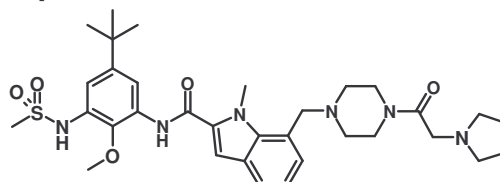
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-7-{4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

quiral

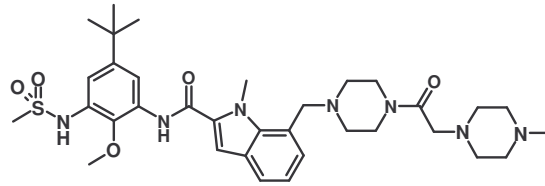


15

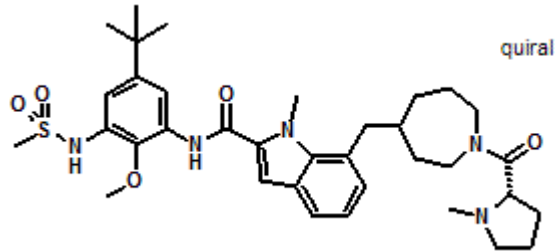
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



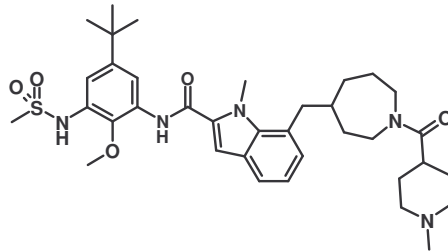
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1H-indol-2-carboxílico



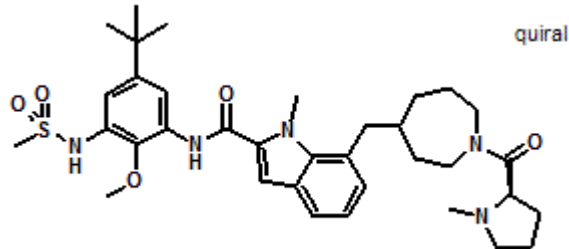
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[1-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-azepan-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



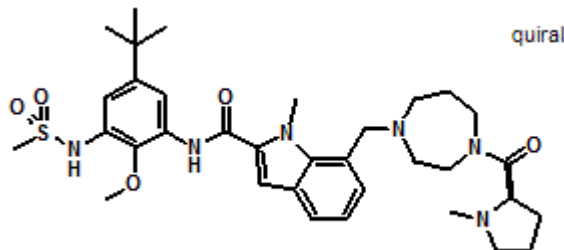
- 5
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[1-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-azepan-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



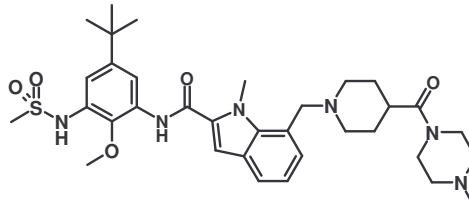
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[1-((2R)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-azepan-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



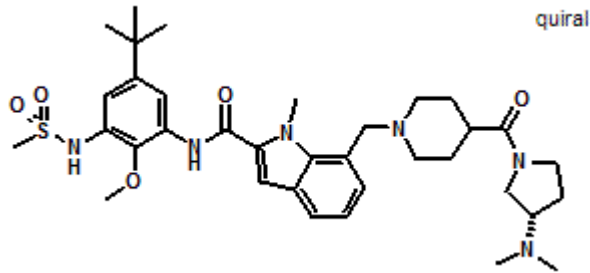
- 10
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2R)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



- 15
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

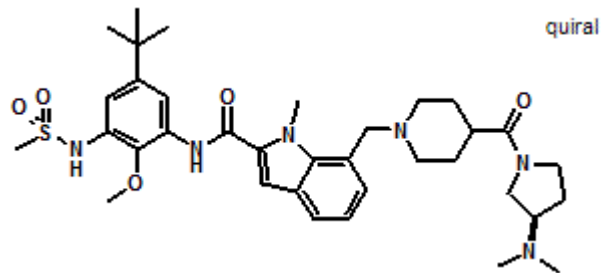


- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-7-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

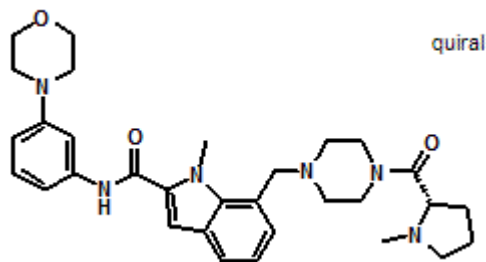


5

- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-7-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

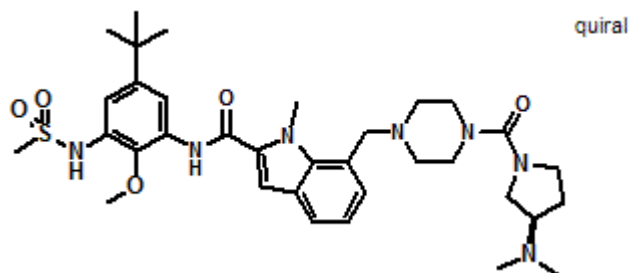


- (3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



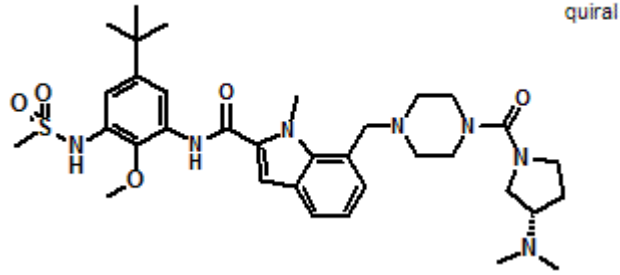
10

- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-7-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

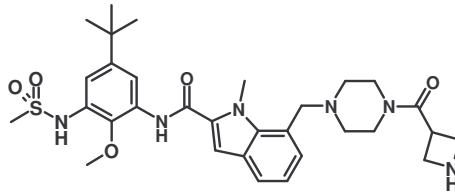


15

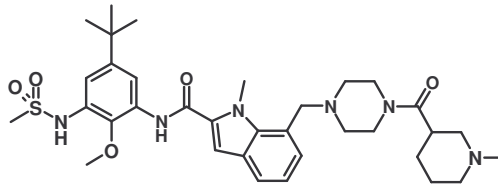
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-7-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



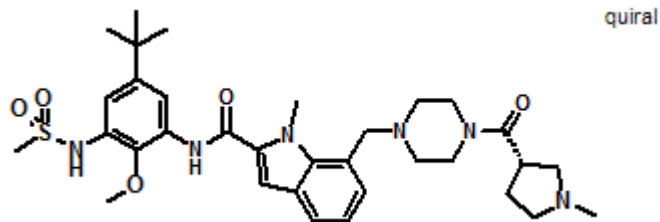
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-(azetidin-3-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



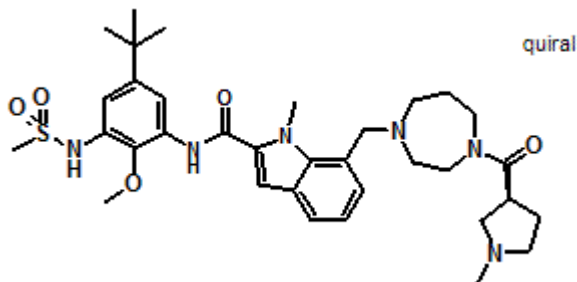
- 5
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-piperidin-3-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-3-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

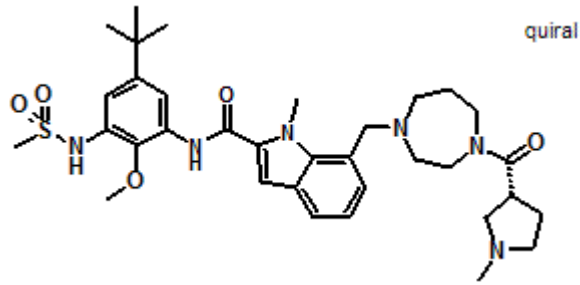


- 10
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

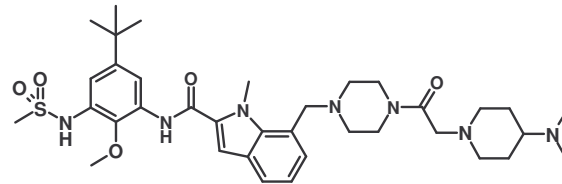


- 15
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

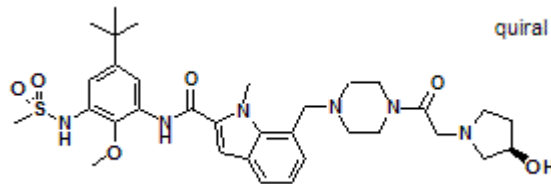




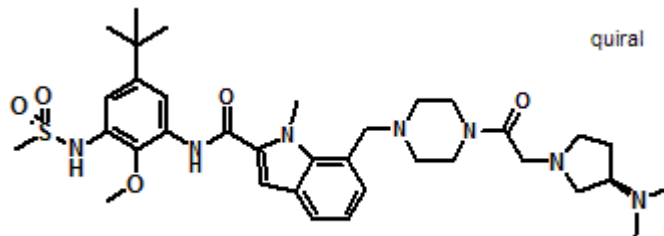
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-{4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



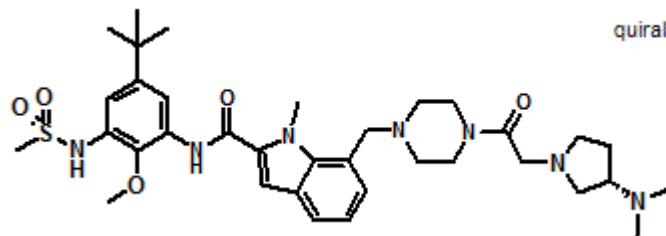
- 5
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-7-{4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



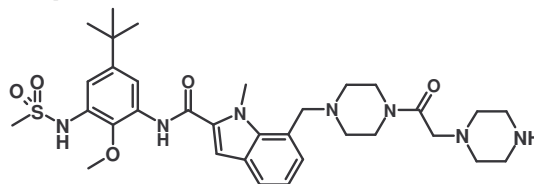
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-7-{4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



- 10
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-7-{4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

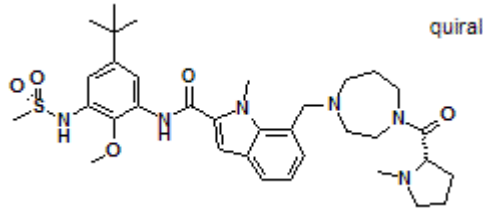


- 15
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-{4-(2-piperazin-1-il-acetil)-piperazin-1-ilmetil}-1H-indol-2-carboxílico



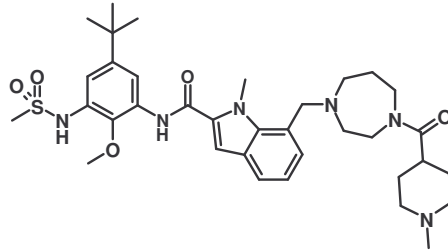
## ES 2 383 340 T3

- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

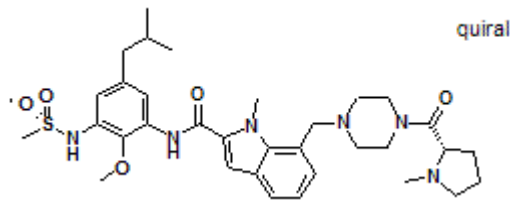


5

- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

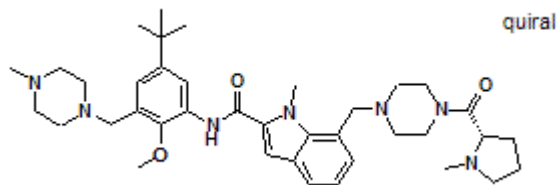


- (5-isobutil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

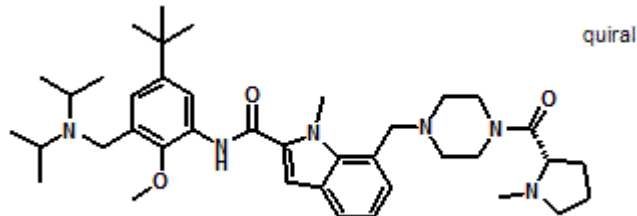


10

- [5-terc-butil-2-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

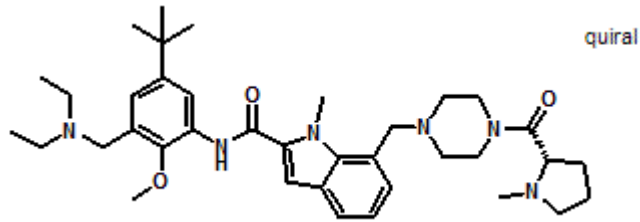


- [5-terc-butil-3-[(diisopropilamino)-metil]-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

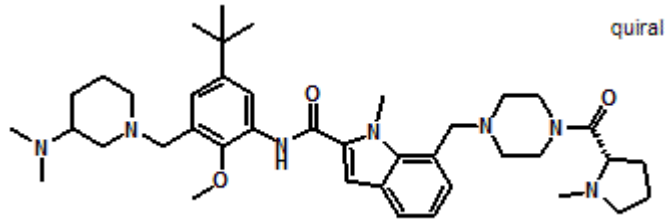


15

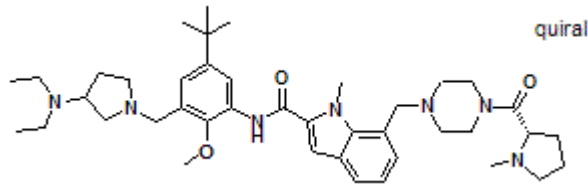
- (5-terc-butil-3-dietilaminometil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



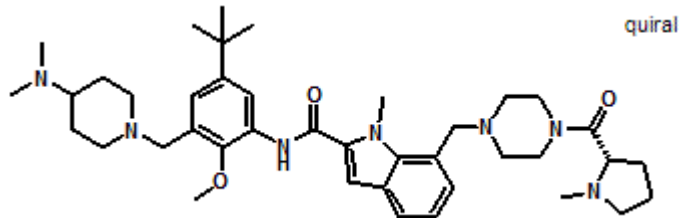
- [5-terc-butil-3-(3-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



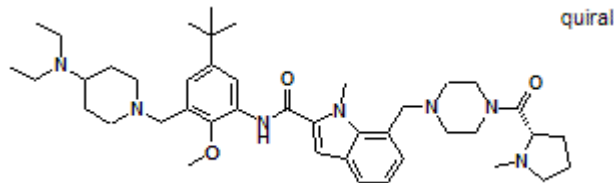
- 5
- [5-terc-butil-3-(3-dietilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



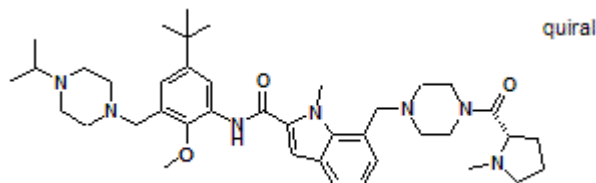
- [5-terc-butil-3-(4-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



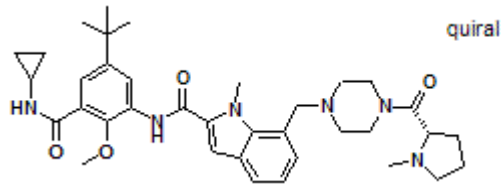
- 10
- [5-terc-butil-3-(4-dietilamino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



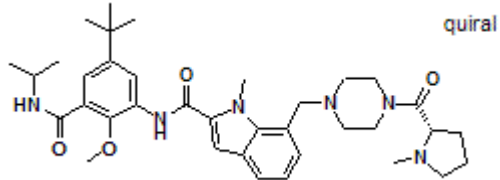
- 15
- [5-terc-butil-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



- (5-terc-butil-3-ciclopropilcarbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

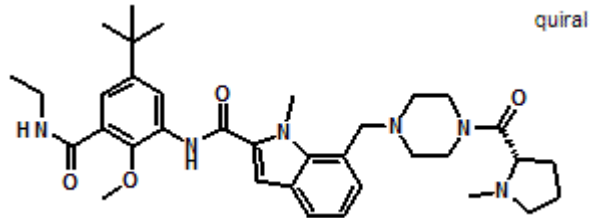


- (5-terc-butil-3-isopropilcarbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

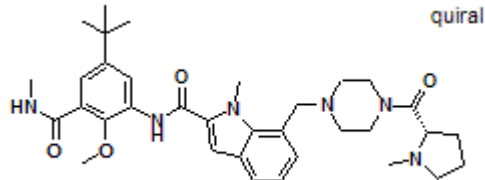


5

- (5-terc-butil-3-etilcarbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

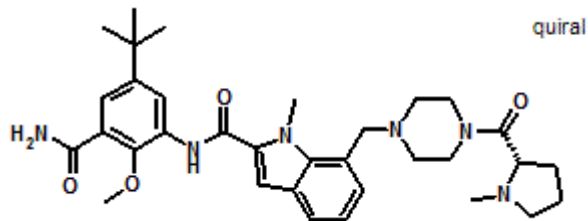


- (5-terc-butil-2-metoxi-3-metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



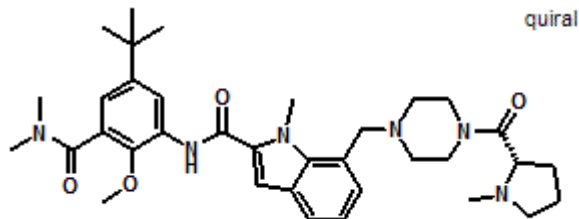
10

- (5-terc-butil-3-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

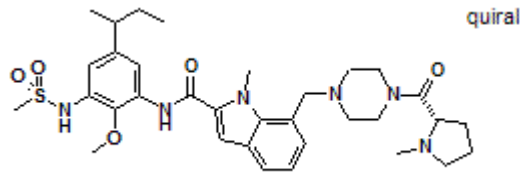


15

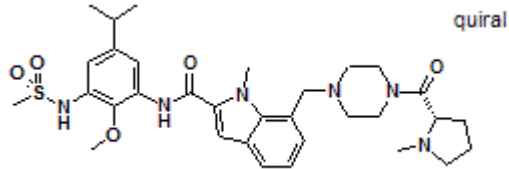
- (5-terc-butil-3-dimetilcarbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



- (5-sec-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

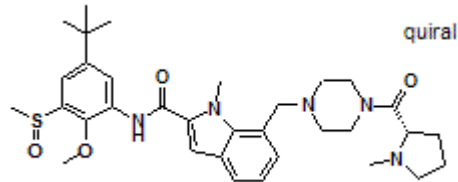


- (5-isopropil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

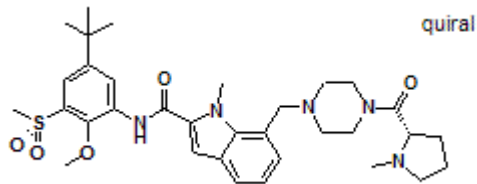


5

- (5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

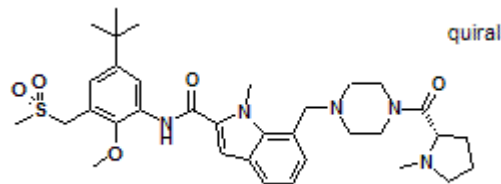


- (5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



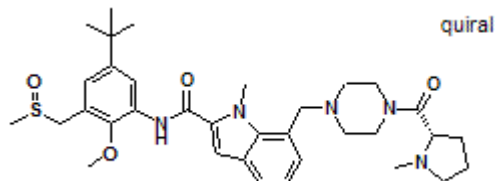
10

- (5-terc-butil-3-metansulfonilmetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

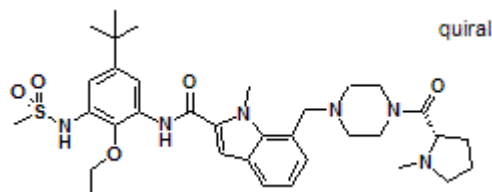


15

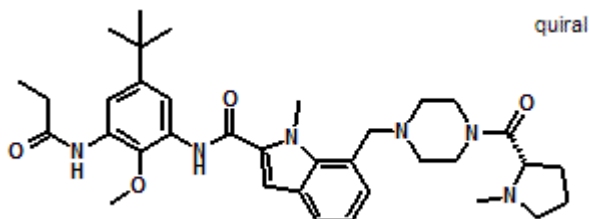
- (5-terc-butil-3-metansulfonilmetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



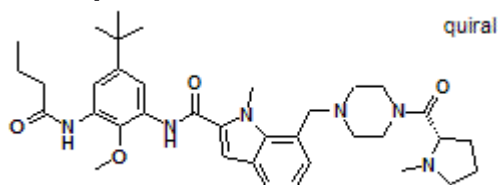
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-etoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



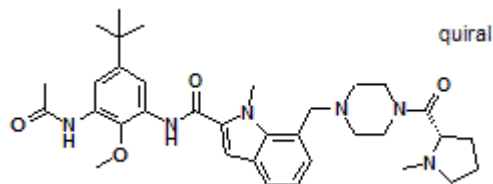
- (5-terc-butil-2-metoxi-3-propionilamino-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



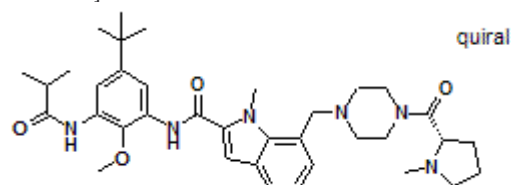
- 5
- (5-terc-butil-3-butyrylamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



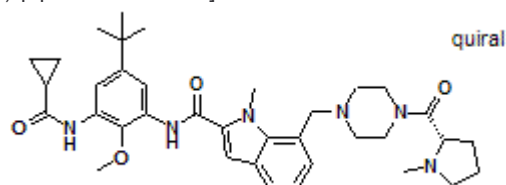
- (3-acetilamino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



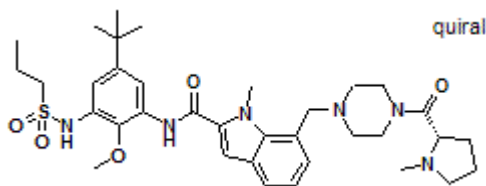
- 10
- (5-terc-butil-3-isobutyrylamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



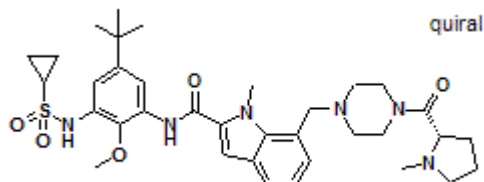
- 15
- [5-terc-butil-3-(ciclopropancarbonil-amino)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



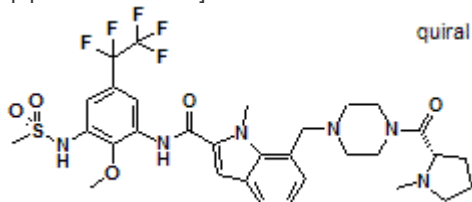
- [5-terc-butil-2-metoxi-3-(propan-1-sulfonilamino)-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



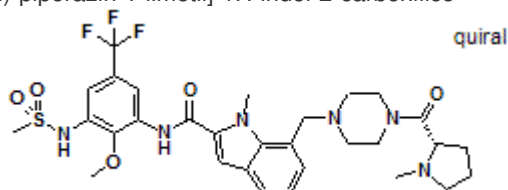
- (5-terc-butil-3-ciclopropansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



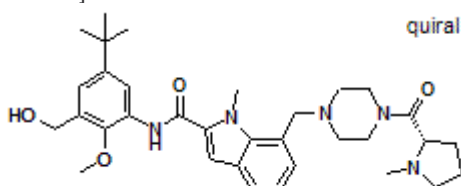
- 5
- (3-metansulfonilamino-2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



- (3-metansulfonilamino-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



- 10
- (5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



15 incluyendo sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus mezclas.

En lo que sigue se definen con mayor detalle términos y expresiones que se utilizan en lo que antecede y en lo que sigue para la descripción de los compuestos de acuerdo con la invención.

20 El término "sustituido", tal como se usa en la presente, significa que uno o varios átomos de hidrógeno están sustituidos en un átomo determinado (de un grupo / de un radical) por un átomo (un grupo / un radical) seleccionado de un grupo determinado, siempre que la valencia posible del átomo correspondiente no se supere y la sustitución lleve a un compuesto estable.

25 El término halógeno designa un átomo seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br e I.

El término heteroátomo designa un átomo seleccionado de N, O, S o P. Equivalentes designan, por ejemplo, heteroalquilo, heteroarilo o bien estructuras de alquilo o arilo en las que los átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos.

El término alquilo  $C_{1-n}$ , en donde n puede poseer un valor tal como se indicó con anterioridad, significa un grupo hidrocarbonado con 1 a n átomos de C saturado, ramificado o no ramificado. Ejemplos de grupos de este tipo abarcan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc.-pentilo, n-hexilo, iso-hexilo, etc.

5 El término alcoxi  $C_{1-n}$  o alquiloxi  $C_{1-n}$  designa un grupo alquil  $C_{1-n}-O$ , en donde alquilo  $C_{1-n}$  está definido como antes. Ejemplos de grupos de este tipo abarcan metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec.-butoxi, terc.-butoxi, n-pentoxi, iso-pentoxi, neo-pentoxi, terc.-pentoxi, n-hexoxi, iso-hexoxi, etc.

10 El término alquil  $C_{1-n}$ -carbonilo o bien alquil  $C_{1-n}$ -carbonilo designa un grupo alquil  $C_{1-n}-C(=O)$ , en donde alquilo  $C_{1-n}$  se define como con anterioridad. Los ejemplos de tales grupos comprenden metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, i-butilcarbonilo, sec.-butilcarbonilo, terc.-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, i-pentilcarbonilo, neo-pentilcarbonilo, terc.-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, i-hexilcarbonilo, etc.

15 El término cicloalquilo  $C_{3-n}$  designa, donde n puede adoptar valores tal como se indicó con anterioridad, un grupo mono-, bi-, tri- o espirocárbico saturado con 3 a n átomos de C. Los ejemplos de tales grupos comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclododecilo, biciclo[3.2.1]octilo, espiro[4.5]decilo, norpinilo, norbornilo, norcarilo, adamantilo, etc. Con preferencia, el término cicloalquilo  $C_{3-7}$  comprenden grupo monocíclicos saturados. Asimismo, para radicales cíclicos está el sufijo "c-". Por ejemplo, "c-hexilo" significa ciclohexilo o "c-alquilo  $C_{3-n}$ " significa un radical alquilo cíclico con 3-n átomos del anillo.

20 El término cicloalquil  $C_{3-n}$ -carbonilo o cicloalquil  $C_{3-n}$ -carbonilo designa un grupo cicloalquil  $C_{3-n}-C(=O)$ , en donde cicloalquilo  $C_{3-n}$  se define como arriba.

25 El término cicloalquil  $C_{3-n}$ -sulfonilo o bien cicloalquil  $C_{3-n}$ -sulfonilo designa un grupo cicloalquil  $C_{3-n}-S(=O)_2$ , en donde cicloalquilo  $C_{3-n}$  se define como con anterioridad.

El término di-(alquil  $C_{1-3}$ )amino comprende grupos amino que presentan grupos alquilo iguales o dos diferentes.

30 En caso de que en grupos, por ejemplo en  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  o  $R^7$ , los radicales alquilo presentes puedan estar sustituidos, por ejemplo fluorados, entonces no sólo comprende radicales alquilo en los grupos que significan directamente alquilo, sino también otros significados que presentan radicales alquilo como, por ejemplo, alquiloxi, alquilcarbonilo, alcoxilalquilo, etc. De esta manera, por ejemplo,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  o  $R^7$  en el significado alquiloxi o bien alcoxi, en donde los radicales alquilo pueden estar parcial o totalmente fluorados, también son difluorometoxi y trifluorometoxi.

35 La escritura usada antes y después, en la que en un grupo fenilo o un grupo heteroarilo está representado un enlace de un sustituyente en la mitad del anillo fenilo o del anillo heteroarilo, significa, siempre que no se indique otra cosa, que este sustituyente puede estar unido en cada posición libre del anillo fenilo o del anillo heteroarilo que lleva un átomo de H.

40 Como ya se mencionó al principio, los compuestos de la fórmula general I según la invención y sus sales de tolerancia fisiológica presentan valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibidora de la enzima p38 MAP-quinasa.

45 Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se pueden examinar, por ejemplo, tal como sigue:

50 La inhibición de la transferencia de señales mediada por la p38 MAP-quinasa se puede comprobar, por ejemplo, por medio de un ensayo enzimático. En este caso, se cuantifica la cantidad de un sustrato fosforilado por la quinasa. El ensayo se realiza de la siguiente manera:

#### Ensayo enzimático:

55 La reacción de la quinasa se lleva a cabo en presencia de HEPES (20 mM, pH 7),  $MgCl_2$  (10 mM), DTT (1 mM) y TWEEN20 (0,01%). Primero se disponen en un recipiente de reacción dimetilsulfóxido o inhibidor (concentración final: 1  $\mu M$ ) disueltos en dimetilsulfóxido. Luego se añade la p38 MAP-quinasa activada (concentración final 1 nM) y se incuba la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Luego se añade una mezcla de sustrato (ATF2 rotulado con GST) y ATP y se incuba todo junto durante otra hora (concentración final ATP: 100  $\mu M$ ; concentración final ATF2: 10 nM).

60 La concentración de ATF2 fosforilado se cuantifica por emisión de luz inducida por quimioluminiscencia. Para ella, se añade a la mezcla de reacción una perla donante de glutatión (concentración final: 5  $\mu g/ml$ ), que se une al glutatión en el ATF2, y anticuerpos fosfo-ATF2 (concentración final: 3 nM; este une el grupo fosfato añadido por reacción de quinasa) al que se une una perla aceptora de proteína A (concentración final: 5  $\mu g/ml$ ). Estos componentes se disuelven en un tampón que contiene 20 mM de HEPES pH 7,0, 200 mM de NaCl, 80 mM de EDTA y 0,3% de BSA.



Esta mezcla de reacción se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad. Si estas dos perlas entran en proximidad espacial, se emite luz visible que se mide en un fotómetro a 520-620 nm.

Evaluación:

5 Para determinar la actividad inhibidora de los compuestos según la invención, se calcula en qué porcentaje se inhibe la actividad de la quinasa con una concentración fija de inhibidor de 1 μM. La actividad máxima se determina, en este caso, por medio de la quinasa no inhibida. La actividad mínima o la actividad secundaria no específica se calcula por medio de una preparación de reacción sin quinasa. Los compuestos según la invención de la fórmula general I muestran, por ejemplo, valores de inhibición de >50%, con preferencia de >90%.

10 En la Tabla 2 se resume la magnitud de la inhibición de la enzima p38 MAP-quinasa –determinada como se describió más arriba- mediada por los compuestos según la invención que se representan en el punto "Preparación de los compuestos finales".

15 Determinación de la solubilidad:

Se preparan soluciones saturadas en placas de cavidades apropiadas por adición de 0,75 ml de un tampón de McIlvaine (pH 7,4) en la correspondiente cavidad que contiene 0,75 mg de sólido de una sustancia activa. Las cavidades se agitan durante 2 horas y luego se filtra a través de una membrana filtrante apropiada (típicamente, politetrafluoroetileno con 0,45 μm de tamaño de poro). La absorción del filtro se evita descartando las primeras gotas del filtrado. Se determina la cantidad de la sustancia activa disuelta por espectroscopia UV.

Determinación de la actividad de Cyp2C9:

25 Se mide la inhibición de la O-desmetilación catalizada por la isoenzima citocromo P450 2C9 de [O-metil-<sup>14</sup>C]-naproxeno por medio del compuesto de ensayo a 37 °C con citocromo recombinante humano P450 2C9.

30 El ensayo se realiza en un sistema de robot en placas de 96 cavidades. El volumen de incubación final es de 200 μl de tampón TRIS (0,1 M), cloruro de magnesio (5 mM), proteína recombinante (40 pmol/ml), naproxeno <sup>14</sup>C-marcado (80 μM) y el compuesto de ensayo en una de cuatro concentraciones (50 μM, 10 μM, 2 μM y 0,4 μM) en cada caso como duplicado. Después de un breve período de preincubación, se inician las reacciones por adición del cofactor (NADPH, 1 mM) y después de 15 min por adición de 50 μl de una solución acuosa al 10% de ácido tricloroacético. Se transfiere una alícuota del incubado en una placa de extracción en fase sólida de 96 cavidades y se extrae. En este caso, no se retiene el <sup>14</sup>C-formaldehído producido en la reacción en la placa de extracción en fase sólida y, así, se separa del sustrato no metabolizado por lavado de la placa de extracción en fase sólida con agua. Se transfiere una alícuota del eluato en una placa de cavidades apropiada para centelleo líquido. La velocidad de formación de <sup>14</sup>C-formaldehído en estas incubaciones se compara con el control que no contiene ningún compuesto de ensayo.

40 La IC<sub>50</sub> se determina de acuerdo con el método del cuadrado mínimo de error por medio de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de actividad de control} = (100 \% \text{ de actividad de control} / (1 + (I / IC_{50})^S)) - B$$

- con
- 45 I = concentración de inhibidor
- S = pendiente
- B = actividad secundaria

50 Cuando la inhibición de la reacción ya con la menor concentración de compuesto de ensayo es >50%, la IC<sub>50</sub> se indica con <0,4 μM.

Tabla 2. Acción inhibidora de compuestos de la fórmula general I según la invención sobre la enzima p38 MAP-quinasa con una concentración de inhibidor de 1 μM

ES 2 383 340 T3

Tabla 2:

Ejemplo	p38 (% Inh @ 1 µM)	CYP 2C9 IC50 (µM)	Solubilidad a pH 7,4 (mg/ml)	Ejemplo	p38 (% Inh @ 1 µM)	CYP 2C9 IC50 (µM)	Solubilidad a pH 7,4 (mg/ml)
1(1)	99,6	2,13	0,340	13	99,1	0,50	0,017
2	99,1	1,29	0,010	15	99,4	2,54	0,230
2(1)	99,0	0,88	0,028	10(4)	99,1	0,44	0,370
3	99,0	1,26	0,085	10(3)	99,3	1,60	0,590
1(2)	98,5	1,34	0,059	10(2)	99,4	0,46	0,390
1(3)	99,1	1,04	0,160	10(1)	99,1	1,29	0,380
1(4)	99,2	0,89	0,100	10	99,1	1,32	0,420
1(5)	99,0	1,63	0,670	9(2)	98,2	7,76	0,860
1(6)	99,3	1,43	0,560	9(1)	95,8	6,70	0,570
1	98,9	2,42	0,360	11(2)	18,0	10,40	>1,000
4	99,4	0,44	0,078	11(1)	13,2	2,65	>1,000
1(7)	98,9	0,78	0,170	9	98,8	10,98	>1,000
1(8)	98,9	1,02	0,084	9(7)	98,8	44,69	0,880
1(9)	98,9	1,12	0,440	9(6)	97,7	10,42	0,470
5	98,6	1,15	0,620	9(5)	97,5	6,88	0,490
1(10)	99,6	0,41	0,043	9(4)	98,0	8,11	0,690
1(11)	99,2	0,41	0,045	9(3)	98,9	6,84	0,700
1(12)	98,9	1,55	0,140	1(26)	19,8	2,39	0,049
1(14)	99,1	0,63	0,120	1(25)	35,4	7,91	0,048
1(13)	98,7	0,56	0,040	11(3)	99,0	0,87	0,680
1(19)	98,5	3,59	0,098	11(3)	98,7	0,56	>1,000
1(18)	98,0	0,84	0,080	1(24)	54,2	2,47	0,036
1(17)	99,1	0,99	0,046	14(1)	97,9	5,27	0,097
6(3)	98,5	2,93	0,910	14	98,8	1,43	0,027
7	98,7	5,32	0,110	11(6)	99,6	3,18	0,680
1(16)	98,4	20,42	0,620	11(5)	99,6	2,34	0,053
6(2)	98,9	0,70	>1,000	8(2)	99,5	5,77	0,120
6(1)	99,2	0,47	0,047	1(27)	79,6	16,40	0,550
6	98,6	3,43	>1,000	8(1)	98,1	6,48	0,120
1(15)	98,9	1,21	0,073	8	97,3	1,67	0,280
11(4)	99,5	0,46	0,043	1(23)	97,0	1,77	0,280
11	92,0	5,90	0,450	1(22)	99,1	1,54	0,042
11(3)	98,6	0,78	0,160	1(21)	98,9	4,02	0,045
11(7)	99,3	0,41	0,110	1(20)	99,1	2,59	0,124
13(1)	99,3	0,67	0,012	5(1)	94,9	2,04	0,170
12(4)	96,4	0,65	0,059	5(2)	98,0	0,99	0,160
12(3)	97,3	2,15	0,091	Vc	99,1	<0,4 (BC)	< 0,001
12(2)	98,2	3,46	0,630	Va	98,8	<0,4 (BC)	< 0,001
12(1)	87,7	0,96	0,044	Vb	99,1	<0,4 (BC)	< 0,001
12	97,9	0,50	0,660				

Indicaciones

De acuerdo con la capacidad de inhibir la actividad de la p38 MAP-quinasa, son apropiados los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables en principio para tratar y/o tratar preventivamente todos aquellos estados o enfermedades que son influidos por una inhibición de la actividad de la p38 MAP-quinasa. Los compuestos según la invención son apropiados, por ejemplo, para mejorar un nivel de citoquina anormal mediado por la p38 MAP-quinasa, en especial para regular una sobreproducción de las citoquinas IL-1, IL-4, IL-8 y TNF- $\alpha$ . Por ello, los compuestos según la invención son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades, en especial en caso de enfermedades de las vías aéreas, enfermedades o trastornos gastrointestinales, enfermedades inflamatorias (en especial de las vías aéreas, de las articulaciones, la piel o los ojos), enfermedades autoinmunes, trastornos destructivos de los huesos, trastornos proliferativos, trastornos de la angiogénesis, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades infecciosas y enfermedades virales, así como enfermedades del sistema nervioso central y periférico.

Se ha de mencionar preferentemente la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas o pulmonares que están acompañadas de una incrementada producción de mucosa, inflamaciones y/o enfermedades obstructivas de las vías aéreas tales como, por ejemplo, bronquitis aguda, alérgica o crónica, bronquitis obstructiva crónica (EPOC), tos, enfisema pulmonar, rinitis alérgica o no alérgica o sinusitis, rinitis o sinusitis crónica, asma, alveolitis, enfermedad del granjero, vías aéreas hiperreactivas, bronquitis infecciosa o neumonitis, asma pediátrico, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, ARDS (síndrome de disnea aguda del adulto), edema bronquial, edema pulmonar, bronquitis, neumonía o penmonía intersticial provocada por causas como aspiración, inhalación de gases tóxicos o bronquitis, neumonía o neumonía intersticial provocada por insuficiencia cardíaca, radiación, quimioterapia, fibrosis quística o mucoviscidosis y déficit de alfa 1-antitripsina.

Además, se ha de mencionar con preferencia el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal como, por ejemplo, alteraciones agudas o crónicas en caso de inflamación de la vejiga biliar, enfermedad de Morbus, colitis ulcerosa, pseudopólipos inflamatorios, pólipos juveniles, colitis quística profunda, neumatosis cistoide intestinal, enfermedades de las vías biliares y vejiga biliar, por ejemplo, cálculos biliares y conglomerados, enfermedades inflamatorias de las articulaciones como artritis reumatoidea o enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo, psoriasis) y los ojos.

Además, se han de mencionar con preferencia la prevención y el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central o periférico como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple aguda y crónica, estados de dolor agudos y crónicos, así como lesiones del cerebro provocada por ataque apopléjico, hipoxia o traumatismo cerebral.

Los compuestos según la invención, incluyendo sus sales fisiológicamente tolerables, son especialmente apropiados para la prevención o el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, en especial EPOC y asma.

Combinaciones

Debido a sus propiedades biológicas, los compuestos de la fórmula general I según la invención se pueden usar solos o en combinación con otros principios activos según la invención de la fórmula I. Eventualmente, los compuestos de la fórmula I también se pueden emplear en combinación con uno o varios otros principios farmacológicamente activos. Para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, se pueden usar los compuestos de la fórmula general I según la invención solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para las vías aéreas como, por ejemplo, sustancias de acción secretolítica (por ejemplo, ambroxol, N-acetilcisteína, inhibidores de EGFR), broncolítica (por ejemplo, tiotropio o ipratropio o fenoterol, salmeterol, salbutamol) y/o antiinflamatoria [por ejemplo, teofilinas o glucocorticoides (como, por ejemplo, prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, beclometasona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, dexametasona, betametasona), inhibidores del receptor de leucotrienos o inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, antihistamínicos, inhibidores de PDE4 (como, por ejemplo, enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast, pumafentrina, lirimilast, arofilina, atizoram)]. Además, estos compuestos se pueden combinar con sustancias antiinflamatorias no esteroideas ("NSAID"; tales como, por ejemplo, ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib), agonistas de dopamina, estatinas, principios activos antivirales como abacavir, inhibidores de PI3-quinasa, inhibidores de MRP4, antagonistas de PAF y agentes antiproliferativos (por ejemplo, metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, prograf)). Las combinaciones que contienen uno o varios de los compuestos antes mencionados se pueden emplear juntos o sucesivamente para la administración simultánea, secuencial o separada. La administración de estos compuestos, sola o en combinación con otros principios activos puede tener lugar por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, por inhalación o transdérmica o por vía oral, siendo especialmente adecuados para la inhalación las formulaciones aerosol.

Para el tratamiento de enfermedades en el ámbito del tracto gastrointestinal los compuestos según la invención de la fórmula general I se puede administrar igualmente solos o en combinación con sustancias que influyen sobre la motilidad o sobre las secreciones. Estas combinaciones se pueden administrar ya sea simultánea o secuencialmente.

Además, los compuestos según la invención se pueden usar en la terapia tumoral en combinación con terapéuticos antitumorales, por ejemplo, en combinación con inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósidos), inhibidores de la mitosis (por ejemplo, vinblastina), con compuestos que interactúan con ácidos nucleicos (por

ejemplo, cisplatino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas hormonales (por ejemplo, tamoxifeno), inhibidores de procesos metabólicos (por ejemplo, 5-FU, etc.), citoquinas (por ejemplo, interferones), anticuerpos, etc. Estas combinaciones se pueden administrar ya sea simultánea o secuencialmente.

## 5 Formas de administración

La dosificación necesaria para conseguir un efecto correspondiente en el tratamiento o la profilaxis depende habitualmente del compuesto a administrar, del paciente, del tipo y de la gravedad de la enfermedad o estado y del tipo y frecuencia de la administración, y se encuentra en la discreción del médico que lo trata. Convenientemente, la dosificación con administración inhalativa puede estar en el rango de 0,01 a 100 mg/kg, con preferencia 0,01 a 10 mg/kg, y con administración oral, en el rango de 0,01 a 100 mg/kg, con preferencia 0,01 a 10 mg/kg, en cada caso 1 a 4 x día. Para ello, se pueden incorporar los compuestos de la fórmula I preparados según la invención eventualmente en combinación con otras sustancias activas junto con uno o varios excipientes, conservantes y/o diluyentes usuales inertes, por ejemplo, con glucosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, dextrano, almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, sorbita, manita, xilita, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, cloruro de sodio, carbonato de calcio, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilesteárico, carboximetilcelulosa, sustancias con contenido de grasa como grasa sólida o sus mezclas apropiadas, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, benzoato de sodio, sustancias tensioactivas como lecitina de soja, ácido oleico, polisorbato o polivinilpirrolidona en preparaciones galénicas usuales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, supositorios, emulsiones, polvos o aerosoles para inhalación. Para preparar los aerosoles de inhalación con contenido de gas propelente, se usan gases propelentes o mezclas de gases propelentes tales como, por ejemplo, n-propano, n-butano, isobutano, hidrocarburos halogenados tales como derivados fluorados de metano, etano [por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (TG134a)], propano [por ejemplo, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (TG227)], butano, ciclopropano o ciclobutano.

La dosis para los participantes en la combinación precedentemente recogidos asciende en este caso convenientemente a 1/5 de la dosificación más baja habitualmente aconsejada hasta 1/1 de la dosificación normalmente aconsejada.

Por lo tanto, otro objeto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o de una sal fisiológicamente compatible de un compuesto de este tipo en combinación con al menos uno de los principios activos precedentemente descritos como participantes en la combinación para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o estados sobre los que se puede influir por inhibición de la enzima p38-quinasa. En este caso, se trata preferentemente de una enfermedad de las vías aéreas, en especial de una de las enfermedades o estados antes enumerados, muy especialmente de EPOC o asma.

El uso del compuesto de acuerdo con la invención, o de una sal fisiológicamente compatible del mismo, en combinación con otro principio activo puede realizarse simultáneamente o de forma desplazada en el tiempo, pero especialmente próximos en el tiempo. En el caso de un uso simultáneo, los dos principios activos son administrados juntos al paciente; en el caso de un uso desplazado en el tiempo, los dos principios activos son administrados sucesivamente al paciente en un espacio de tiempo de menos o igual a 12, en especial de menos o igual a 6 horas.

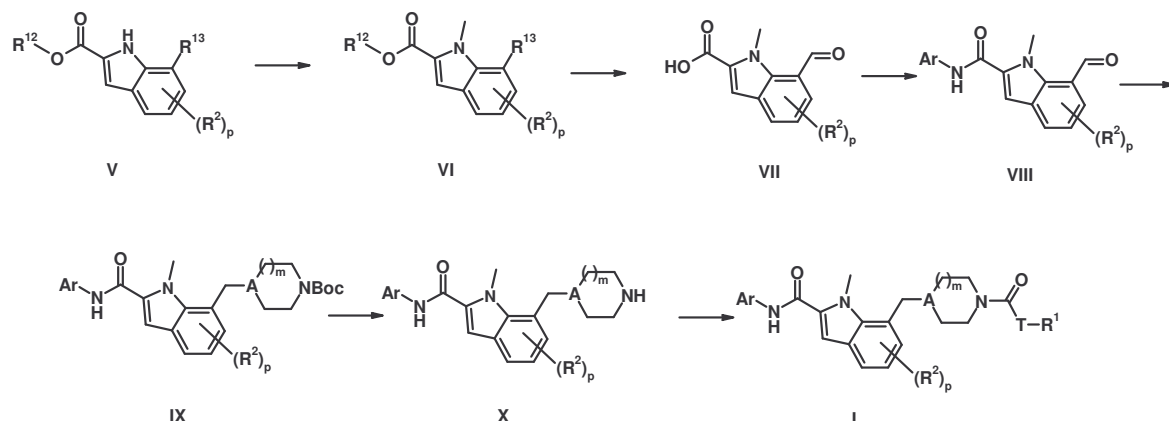
Por consiguiente, otro objeto de esta invención se refiere a un medicamento que presenta un compuesto de acuerdo con la invención o una sal fisiológicamente compatible de un compuesto de este tipo, así como al menos uno de los principios activos descritos precedentemente como participantes en la combinación, eventualmente junto a uno o varios excipientes, conservantes y/o agentes diluyentes inertes.

El compuesto según la invención o una sal de tolerancia fisiológica y el otro principio activo por combinar pueden estar presentes juntos en una forma de dosificación, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, un polvo o aerosol para inhalación o separados en dos formas de dosificación iguales o diferentes, por ejemplo, como el llamado kit-of-parts.

## 55 Procedimientos de preparación

Los compuestos según la invención se pueden obtener usando procedimientos de síntesis en principio conocidos. Así, los compuestos pueden obtenerse preferentemente según los procedimientos de preparación según la invención explicados con mayor detalle en lo que sigue.

La preparación de compuestos de la fórmula general I se puede realizar de acuerdo con el procedimiento a) según la invención mostrado en el esquema 1, en el que Ar, m, T, R<sup>2</sup>, p y R<sup>1</sup> se definen como con anterioridad, A es nitrógeno, R<sup>13</sup> es Br o I e hidrógeno, metilo o etilo, partiendo de compuestos de la fórmula general V.



Esquema 1 (procedimiento a)

- El compuesto de la fórmula general V, en el que  $R^{13}$  representa Br y  $R^{12}$  es etilo, se describe en *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2978-2987. Los compuestos de la fórmula general V se pueden convertir en compuestos de la fórmula general VI al hacerlo reaccionar con un agente de metilación como, por ejemplo, yodometano, bromometano, sulfato de dimetilo o carbonato de dimetilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base como hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc.-butanolato de potasio, terc.-butanolato de sodio, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N-metil-pirrolidona a temperaturas de entre  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pero con preferencia entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Si en esta reacción se emplean compuestos de la fórmula general V, en la que  $R^{12}$  es hidrógeno, se producen aquí compuestos de la fórmula general VI, en la que  $R^{12}$  es metilo. Los compuestos de la fórmula general VI, en la que  $R^{12}$  es metilo o etilo, se convierten en compuestos de la fórmula general VI, en la que  $R^{12}$  es hidrógeno. Esta reacción se realiza hidrolíticamente en un disolvente acuoso, por ejemplo, en agua, metanol/agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahydrofurano/agua o 1,4-dioxano/agua, pero preferentemente en metanol/agua, en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, pero preferentemente en hidróxido de sodio, o de forma aprótica, por ejemplo, en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas de entre 0 y  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , con preferencia a temperaturas de entre 10 y  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
- Los compuestos de la fórmula general VI, en los que  $R^{12}$  es hidrógeno, se convierten luego en compuestos de la fórmula general VII. En un intercambio de halógeno-metal por reacción con n-butil-litio, sec.-butil-litio, terc.-butil-litio o complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en un disolvente inerte como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano a temperaturas de entre  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pero con preferencia entre  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  eventualmente después de la adición previa de una base como hidruro de sodio o hidruro de potasio a temperaturas de entre  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  se genera primero una especie organometálica. Luego se hace reaccionar con un electrófilo como N,N-dimetilformamida, N-formilpiperidina o N-formilpirrolidina a temperaturas de entre  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  en compuestos de la fórmula general VII.
- Los ácidos carboxílicos de la fórmula general VII se hacen reaccionar luego con una anilina en la anilida de la fórmula general VIII. Para ello, se activa el ácido carboxílico in situ por adición de N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o anhídrido de ácido n-propilfosfónico y se hace reaccionar en un disolvente aprótico dipolar como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahydrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o dimetilsulfóxido, pero con preferencia en N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona con una anilina en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente un catalizador como 4-N,N-dimetilaminopiridina a temperaturas de entre  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pero con preferencia entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
- Alternativamente, el ácido carboxílico se convierte primero en un cloruro de ácido. Para ello se hace reaccionar el ácido carboxílico con cloruro de tionilo, oxiclururo de fósforo o cloruro de oxalilo eventualmente en un disolvente como tolueno, benceno o diclorometano a temperaturas de entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El cloruro de ácido obtenido de esta manera se hace reaccionar con la anilina en un disolvente como diclorometano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida a temperaturas de entre  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pero con preferencia entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  y eventualmente en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente en presencia de un catalizador como 4-N,N-dimetilaminopiridina.
- Además, el ácido carboxílico se puede convertir en una imidazolida de ácido. Para ello, se hace reaccionar con carbonildiimidazol en un disolvente como diclorometano, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano a temperaturas de entre  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La imidazolida de ácido obtenida de esta manera se hace reaccionar con la anilina en un disolvente como diclorometano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, pero con preferencia tetrahydrofurano, a



temperaturas de entre -30 °C y 150 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 80 °C, y eventualmente en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente en presencia de un catalizador como 4-N,N-dimetilaminopiridina.

5 Los aldehídos de la fórmula general VIII se hacen reaccionar con N-Boc-piperazina en presencia de un agente de reducción como triacetoxiborhidruro de sodio o cianoborhidruro de sodio así como un ácido como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético en un disolvente como diclorometano, 1,2-dicloroetano, metanol o etanol a temperaturas de entre 0 °C y 60 °C en compuestos de la fórmula general IX.

10 El grupo terc.-butiloxicarbonilo en los compuestos de la fórmula general IX se separa por tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico o por tratamiento con yodotrimetilsilano eventualmente usando un disolvente como cloruro de metileno, 1,4-dioxano, metanol o éter dietílico.

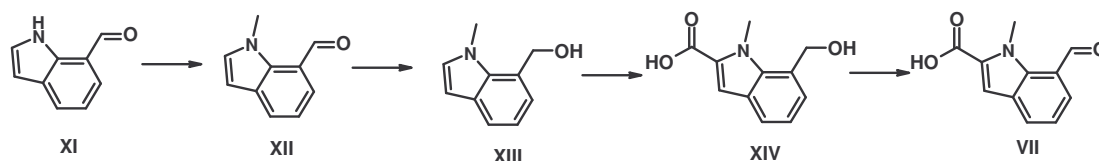
15 Las aminas obtenidas en este caso de la fórmula general X se acilan luego en compuestos de la fórmula general I. En este caso, se pueden incorporar radicales acilo por reacción de un compuesto de la fórmula general X con un reactivo de acilación como, por ejemplo, un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base como hidróxido de sodio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina así como en un disolvente como diclorometano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida a temperaturas de entre -30 °C y 120 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 80 °C.

20 De modo alternativo, la reacción se puede llevar a cabo por acilación con un ácido. Para ello, se activa el ácido in situ por adición de N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diclohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o anhídrido de ácido n-propilfosfónico y se hace reaccionar en un disolvente aprótico dipolar como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahydrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o dimetilsulfóxido, pero con preferencia en N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona con un compuesto de la fórmula general X en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente un catalizador como 4-N,N-dimetilaminopiridina a temperaturas de entre -20 °C y 80 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 50 °C.

30 La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base como hidróxido de sodio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina así como en un disolvente como diclorometano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida a temperaturas de entre -30 °C y 150 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 100 °C.

35 De modo alternativo, se obtienen radicales aminocarbonilo por reacción de un compuesto de la fórmula general X con fosgeno, difosgeno o trifosgeno en un disolvente como diclorometano, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano en presencia de una base como por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina, pero con preferencia N,N-diisopropil-N-etil-amina y posterior tratamiento con una amina a temperaturas de entre -20 °C y 100 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 50 °C.

40 La preparación de compuestos de la fórmula general VII, en los que R<sup>2</sup> es hidrógeno, se puede realizar según el procedimiento b) según la invención indicado en el esquema 2 partiendo de 1H-indol-7-carbaldehído XI.



Esquema 2 (procedimiento b))

45 En este caso, se metila 1H-indol-7-carbaldehído XI en el nitrógeno del indol, obteniendo el compuesto XII. Esta reacción se lleva a cabo con un agente de metilación como, por ejemplo, yodometano, bromometano, dimetilsulfato o dimetilcarbonato en presencia de una base como hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc.-butanolato de potasio, terc.-butanolato de sodio, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona a temperaturas de entre -30 °C y 150 °C pero con preferencia entre 0 °C y 100 °C.

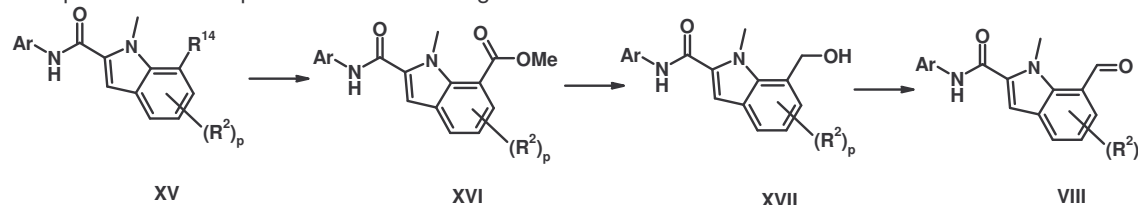
50 Luego se reduce el grupo aldehído en alcohol. Para ello, se hace reaccionar el compuesto XII con un agente de reducción como, por ejemplo, borhidruro de sodio, borhidruro de litio, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente como metanol, etanol, éter dietílico, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o diclorometano a temperaturas de entre -78 °C y 80 °C, pero con preferencia entre -40 °C y 50 °C, obteniendo el compuesto XIII.

55 Para incorporar el grupo ácido carboxílico, se metaliza el compuesto XIII con un exceso de una base fuerte como, por ejemplo, n-butil-litio, sec.-butil-litio, terc.-butil-litio o complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il-magnesio-cloruro de litio en un disolvente inerte como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano a temperaturas de entre -50 °C y 80 °C pero con preferencia entre -20 °C y 40 °C en posición 2 y luego se hace reaccionar con dióxido de carbono en el ácido carboxílico XIV.

El grupo alcohol en XIV se oxida en el aldehído VII. Esta transformación se puede realizar con peryodinato de Dess-Martin (*J. Chem. Soc.* 1983, 48, 4156), por oxidación de Swern (*J. Org. Chem.* 1976, 41, 957), por oxidación de Ley (*Synthesis* 1994, 639) o por oxidación catalizado con TEMPO (*Tetrahedron Lett.* 1992, 5029).

El compuesto VII obtenido de esta manera se puede hacer reaccionar luego según el procedimiento a) indicado en el esquema 1 en los compuestos finales de la fórmula general I, en los que  $R^2$  es hidrógeno y A es nitrógeno.

La preparación de compuestos de la fórmula general VIII también se puede realizar según el procedimiento c) según la invención indicado en el esquema 3, en el que Ar,  $R^2$  y p se definen como con anterioridad y  $R^{14}$  es  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ , Br o I a partir de los compuestos de la fórmula general XV.



10 Esquema 3 (procedimiento c))

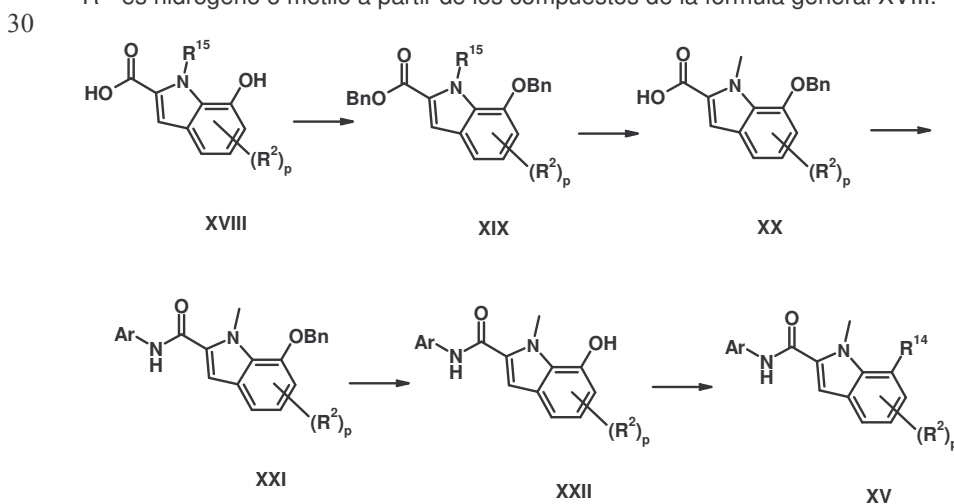
En este caso, los compuestos de la fórmula general XV se convierten por reacción con monóxido de carbono y metanol en presencia de cantidades catalíticas de acetato de paladio II, cantidades catalíticas de un ligando como, por ejemplo, 1,3-bis-(difenilfosfino)-propano o 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, así como una base como trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina en los ésteres metílicos XVI.

Ellos se convierten por reacción con un agente de reducción como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o borhidruro de litio pero con preferencia hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte como, éter dietílico, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a temperaturas de entre  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  en los alcoholes de la fórmula general XVII.

La oxidación de los compuestos de la fórmula general XVII en los aldehídos de la fórmula general VIII se puede llevar a cabo con peryodinato de Dess-Martin (*J. Chem. Soc.* 1983, 48, 4156), por oxidación de Swern (*J. Org. Chem.* 1976, 41, 957), por oxidación de Ley (*Synthesis* 1994, 639) o por oxidación catalizado con TEMPO (*Tetrahedron Lett.* 1992, 5029).

Los compuestos de la fórmula general VIII obtenidos de esta manera se pueden hacer reaccionar luego según el procedimiento a) indicado en el esquema 1 en los compuestos terminales de la fórmula general I.

La preparación de compuestos de la fórmula general XV también se puede realizar según el procedimiento d) según la invención indicado en el esquema 4, en el que Ar,  $R^2$  y p se definen como con anterioridad y  $R^{14}$  es  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$  y  $R^{15}$  es hidrógeno o metilo a partir de los compuestos de la fórmula general XVIII.



30 Esquema 4 (procedimiento d))

Para ello, se convierten compuestos de la fórmula general XVIII por reacción con cloruro de bencilo o bromuro de bencilo en presencia de una base como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc.-butanolato de potasio, terc.-butanolato de sodio, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina, carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metil-pirrolidona o dimetilsulfóxido a temperaturas de entre  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  pero con preferencia entre  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  en compuestos de la fórmula general XIX.

35 Aquí se emplean compuestos de la fórmula general XVIII, en la que  $R^{15}$  es hidrógeno, se obtienen compuestos de la fórmula general XIX, en la que  $R^{15}$  es hidrógeno. Ellos se pueden convertir en compuestos de la fórmula general

XIX, en la que R<sup>15</sup> es metilo. Para ello, se hace reaccionar con un agente de metilación como, por ejemplo, yodometano, bromometano, dimetilsulfato o dimetilcarbonato. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base como hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc.-butanolato de potasio, terc.-butanolato de sodio, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N-metil-pirrolidona a temperaturas de entre -30 °C y 150 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 100 °C.

Luego se separa el grupo éster bencílico en los compuestos de la fórmula general XIX. Esta reacción se realiza hidrolíticamente en un disolvente acuoso, por ejemplo, en agua, metanol/agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o 1,4-dioxano/agua, pero preferentemente en metanol/agua, en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, pero preferentemente en hidróxido de sodio, o de forma aprótica, por ejemplo, en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas de entre 0 y 120 °C, con preferencia a temperaturas de entre 10 y 100 °C.

Los ácidos carboxílicos de la fórmula general XX obtenidos de esta manera se hacen reaccionar luego con una anilina en la anilida de la fórmula general XXI. Para ello, se activa el ácido carboxílico in situ por adición de N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diclohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o anhídrido de ácido n-propilfosfónico y se hace reaccionar en un disolvente aprótico dipolar como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N-metil-pirrolidona o dimetilsulfóxido, pero con preferencia en N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona con una anilina en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente un catalizador como 4-N,N-dimetilaminopiridina a temperaturas de entre -20 °C y 80 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 50 °C.

Alternativamente, el ácido carboxílico se convierte primero en un cloruro de ácido. Para ello se hace reaccionar el ácido carboxílico con cloruro de tionilo, oxiclóruo de fósforo o cloruro de oxalilo eventualmente en un disolvente como tolueno, benceno o diclorometano a temperaturas de entre 0 °C y 120 °C. El cloruro de ácido obtenido de esta manera se hace reaccionar con la anilina en un disolvente como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida a temperaturas de entre -30 °C y 150 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 80 °C y eventualmente en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente en presencia de un catalizador como 4-N,N-dimetilaminopiridina.

Además, el ácido carboxílico se puede convertir en una imidazolida de ácido. Para ello, se hace reaccionar con carbonildiimidazol en un disolvente como diclorometano, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a temperaturas de entre 20 °C y 100 °C. La imidazolida de ácido obtenida de esta manera se hace reaccionar con la anilina en un disolvente como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, pero con preferencia tetrahidrofurano, a temperaturas de entre -30 °C y 150 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 80 °C, y eventualmente en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente en presencia de un catalizador como 4-N,N-dimetilaminopiridina.

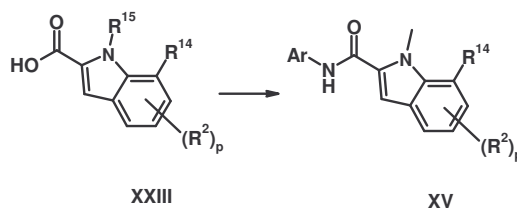
La separación del radical bencílico en los compuestos de la fórmula general XXI se realiza ventajosamente de forma hidrogenolítica, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón o hidróxido de paladio sobre carbón en un disolvente apropiado como metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo o ácido acético glacial, eventualmente con adición de un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas de entre 0 y 100 °C, pero con preferencia a temperaturas de entre 20 y 60 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero con preferencia de 1 a 3 bar, obteniendo fenoles de la fórmula general XXII. El fenol de la fórmula XXII, en la que Ar representa 5-terc.-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno, se describe en el documento US20040186114.

Luego se convierten los fenoles de la fórmula general XXII obtenidos de esta manera por reacción con N-fenil-trifluorometansulfonimida o anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de una base como hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc.-butanolato de potasio, terc.-butanolato de sodio, bis-(trimetilsilil)-amida de litio, bis-(trimetilsilil)-amida de sodio, bis-(trimetilsilil)-amida de potasio, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina, piridina, 2,6-lutidina, 4-N,N-dimetilaminopiridina, carbonato de potasio o carbonato de cesio, pero con preferencia trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina, en un disolvente como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metil-pirrolidona o dimetilsulfóxido a temperaturas de entre -50 °C y 120 °C, pero con preferencia entre -20 °C y 80 °C, en triflatos de la fórmula general XV.

Los compuestos de la fórmula general XV preparados de esta manera se pueden hacer reaccionar luego según el procedimiento c) mostrado en el esquema 3 en los compuestos de la fórmula general VIII, que luego se pueden convertir según el procedimiento a) mostrado en el esquema 1 en los compuestos finales de la fórmula general I.

La preparación de compuestos de la fórmula general XV se puede realizar según el procedimiento e) según la invención mostrado en el esquema 5, en el que Ar, R<sup>2</sup> y p se definen como con anterioridad, R<sup>14</sup> es Br o I y R<sup>15</sup> es hidrógeno o metilo, partiendo de compuestos de la fórmula general XXIII.





Esquema 5 (procedimiento e))

5 Los compuestos de la fórmula general XXIII, en la que  $R^{15}$  es hidrógeno, se pueden convertir en compuestos de la fórmula general XXIII, en la que  $R^{15}$  es metilo. Para ello, se hace reaccionar con un agente de metilación como, por ejemplo, yodometano, bromometano, dimetilsulfato o dimetilcarbonato. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base como hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc.-butanolato de potasio, terc.-butanolato de sodio, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N-metil-pirrolidona a temperaturas de entre  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pero con preferencia entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El éster metílico obtenido en este caso luego se separa. Esta reacción se realiza hidrolíticamente en un disolvente acuoso, por ejemplo, en agua, metanol/agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o 1,4-dioxano/agua, pero preferentemente en metanol/agua, en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, pero preferentemente en hidróxido de sodio, o de forma aprótica, por ejemplo, en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas de entre  $0$  y  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , con preferencia a temperaturas de entre  $10$  y  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

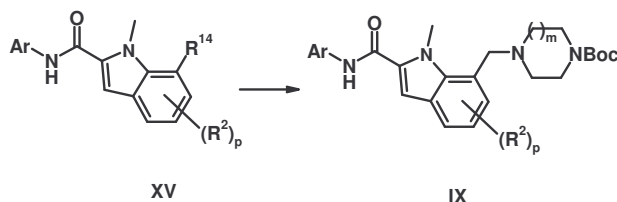
20 Los ácidos carboxílicos de la fórmula general XXIII, en los que  $R^{15}$  es metilo, se hacen reaccionar luego con una anilina en la anilida de la fórmula general XV. Para ello, se activa el ácido carboxílico in situ por adición de N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diclohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o anhídrido de ácido n-propilfosfónico y se hace reaccionar en un disolvente aprótico dipolar como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N-metil-pirrolidona o dimetilsulfóxido, pero con preferencia en N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona con una anilina en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente un catalizador como 4-N,N-dimetilaminopiridina a temperaturas de entre  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pero con preferencia entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

30 Alternativamente, el ácido carboxílico se convierte primero en un cloruro de ácido. Para ello se hace reaccionar el ácido carboxílico con cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo o cloruro de oxalilo eventualmente en un disolvente como tolueno, benceno o diclorometano a temperaturas de entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El cloruro de ácido obtenido de esta manera se hace reaccionar con la anilina en un disolvente como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida a temperaturas de entre  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pero con preferencia entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  y eventualmente en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente en presencia de un catalizador como 4-N,N-dimetilaminopiridina.

40 Además, el ácido carboxílico se puede convertir en una imidazolida de ácido. Para ello, se hace reaccionar con carbonildiimidazol en un disolvente como diclorometano, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a temperaturas de entre  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La imidazolida de ácido obtenida de esta manera se hace reaccionar con la anilina en un disolvente como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, pero con preferencia tetrahidrofurano, a temperaturas de entre  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pero con preferencia entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y eventualmente en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente en presencia de un catalizador como 4-N,N-dimetilaminopiridina.

45 Los compuestos de la fórmula general XV preparados de esta manera se pueden hacer reaccionar luego según el procedimiento c) mostrado en el esquema 3 en los compuestos de la fórmula general VIII, que luego se pueden convertir según el procedimiento a) mostrado en el esquema 1 en los compuestos finales de la fórmula general I.

50 La preparación de compuestos de la fórmula general IX se puede realizar de acuerdo con el procedimiento f) según la invención mostraron en el esquema 6, en el que Ar,  $R^2$ , y p son como se definieron previamente, m es 1 ó 2 y  $R^{14}$  es  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ , Br o I, partiendo de compuestos de la fórmula general XV.

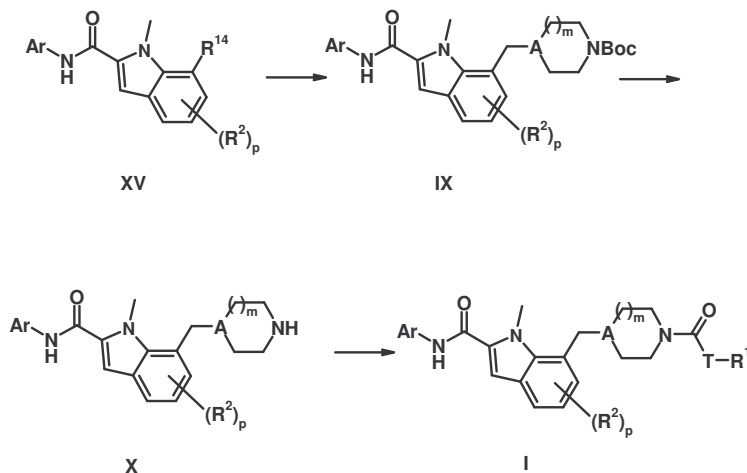


Esquema 6 (procedimiento f))

5 Para ello, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general XV con ((4-(terc.-butoxicarbonil)-piperazin-1-il)-metil)-trifluoroborato de potasio (preparación: *Org. Lett.* 2007, 9, 1597-1600) o ((4-(terc.-butoxicarbonil)-homopiperazin-1-il)-metil)-trifluoroborato en presencia de acetato de paladio II así como un ligando como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (XPhos), triciclohexilfosfina, tri-terc.-butilfosfina, 1,3-bis-(difencilfosfino)-propano o 1,1'-bis-(difencilfosfino)-ferroceno, pero con preferencia 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (XPhos), así como una base como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina, pero con preferencia carbonato de cesio, en un disolvente como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter ciclopentil-metilico, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, pero con preferencia en tetrahidrofurano o éter ciclopentil-metilico, eventualmente con adición de agua, a temperaturas de entre 50 °C y 150 °C, pero con preferencia de entre 70 °C y 120 °C, en los compuestos de la fórmula general IX (ver también *Org. Lett.* 2007, 9, 1597-1600).

10 Los compuestos de la fórmula general IX obtenidos de esta manera se pueden hacer reaccionar luego según el procedimiento a) indicado en el esquema 1 en los compuestos terminales de la fórmula general I.

15 La preparación de compuestos de la fórmula general I también se puede llevar a cabo según el procedimiento g) según la invención mostrado en el esquema 7, en el que Ar, T, R<sup>2</sup>, p, m y R<sup>1</sup> son como se definieron previamente, A es -C(H)-, R<sup>14</sup> es OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Br o I, partiendo de compuestos de la fórmula general XV.



Esquema 7 (procedimiento g))

25 Para ello se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula general XV con éster terc.-butílico del ácido 4-(9-borabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico (se obtiene de la reacción de éster terc.-butílico del ácido 4-metilen-piperidin-1-carboxílico con 9-bora-bicyclo[3.3.1]nonano en tetrahidrofurano a reflujo) o éster terc.-butílico del ácido 4-(9-bora-bicyclo[3.3.1]non-9-ilmetil)-azepan-1-carboxílico (se obtiene de la reacción de éster terc.-butílico del ácido 4-metilen-azepan-1-carboxílico con 9-bora-bicyclo[3.3.1]nonano en tetrahidrofurano a reflujo) en presencia de un catalizador como complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difencilfosfino)ferrocen]-paladio II-diclorometano, bis-tri-terc.-butilfosfina-paladio (0), bis-tri-ciclohexilfosfina-paladio-(0), dicloruro de [1,2-bis(difencilfosfino)etan]paladio II o dicloruro de [1,3-bis(difencilfosfino)propan]paladio II, pero con preferencia complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difencilfosfino)ferrocen]-paladio II-diclorometano, así como una base como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina, pero con preferencia carbonato de potasio, en un disolvente como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, eventualmente con adición de agua, a temperaturas de entre 30 °C y 150 °C, pero con preferencia de entre 50 °C y 120 °C, en los compuestos de la fórmula general IX.

30 El grupo terc.-butiloxycarbonilo en los compuestos de la fórmula general IX se separa por tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico o por tratamiento con yodotrimetilsilano eventualmente usando un disolvente como cloruro de metileno, 1,4-dioxano, metanol o éter dietílico.

40

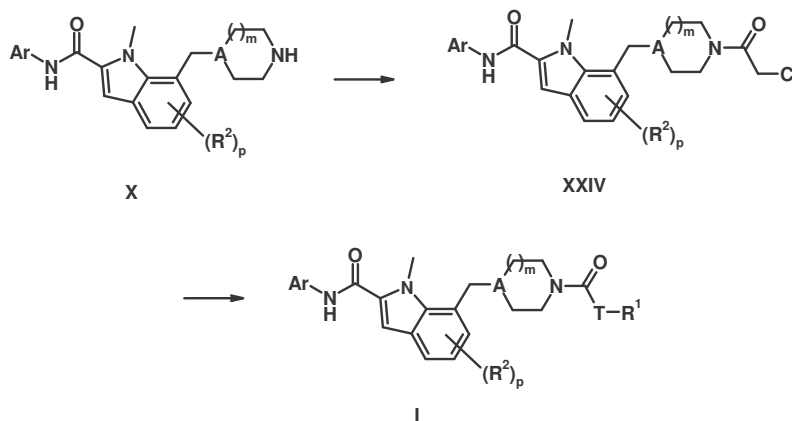
Las aminas obtenidas en este caso de la fórmula general X se acilan luego en compuestos de la fórmula general I. En este caso, se pueden incorporar radicales acilo por reacción de un compuesto de la fórmula general X con un reactivo de acilación como, por ejemplo, un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base como hidróxido de sodio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina así como en un disolvente como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida a temperaturas de entre -30 °C y 120 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 80 °C.

De modo alternativo, la reacción se puede llevar a cabo por acilación con un ácido. Para ello, se activa el ácido in situ por adición de N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diclohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o anhídrido de ácido n-propilfosfónico y se hace reaccionar en un disolvente aprótico dipolar como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o dimetilsulfóxido, pero con preferencia en N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona con un compuesto de la fórmula general X en presencia de una base como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente un catalizador como 4-N,N-dimetilaminopiridina a temperaturas de entre -20 °C y 80 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 50 °C.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base como hidróxido de sodio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina así como en un disolvente como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida a temperaturas de entre -30 °C y 150 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 100 °C.

De modo alternativo, se obtienen radicales aminocarbonilo por reacción de un compuesto de la fórmula general X con fosgeno, difosgeno o trifosgeno en un disolvente como diclorometano, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano en presencia de una base como por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina, pero con preferencia N,N-diisopropil-N-etil-amina y posterior tratamiento con una amina a temperaturas de entre -20 °C y 100 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 50 °C.

La preparación de compuestos de la fórmula general I también se puede llevar a cabo según el procedimiento h) según la invención mostrado en el esquema 8, en el que Ar, A, R<sup>2</sup>, p y m son como se definieron previamente, T es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> representa una amina cíclica eventualmente sustituida, partiendo de compuestos de la fórmula general X.



Esquema 8 (procedimiento h))

Para ello, se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula general X con cloruro de ácido cloroacético en un disolvente como diclorometano, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano en presencia de una base como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente un catalizador como 4-N,N-dimetilaminopiridina a temperaturas de entre -20 °C y 80 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 50 °C en los compuestos de la fórmula general XXIV. Para ello, se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula general X con cloruro de ácido cloroacético en un disolvente como diclorometano, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano en presencia de una base como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina y eventualmente un catalizador como N,N-dimetilaminopiridina a temperaturas de entre -30 °C y 100 °C, pero con preferencia entre 0 °C y 80 °C en los compuestos de la fórmula general XXIV.

En las reacciones previamente descritas, se pueden proteger grupos reactivos eventualmente existentes como grupos carboxi, carbonilo, hidroxilo, amino o alquilamino durante la reacción por medio de grupos protectores usuales que se separan nuevamente después de la reacción.

A modo de ejemplo, como grupo protector se tienen en cuenta para un grupo carboxi el grupo metilo, etilo, terc.-

butilo o bencilo.

A modo de ejemplo, como radical protector para un grupo carbonilo de una cetona o de un aldehído, se tiene en cuenta un cetal o acetal, por ejemplo, derivado de metanol, glicol o propano-1,3-diol.

A modo de ejemplo, como radical protector para un grupo hidroxil alifático se tienen en cuenta los grupos trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo, acetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo, tritilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-trimetilsililetoximetilo o tetrahidropirano.

Para un grupo OH fenólico, son apropiados, además de los ya mencionados para el grupo hidroxil alifático, metilsulfonilo, tosilo y trifluorometilsulfonilo como grupo protector.

Como radicales protectores para un grupo amino o alquilamino se tienen en cuenta, por ejemplo, el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo.

La separación de una unidad de carboximetilo o carboxietilo se realiza, por ejemplo, hidrolíticamente en un disolvente acuoso, por ejemplo, en agua, metanol/agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o 1,4-dioxano/agua, pero preferentemente en metanol/agua, en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, pero preferentemente en hidróxido de sodio, o de forma aprótica, por ejemplo, en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas de entre 0 y 120 °C, con preferencia a temperaturas de entre 10 y 100 °C.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se lleva a cabo ventajosamente por hidrogenólisis, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón, hidróxido de paladio u óxido de platino en un disolvente apropiado como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético o acetato de etilo eventualmente con la adición de un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas de entre 0 y 100 °C, pero con preferencia a temperatura ambiente de entre 20 y 60 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero con preferencia de 3 a 5 bar. También se pueden usar yoduro de trimetilsililo, tricloruro de boro o trifluoruro de boro en presencia de un reactivo de captación, por ejemplo, anisol, tioanisol o pentametilbenceno, para separar éteres bencílicos incluyendo sus derivados sustituidos. La separación de radicales bencilo ricos en electrones como, por ejemplo, 4-metoxibencilo, también se puede realizar oxidativamente con, por ejemplo, 2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona (DDQ) o nitrato de cerio y amonio (CAN), con preferencia en soluciones alcohólicas o acuosas entre 10 y 120 °C. El grupo 2,4-dimetoxibencilo se separa con preferencia en ácido trifluoroacético en presencia de un reactivo de captación, por ejemplo, anisol.

La separación de un radical terc.-butilo o terc.-butiloxicarbonilo se lleva a cabo con preferencia por tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico o por tratamiento con trimetilsilano de yodo eventualmente usando un disolvente como cloruro de metileno, 1,4-dioxano, metanol o éter dietílico.

La separación de un radical protector de acetal o cetal obtenido se realiza preferentemente en un disolvente acuoso, por ejemplo, agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o 1,4-dioxano/agua, en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, a temperaturas de entre 0 y 120 °C, con preferencia de entre 10 y 100 °C.

Un grupo metilo en una amina terciaria se puede separar por tratamiento con 1-cloroetilcloroformiato. HBr o BBr<sub>3</sub> son particularmente apropiados para separar éteres metílicos.

Además, se pueden separar los compuestos de la fórmula general I obtenidos o los productos intermediarios de la síntesis de compuestos de la fórmula general I, como se mencionó ya al comienzo, en sus enantiómeros y/o diastereómeros. De esta manera, se pueden separar, por ejemplo, mezclas cis/trans en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un estereocentro en sus enantiómeros.

De esta manera, se pueden separar, por ejemplo, las mezclas cis/trans obtenidas por cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos de la fórmula general I obtenidos o los productos intermediarios de la síntesis de los compuestos de la fórmula general I, que aparecen en racematos, según métodos conocidos en sí (ver Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticas y compuestos de la fórmula general I, o los productos intermediarios de la síntesis de compuestos de la fórmula general I, con al menos dos átomos de carbono asimétricos, en virtud de sus diferencias físicoquímicas según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización por fraccionamiento, se separan en sus diastereoisómeros, que, en caso de que se produzcan en forma racémica, se pueden separar luego en los enantiómeros como se mencionó.

La separación en los enantiómeros se efectúa, preferiblemente, mediante cromatografía en fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo, o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados, tales como, p. ej. ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados o alcoholes activados, y separación de la mezcla de sales diastereoisómeras o del derivado, así obtenido, p. ej. en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o de los derivados los antípodas libre por la acción de agentes adecuados. Los ácidos ópticamente activos, de uso especial, son, por ejemplo, las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-*o*-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinásico. Como alcohol ópticamente activo se tiene en cuenta, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos o los productos intermediarios de la síntesis de los compuestos de la fórmula general I, se pueden convertir en sus sales, en especial para la aplicación farmacéutica en sus sales de tolerancia fisiológica con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula general I obtenidos o los productos intermediarios de la síntesis de los compuestos de la fórmula general I, en caso de que contengan un grupo carboxi, se pueden convertir si se desea luego en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en especial para la aplicación farmacéutica en sus sales de tolerancia fisiológica. Como bases entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, arginina, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Los compuestos de las fórmulas V, XI, XVIII y XXIII utilizados como sustancias de partida son en parte conocidos en la literatura o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la literatura así como análogamente a los procedimientos descritos en los ejemplos, eventualmente con introducción adicional de radicales protectores.

### **Parte experimental**

#### **Métodos de HPLC:**

**Método 1:** Columna: Merck Cromolith Speed ROD RP18e, 50 x 4.6 mm 1,5 ml/minutos; detección UV: 230 nm / 254 nm; eluyente A: agua (0,1 % de ácido fórmico), eluyente B: acetonitrilo (0,1 % de ácido fórmico)

Gradiente:	tiempo (min.)	% eluyente B
	0.00	10
	4.50	90
	5.00	90
	5.50	10

**Método 2:** Columna: Agilent Zorbax Bonus RP, 50 x 2.1 mm, 3.5 µm; 1,2 ml/minuto; detección UV: 230 nm / 254 nm; eluyente A: agua (0,1 % de ácido fórmico), eluyente B: acetonitrilo (0,1 % de ácido fórmico)

Gradiente:	tiempo (min.)	% eluyente B
	0.00	10
	4.50	99
	5.00	99
	5.50	10

**Método 3:** HPLC preparativa

Columna: XBridge Prep C18, 225 g de material de separación, 300 x 50 mm, 5 µm; 120 ml/minuto; detección UV: 230 nm / 254 nm, eluyente A: agua (0,45 % de amoníaco conc.), eluyente B: acetonitrilo

Gradiente:	tiempo (min.)	% eluyente B	velocidad de flujo
	0.00	10	60 ml/min.
	2.00	10	60 ml/min.
	3.00	10	120 ml/min.
	3.50	10	120 ml/min.
	22.00	100	120 ml/min.
	25.50	100	120 ml/min.
	26.50	10	120 ml/min.
	30.00	10	120 ml/min.

**Método 4:**

HPLC preparativa

Columna: Waters Symmetrie C18, 150 x 50 mm, 7 µm;  
 120 ml/minuto; fraccionamiento controlado por masa (MS: Thermo Finnigan Surveyor MSQ); eluyente A: agua (0,14 % de ácido fórmico), eluyente B: acetonitrilo

Gradiente:	tiempo (min.)	% eluyente B	velocidad de flujo
	0.00	10	120 ml/min.
	2.00	10	120 ml/min.
	9.00	95	120 ml/min.
	11.50	95	120 ml/min.
	12.00	5	120 ml/min.
	14.00	5	120 ml/min.

**Método 5:**

Columna: Waters Xbridge C18, 50 x 4,6 mm, 3,5 µm; 1,5 ml/minuto;  
 detección UV: DAD 210-500 nm; eluyente A: agua (0,032 % de amoníaco),  
 eluyente B: acetonitrilo

Gradiente:	tiempo (min.)	% eluyente B
	0.00	0
	2.00	100
	3.00	100

**Método 6:**

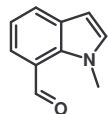
Columna: Waters Xbridge C18, 30 x 4,6 mm, 2,5 µm; 1,2 ml/minuto; detección UV: DAD 190-400 nm; eluyente A: agua (0,1 % de amoníaco), eluyente B: acetonitrilo

Gradiente:	tiempo (min.)	% eluyente B
	0.00	5
	0.15	5
	4.00	90
	4.20	90
	4.30	5
	5.00	5

**Método 7:**

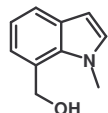
HPLC preparativa

Columna: Microsorb 100 C18, 225 g de material de separación, 250 x 41,4 mm, 8 µm;  
 120 ml/minuto; detección UV: 230 nm / 254 nm, eluyente A: agua (0,14 % de ácido trifluoroacético),  
 eluyente B: acetonitrilo  
 gradiente: gradiente lineal (10 % de eluyente B en 100 % de eluyente B en un lapso de 30 minutos.

**Preparación de los compuestos de partida****Ejemplo I**1-metil-1H-indol-7-carbaldehído

20 g de 1H-indol-7-carbaldehído se disuelven en 160 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan bajo argón en porciones con 15,5 g de terc.-butilato de potasio. Una vez finalizada la adición, se deja agitar durante 20 minutos y luego se vierten gota a gota 8,7 ml de yoduro de metilo. Luego se deja bajo agitación durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se divide en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae 2 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se eliminan al vacío. El residuo se extrae agitando de agua. El sólido obtenido en este caso se filtra por succión y se seca al vacío.

Rendimiento: 20 g (91 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 160 [M+H]<sup>+</sup>**Ejemplo II**(1-metil-1H-indol-7-il)-metanol



10,8 g de 1-metil-1H-indol-7-carbaldehído se disuelven en 150 ml de etanol, se enfría hasta 0 °C y se mezcla en porciones con 1,3 g de borhidruro de sodio. Una vez finalizada la adición, se retira el baño de enfriamiento y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden 68 ml de lejía de sosa 1 M, se agita durante 10 minutos y luego se elimina la mayor parte del etanol al vacío. El residuo se divide en agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan con sulfato de magnesio. A continuación, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se seca al vacío.

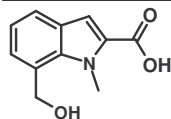
Rendimiento: 10,5 mg (96 % del teórico)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,67 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 162 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo III

Ácido 7-hidroximetil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



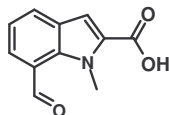
Bajo argón se vierte gota a gota una solución de 4 g de (1-metil-1H-indol-7-il)-metanol en 80 ml de éter dietílico a 76 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano a 0 °C, en donde la temperatura no supera los 35 °C. Luego se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y la solución obtenida de esta manera se vierte en 30 g de hielo seco picado en 100 ml de éter dietílico. Se deja bajo agitación hasta que todo el hielo seco se haya disuelto y luego se termina la reacción por adición de 40 ml de agua. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae 2 veces con 20 ml de agua. Las fases acuosas combinadas se filtran por succión y el filtrado se regula con ácido clorhídrico concentrado en pH 2. El sólido obtenido en este caso se filtra por succión y se seca al vacío.

Rendimiento: 1,93 mg (47 % del teórico)

Espectro de masa (ESI<sup>-</sup>): m/z = 204 [M-H]<sup>-</sup>

### Ejemplo IV

Ácido 7-formil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (Sal con N-metil-morfolina)



1,9 g de ácido 7-hidroximetil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico, 1,63 g de N-óxido de N-metil-morfolina y 400 mg de tamiz molecular (3Å) se disuelven en 10 ml de diclorometano y se mezclan con 260 mg de perrutenato de tetra-n-propilamonio. Se deja bajo agitación durante 12 horas a temperatura ambiente y se cromatografía el residuo en gel de sílice con diclorometano/metanol (95:1 a 80:20).

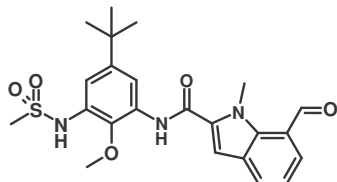
Rendimiento: 1,45 g (51 % de la teoría)

HPLC (Método 2): tiempo de retención = 2,75 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 204 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo IV se obtiene el siguiente compuesto:

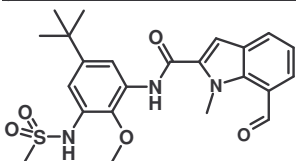
(1) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-formil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 458 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo V

(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-formil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



45

1,45 g de ácido 7-formil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (sal con N-metil-morfolina) se disuelven en 8 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 2,72 g de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), 2,45 ml de N,N-diisopropil-etilamina (DIEA) así como 324 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT). Se deja agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se añaden 1,47 g de hidrocloreuro de N-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metansulfonamida. La reacción se calienta durante 12 horas a 50 °C y luego se divide en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de magnesio. Tras eliminar los disolventes al vacío, el residuo se cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (70:30 a 20:80).

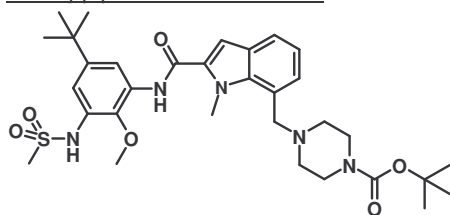
Rendimiento: 1,43 g (66 % de la teoría)

HPLC (Método 2): tiempo de retención = 3,37 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 458 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo VI

Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico



1,1 g de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-formil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 50 ml de 1,2 ml de solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio-dicloroetano y con 2,63 ml de ácido acético glacial así como una solución de 4,48 g de éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico en 20 ml de 1,2-dicloroetano. Se deja agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se añaden 2,04 g de triacetoxiborhidruro de sodio en porciones. Luego se deja bajo agitación durante 4 horas y luego se finaliza la reacción por adición de solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. Se mezcla con suficiente acetato de etilo y se separan las fases. La fase acuosa se extrae 2 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (80:20 a 20:80).

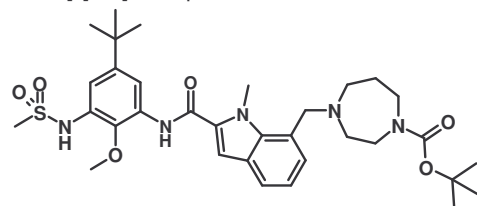
Rendimiento: 1,13 g (75 % de la teoría)

Valor R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 6:4)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 628 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo VI se obtienen los siguientes compuestos:

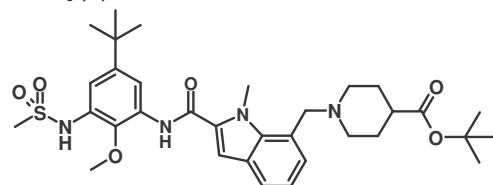
(1) éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-[1,4]diazepan-1-carboxílico



Valor R<sub>f</sub>: 0,50 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 1:1)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 642 [M+H]<sup>+</sup>

(2) éster terc-butílico del ácido 1-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoyl)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico

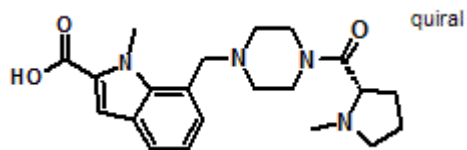


HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,22 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 627 [M+H]<sup>+</sup>



(3) ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

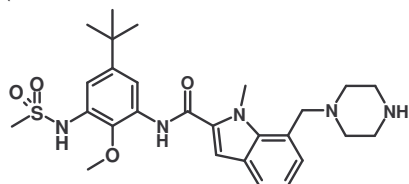


5 Como pareja de reacción se emplean ácido 7-formil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico y (1-metil-pirrolidin-2-il)-piperazin-1-il-metanona. Después de la reacción completa, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se extrae en un poco de diclorometano/metanol 80:20. La solución se vierte sobre una capa corta de gel de sílice y se absorbe por aplicación de una subpresión en una botella de aspiración al vacío. A continuación, se añade en pequeñas porciones diclorometano/metanol/agua 1:1:0,1 y se aspira a su vez por aplicación de una subpresión la solución en una botella de aspiración al vacío. Las fracciones que contienen producto se reúnen y se concentran al vacío.

10 HPLC (Método 6): tiempo de retención = 1,99 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 385 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo VII

(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

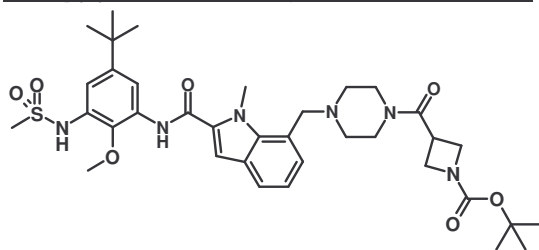


15

1,13 g de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico se disuelven en 20 ml de una solución 5 M de HCl en isopropanol y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Luego se regula con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio en pH 9 y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y los disolventes se eliminan al vacío.

20 Rendimiento: 955 mg (101 % del teórico)  
HPLC (Método 2): tiempo de retención = 1,88 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 528 [M+H]<sup>+</sup>

25 Ejemplo VIII  
Éster terc-butílico del ácido 3-[4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperazin-1-carbonil]-azetidín-1-carboxílico



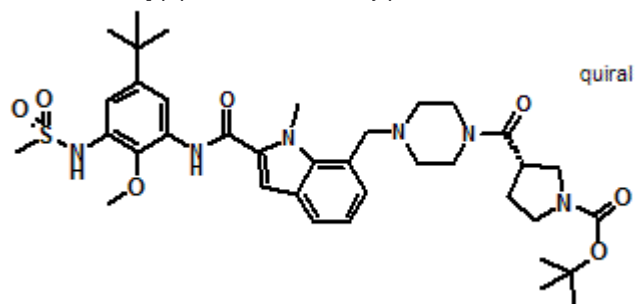
30 153 mg de ácido 1-(terc.-butoxicarbonil)-azetidín-3-carboxílico se disuelven en 3 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 244 mg de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) así como 245 µl de N,N-diisopropil-etilamina (DIEA). Se deja bajo agitación durante 20 minutos, se añaden luego 150 mg de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico y se deja bajo agitación durante 12 horas. Luego se divide en agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan con sulfato de magnesio. A continuación, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 70:30 a 0:100.

35 Rendimiento: 243 mg (90 % del teórico)  
Valor R<sub>f</sub>: 0,80 (gel de sílice, acetato de etilo)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 711 [M+H]<sup>+</sup>

40

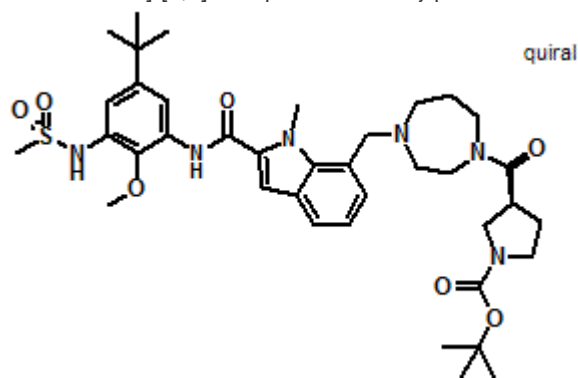
Análogamente al Ejemplo VIII se obtienen los siguientes compuestos:

(1) éster terc-butílico del ácido (S)-3-[4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-1-carboxílico



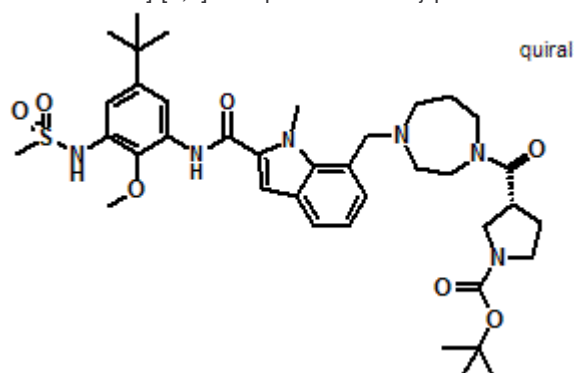
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,40 min

5 (2) éster terc-butílico del ácido (S)-3-[4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-[1,4]diazepan-1-carbonil]-pirrolidin-1-carboxílico



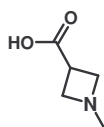
Valor R<sub>f</sub>: 0,70 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 95:5:0,1)

10 (3) éster terc-butílico del ácido (R)-3-[4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-[1,4]diazepan-1-carbonil]-pirrolidin-1-carboxílico



Valor R<sub>f</sub>: 0,73 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 95:5:0,1)

15 Ejemplo IX  
Ácido 1-metil-azetidín-3-carboxílico



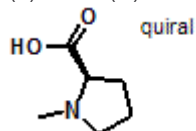
20 200 mg de ácido azetidín-3-carboxílico se disuelven en 10 ml de metanol, se mezclan con 165 µl de una solución al 37% de formaldehído en agua así como 20 mg de paladio sobre paladio al 10 % y se hidrogena a 4 bar hasta el final de la absorción de hidrógeno. Luego se filtra por catalizador por succión, el disolvente se elimina al vacío, el residuo se absorbe en metanol y tolueno y los disolventes se vuelven a eliminar al vacío.

Rendimiento: 214 mg (94 % del teórico)  
 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 116 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo IX se obtienen los siguientes compuestos:

5

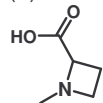
(1) ácido (R)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 130 [M+H]<sup>+</sup>

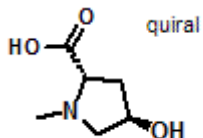
10

(2) ácido 1-metil-azetidin-2-carboxílico



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 116 [M+H]<sup>+</sup>

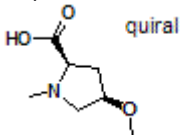
(3) ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico



15

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 146 [M+H]<sup>+</sup>

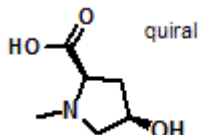
(4) hidrocloreuro de ácido (2R,4R)-4-metoxi-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico



20

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 160 [M+H]<sup>+</sup>

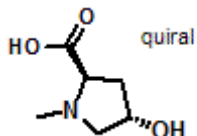
(5) ácido (2R,4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico



25

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 146 [M+H]<sup>+</sup>

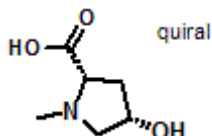
(6) ácido (2R,4S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico



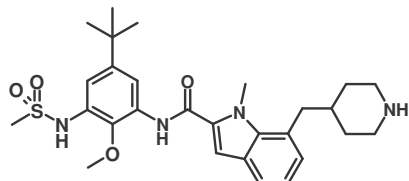
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 146 [M+H]<sup>+</sup>

30

(7) ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 146 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo X(5-terc-butil-3-metansulfonil-amino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-piperidin-4-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

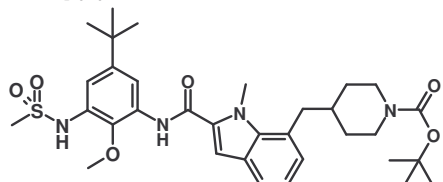
5 1,6 g de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico se disuelven en 10 ml de diclorometano, se mezclan con 1,34 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminan al vacío, el residuo se extrae en metanol y se regula con lejía de sosa 1 N en pH 12. Se deja bajo agitación durante una hora, se elimina el metanol al vacío y se distribuye el residuo en agua y diclorometano. Luego se extrae la fase acuosa 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y los disolventes se eliminan al vacío.

10 Rendimiento: 1,6 g (119 % de la teoría)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,83 min

Ejemplo XI

15 Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico



20 Bajo argón se calienta una mezcla de 620 mg de éster terc-butílico del ácido 4-metilen-piperidin-1-carboxílico y 6,3 ml de una solución 0,5 M de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en tetrahydrofurano durante una hora a 80 °C. La solución preparada de esta manera se vierte bajo argón a una mezcla de 1,8 g de éster 2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ílico del ácido trifluorometansulfónico, 3,5 g de carbonato de potasio, y 253 mg de complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) en 12 ml de N,N-dimetilformamida y 1,2 ml de agua. Se calienta durante 3 horas a 60 °C, se elimina el disolvente al vacío, se extrae en acetato de etilo y se filtran los componentes insolubles. El filtrado se lava 2 veces con agua y 1 vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 80:20 a 20:80.

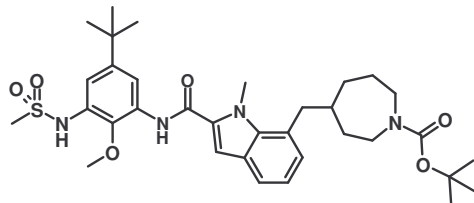
25 Rendimiento: 1,6 g (82 % de la teoría)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 5,15 min

30 Espectro de masa (ESI): m/z = 625 [M-H]<sup>-</sup>

Análogamente al Ejemplo XI se obtienen los siguientes compuestos:

35 (1) éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-azepan-1-carboxílico

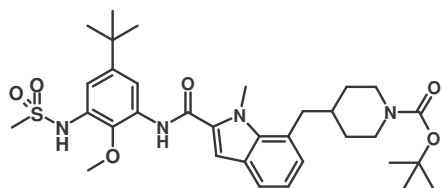


40 Se usa (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico en vez de 2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-iléster del ácido trifluorometansulfónico y éster terc-butílico del ácido 4-metilen-azepan-1-carboxílico en vez de éster terc-butílico del ácido 4-metilen-piperidin-1-carboxílico.

Valor R<sub>f</sub>: 0,40 (gel de sílice, diclorometano/metanol 98:2)

Espectro de masa (ESI): m/z = 639 [M-H]<sup>-</sup>

45 (2) éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico



Se emplea (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico en vez de 2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-iléster del ácido trifluoro-

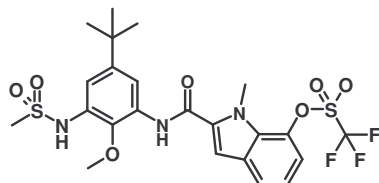
5

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 5,14 min

Espectro de masa (ESI<sup>-</sup>): m/z = 625 [M-H]<sup>-</sup>

#### Ejemplo XII

10 2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil-carbamoil)-1-metil-1H-indol-7-iléster del ácido trifluoro-  
metansulfónico



Bajo argón se disuelven 1,75 g de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (para preparación, ver el documento US20040186114) en 30 ml de tetrahidrofurano, se mezclan sucesivamente con 1,82 g de N-feniltrifluorometansulfonimida así como 1,4 ml de trietilamina y se calientan durante 12 horas a 70 °C. A continuación, se añaden otros 700 mg de N-feniltrifluorometansulfonimida así como 550 µl de trietilamina y se vuelve a calentar durante 12 horas a 70 °C. Luego los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 80:20 a 40:60.

15

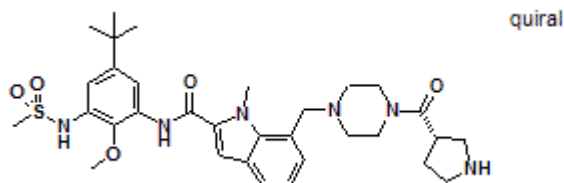
Rendimiento: 2 g (88 % de la teoría)

20 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,90 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 578 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XIII

25 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(pirrolidin-3-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



220 mg de éster terc-butílico del ácido (S)-3-{4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperazin-1-carbonil}-pirrolidin-1-carboxílico se disuelven en 5 ml de diclorometano, se mezclan con 231 µl de ácido trifluoroacético y se agitan durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, los disolventes se eliminan al vacío, se dividen en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y diclorometano y se agita vigorosamente durante 30 minutos. Las fases se separan, la fase acuosa se extrae 2 veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio. Luego los disolventes se eliminan al vacío y el producto crudo se cromatografía an gel de sílice (diclorometano/(metanol-amoniaco concentrado 9:1) 90:10 a 80:20).

30

35 Rendimiento: 104 mg (55 % del teórico)

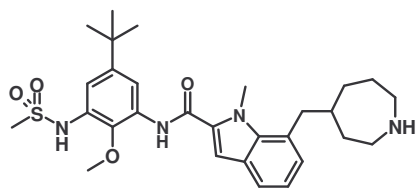
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,36 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 625 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo XIII se obtienen los siguientes compuestos:

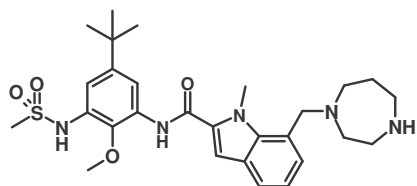
40

(1) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-azepan-4-ilmetil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



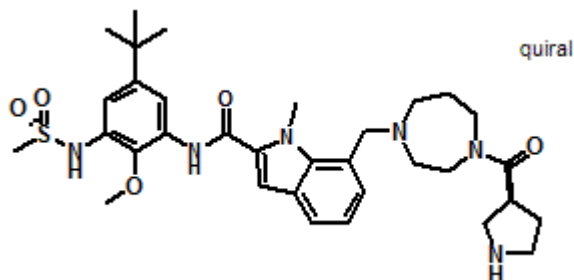
- 5 Se usa solución saturada de carbonato de sodio en vez de solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio.  
 Valor  $R_f$ : 0,20 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 90:10:0,1)  
 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 541 [M+H]^+$

(2) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[1,4]diazepan-1-ilmetil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



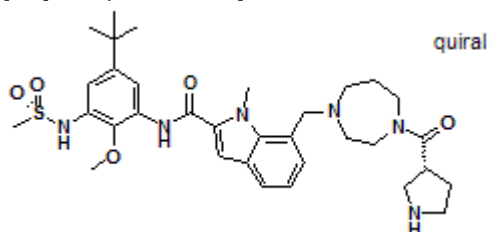
- 10 Se usa solución saturada de carbonato de sodio en vez de solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio.  
 Valor  $R_f$ : 0,10 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 95:5:0,1)  
 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 542 [M+H]^+$

15 (3) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(pirrolidin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



- 20 Se usa solución saturada de carbonato de sodio en vez de solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio.  
 Valor  $R_f$ : 0,10 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 95:5:0,1)

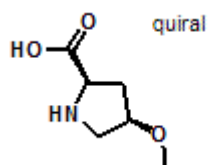
(4) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-metil-7-[4-(pirrolidin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



- 25 Se usa solución saturada de carbonato de sodio en vez de solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio.  
 Valor  $R_f$ : 0,10 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 95:5:0,1)

Ejemplo XIV

Hidrocloreto de ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico

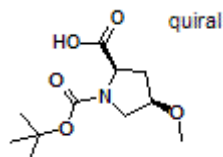


8,72 g de éster 1-terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico se disuelven en 60 ml de tetrahidrofurano, se mezclan gota a gota con 60 ml de una solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico y se agitan durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego los disolventes se eliminan al vacío y se extrae el residuo 2 veces en 100 ml de acetonitrilo y se vuelve a eliminar al vacío.

5 Rendimiento: 6,91 g (107 % de la teoría)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 146 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XV

##### Éster 1-terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



10

13,72 g de éster 1-terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico se disuelven en 150 ml de N,N-dimetilformamida, se enfría hasta 0 °C y se mezclan en porciones con 7,12 g de una dispersión al 50% de hidruro de sodio en aceite de parafina. Se deja agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente y luego se añaden gota a gota 14,77 ml de yoduro de metilo. A continuación, se deja bajo agitación durante 18 horas, luego se vierten gota a gota otros 1,47 ml de yoduro de metilo y se agita durante otras 6 horas. Luego se diluye con agua, la fase acuosa se extrae 2 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se eliminan al vacío. El residuo se disuelve en 600 ml de metanol, se mezcla con 74 ml de lejía de sosa acuosa 4 M y se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Después de eliminar el metanol al vacío, el residuo se diluye con agua y se acidifica con solución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio. Se extrae 3 veces con acetato de etilo, luego se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y luego los disolventes se eliminan al vacío. Luego se vuelve a extraer en 500 ml de metanol, se mezclan con 74 ml de lejía de sosa acuosa 4 M y se agita durante 12 horas. Se añaden otros 74 ml de lejía de sosa acuosa 4 M y se calientan durante 5 horas a 50 °C. Se eliminan aprox. 200 ml de metanol al vacío y se deja agitar durante otras 12 horas. Luego se elimina el metanol restante al vacío, el residuo se diluye con agua y se lava una vez con éter dietílico. La fase acuosa se acidifica con solución acuosa saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae 4 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y los disolventes se eliminan al vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativa (método 4; 500 mg por inyección).

15

20

25

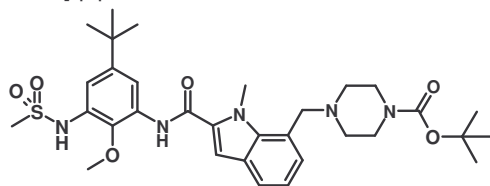
30

Rendimiento: 7,97 g (55 % de la teoría)  
Espectro de masa (ESI<sup>-</sup>): m/z = 244 [M-H]<sup>-</sup>

#### Ejemplo XVI

##### Éster 1-terc-butílico del ácido 4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico

35



8,99 g de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico y 5,95 g de ((4-(terc.-butoxicarbonil)-piperazin-1-il)-metil)-trifluoroborato de potasio (preparación: *Org. Lett.* 2007, 9, 1597-1600) se disuelven en 150 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de agua, se mezclan con 17,3 g de carbonato de cesio y se pasa argón a través de la solución obtenida durante 10 minutos. Luego se aladen 120 mg de acetato de paladio II y 1,23 g de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (XPhos) y se calienta durante 12 horas a 80 °C. Luego se divide en agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se eliminan al vacío. El producto bruto se hace reaccionar ulteriormente de forma directa.

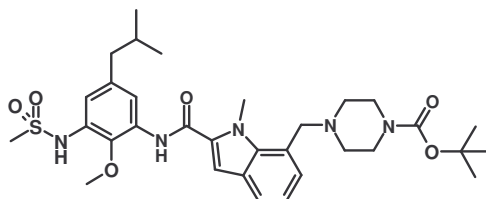
40

45

Rendimiento: 13,5 g (97 % de la teoría)  
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,44 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 628 [M+H]<sup>+</sup>

50 Análogamente al Ejemplo XVI se obtienen los siguientes compuestos:

(1) éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-isobutil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico

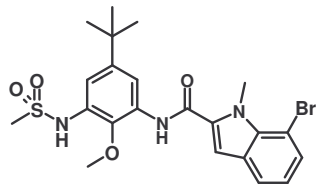


HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,55 min

5 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 628 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo XVII

(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



10

Bajo argón se disuelven 6,15 g de ácido 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico en 60 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con 16,8 ml de trietilamina así como 19 ml de una solución al 50% de anhídrido de ácido n-propilfosfónico en acetato de etilo y se agita durante 45 minutos a 0 °C. Luego se añaden 6,59 g de N-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metansulfonamida en porciones. Se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 2,5 horas. A continuación, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se divide en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y acetato de etilo. En este caso, se produce un precipitado que se filtra y se seca (sólido 1; 6,29 g). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se agita en etanol. El precipitado se filtra, se lava con un poco de etanol y se seca (sólido 2; 2,7 g).

15

20

Rendimiento: 8,99 g (73 % del teórico) (sólido 1 + 2)

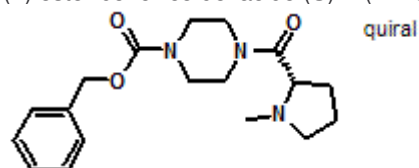
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,80 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 508 [M+H]<sup>+</sup>

25

Análogamente al Ejemplo XVII se obtienen los siguientes compuestos:

(1) éster bencílico del ácido (S)-4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-carboxílico



30

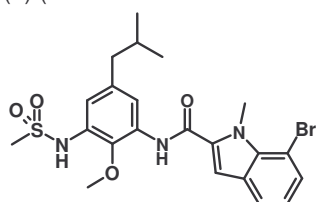
Como pareja de reacción se usan éster bencílico del ácido piperazin-1-carboxílico y ácido (S)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico. Después de elaboración acuosa, el producto crudo se obtiene por evaporación de la fase orgánica y se sigue haciendo reaccionar directamente.

Valor R<sub>f</sub>: 0,50 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 90:10:0,1)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 332 [M+H]<sup>+</sup>

35

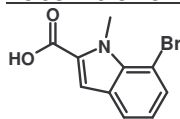
(2) (5-isobutil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,96 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 508 [M+H]<sup>+</sup>



Ejemplo XVIIIÁcido 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

5

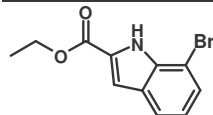
7,37 g de éster etílico del ácido 7-bromo-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 50 ml de N,N-dimetilformamida, se enfría hasta 0 °C y se mezcla con 1,16 g de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral). Se deja bajo agitación durante 20 minutos y luego se vierten gota a gota 1,78 ml de yoduro de metilo. A continuación, se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Luego se añaden 80 ml de metanol y 27,5 ml de lejía de sosa 2 N y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. El metanol se elimina al vacío, el residuo se mezcla con agua y el precipitado se filtra por succión. El filtrado se lava 2 veces con acetato de etilo y la fase acuosa se mezcla con tanto ácido clorhídrico 2 N hasta que se alcanza un pH de 2. El sólido precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

10

Rendimiento: 4,26 g (61 % de la teoría)

15

Espectro de masa (ESI):  $m/z = 252 [M-H]^-$

Ejemplo XIXÉster etílico del ácido 7-bromo-1H-indol-2-carboxílico

20

11,0 g de 2-bromofenilhidrazina y 550 mg de ácido p-toluensulfónico monohidratado se disuelven en 200 ml de tolueno, se mezclan con 6,74 ml de éster etílico del ácido succínico y se calienta a reflujo durante 2 horas en el separador de agua. Se deja enfriar hasta 40 °C y se mezcla con una solución que se obtiene por solución de 44,75 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado en 300 ml de tolueno y calentamiento de dos horas a reflujo en el separador de agua. Luego se calienta a reflujo durante 12 horas en el separador de agua. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se eliminan al vacío, el residuo se extrae en acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, se mezcla con carbón activado, se agita durante 15 minutos y se filtra sobre tierra de diatomeas. El procedimiento de la adición de carbón activado, agitación y filtración se repite otras dos veces. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se extrae en éter de petróleo/diclorometano 7:3. Se añaden 30 g de gel de sílice, se deja bajo agitación durante 10 minutos y luego se filtra por succión sobre tierra de diatomeas. El gel de sílice filtrado por succión se lava con éter de petróleo/diclorometano 7:3. Los disolventes se eliminan al vacío.

25

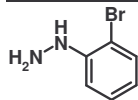
30

Rendimiento: 7,37 g (47 % de la teoría)

35

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,82 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 268 [M+H]^+$

Ejemplo XX2-Bromofenilhidrazina

40

15 g de hidrocloreto de 2-bromofenilhidrazina se suspenden en 400 ml de tolueno y se mezclan con 240 ml de lejía de sosa 1 N. Se deja bajo agitación durante 1 hora y se separan las fases. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y los disolventes se eliminan al vacío. El producto crudo obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

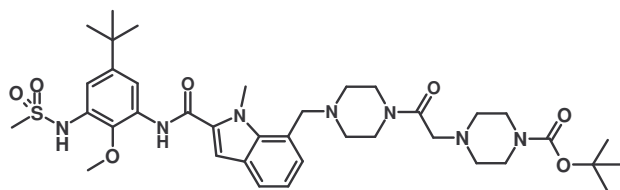
45

Rendimiento: 12,12 g (99 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 187 [M+H]^+$

Ejemplo XXIÉster terc-butílico del ácido 4-(2-{4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-piperazin-1-carboxílico

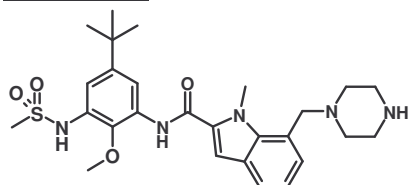
50



- 110 mg de éster terc-butílico del ácido 4-carboximetil-piperazin-1-carboxílico se disuelven en 2 ml de N,N-dimetilformamida, se mezclan con 135 mg de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) así como 270  $\mu$ l de N,N-diisopropil-etilamina (DIEA) y se agita durante 20 minutos. Luego se añaden 200 mg de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico dihidrocloruro, se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se divide en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice (diclorometano/(metanol/amoníaco concentrado 9:1) 99:1 a 90:10).  
 Rendimiento: 160 mg (64 % del teórico)  
 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,79 min  
 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 754 [M+H]<sup>+</sup>

#### 15 Ejemplo XXII

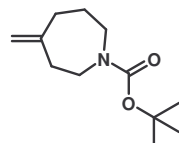
(5-terc-butil-3-metansulfonilamino -2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico dihidrocloruro



- 2,29 g de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico se disuelven en 25 ml de una solución 5 M de HCl en isopropanol y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Luego los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se extrae 2 veces con 20 ml de metanol y se vuelve a eliminar al vacío.  
 Rendimiento: 2,03 g (105 % de la teoría)  
 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 528 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XXIII

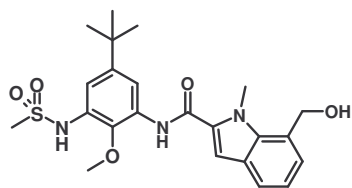
Éster terc-butílico del ácido 4-metilen-azepan-1-carboxílico



- Bajo argón se disuelven 12,56 g de bromuro de metiltrifenilfosfonio en 100 ml de tetrahidrofurano, se enfría hasta -14 °C y se añade gota a gota en un lapso de 45 minutos una solución 2 M de 17,58 ml de n-butil-litio en hexano. Se deja agitar durante 1 hora y luego se vierte gota a gota una solución de 5 g de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-azepan-1-carboxílico en 20 ml de tetrahidrofurano. A continuación, se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Luego se divide en agua y hexano y la fase acuosa se extrae 2 veces con hexano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se agita con éter de petróleo/éter terc.-butil-metílico. El sólido se filtra por succión y el agua madre se concentra al vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo 100:0, luego 95:5).  
 Rendimiento: 4,2 g (85 % de la teoría)  
 Valor R<sub>f</sub>: 0,35 (gel de sílice, éter de petróleo/ acetato de etilo 95:5)  
 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 212 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XXIV

- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-hidroximetil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

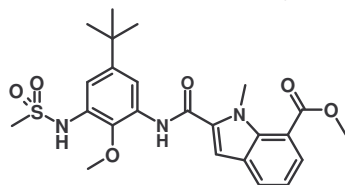


5 Bajo argón se disuelven 14,7 g de éster metílico del ácido 2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-carboxílico en 120 ml de tetrahidrofurano, se enfría hasta 0 °C y gota a gota se mezcla con 60 ml de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. Se deja agitar durante 2 horas y luego se termina la reacción por adición gota a gota de 30 ml de lejía de sosa 2 N. A continuación, se deja agitar durante 30 minutos, se diluye con acetato de etilo y se filtra sobre tierra de diatomeas. La torta filtrante se extrae en 60 ml de tetrahidrofurano, se agita durante 10 minutos y se vuelve a filtrar por succión sobre tierra de diatomeas. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y se concentran al vacío. El residuo se extrae de metanol. El sólido producido se filtra y se seca.

10 Rendimiento: 8,2 g (59 % de la teoría)  
Espectro de masa (ESI<sup>-</sup>): m/z = 458 [M-H]<sup>-</sup>

#### Ejemplo XXV

Éster metílico del ácido 2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-carboxílico

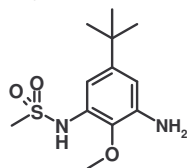


15 A través de una suspensión de 18,8 g de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico se introduce argón en 250 ml de metanol y 50 ml de N,N-dimetilformamida durante 10 minutos. Luego se añaden 7,2 ml de trietilamina y 2,3 g de complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]-paladio II-diclorometano y luego se coloca a presión durante 15 horas a 80 °C 2 bar de monóxido de carbono. A continuación, los disolventes se eliminan al vacío, el residuo se extrae en acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico 1 N, solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se agita en metanol. El sólido se filtra por succión, se lava con un poco de metanol y se seca.

25 Rendimiento: 14,7 g (81 % de la teoría)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 488 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XXVI

N-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metansulfonamida

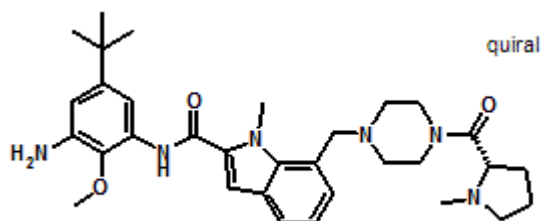


30 50 g de hidrocloreto de N-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metansulfonamida (*J. Med. Chem.* 2007, 50 (17), 4016-26) se suspenden en 200 ml de agua y 600 ml de acetato de etilo y bajo agitación vigorosa se mezcla con tanta lejía de sosa 4 N hasta alcanzar un valor pH de 11. Luego se separan las fases, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y se concentran al vacío. El sólido así obtenido se sigue haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 44 g (100 % de la teoría)

#### Ejemplo XXVII

40 Trihidrocloreto de (3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

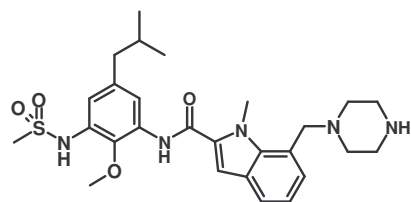


1,59 g de éster terc-butílico del ácido [5-terc-butil-2-metoxi-3-((1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carbonil)-amino)-fenil]-carbámico se disuelven en 15 ml de diclorometano, se mezclan con 10 ml de una solución 5 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego los disolventes se eliminan al vacío. El producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 1,80 mg (112 % del teórico)  
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,38 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 561 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo XXVII se obtienen los siguientes compuestos:

(1) (5-isobutil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

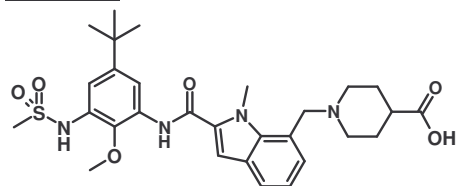


Se emplea éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-isobutil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico en vez de éster terc-butílico del ácido [5-terc-butil-2-metoxi-3-((1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carbonil)-amino)-fenil]-carbámico. El producto crudo se divide en diclorometano y solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y los disolventes se eliminan al vacío. El producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,95 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 528 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XXVIII

Ácido 1-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico

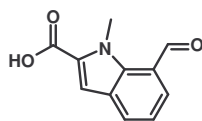


1,3 g de éster terc-butílico del ácido 1-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico se disuelven en 20 ml de diclorometano, se mezcla con 1,04 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y se agita durante 12 horas. Se añaden otros 2 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y se agita durante otras 24 horas. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se extrae 2 veces en diclorometano y se vuelve a eliminar al vacío. El producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 1,36 g (86 % de la teoría)  
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,70 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 571 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XXIX

Ácido 7-formil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

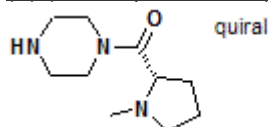


Bajo argón se disuelven 4,14 g de ácido 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico en 36 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de 1,4-dioxano, se enfría hasta -10 °C y se mezcla gota a gota con 37,6 ml de una solución 1,3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en tetrahidrofurano. Se deja llegar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Luego se enfría hasta -10 °C y se mezcla gota a gota con 6,62 ml de N,N-dimetilformamida. Se deja agitar durante 30 minutos y luego se termina la reacción por adición de agua. Los disolventes orgánicos se eliminan en gran parte al vacío y el vapor pH del residuo se regula por adición de 4 N ácido clorhídrico en 2. El sólido producido se filtra por succión, se extrae en tetrahidrofurano y se seca con sulfato de magnesio. El disolvente se elimina al vacío y el sólido obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 1,95 g (59 % de la teoría)  
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,80 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 204 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XXX

(S)-(1-metil-pirrolidin-2-il)-piperazin-1-il-metanona

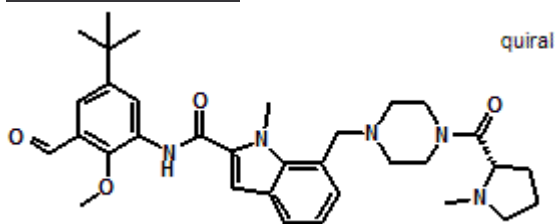


13,43 g de éster bencílico del ácido (S)-4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-carboxílico se disuelven en 100 ml de metanol, se mezclan con 1,4 g de paladio sobre carbón al 10% y se hidrogena durante 6 horas a temperatura ambiente y 3 bar de presión de hidrógeno. Luego se filtra del catalizador y los disolventes se eliminan al vacío. El producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 7,95 g (99 % de la teoría)  
Valor R<sub>f</sub>: 0,20 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 90:10:0,1)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 198 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XXXI

(5-terc-butil-3-formil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

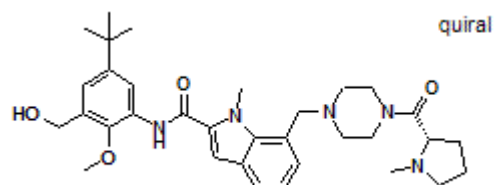


200 mg de (5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 5 ml de diclorometano, se enfría hasta 0 °C y se mezcla con 167 mg de 1,1-dihidro-1,1,1-triacetoxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (periyodinano de Dess-Martin). Se deja agitar durante 12 horas, calentando a temperatura ambiente. Luego se divide en diclorometano y una solución acuosa al 10 % de carbonato de potasio. Aquí se produce un sólido que se filtra. Las fases fluidas se separan y la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio. Luego los disolventes se eliminan al vacío. El producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 220 mg (110 % del teórico)  
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,80 min

#### Ejemplo XXXII

(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



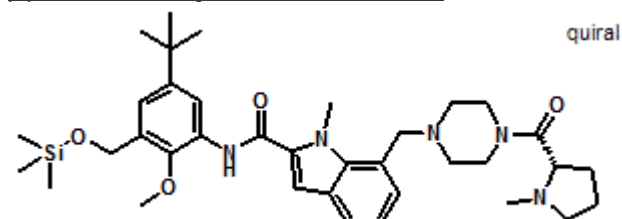
1,73 g de (5-terc-butil-2-metoxi-3-trimetilsilaniloximetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 15 ml de diclorometano, se mezclan con 5,34 ml de una solución 5 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se divide en diclorometano y solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae la fase acuosa 2 veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se eliminan al vacío y el producto así obtenido se sigue haciendo reaccionar.

Rendimiento: 1,67 g (109 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 576 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XXXIII

(5-terc-butil-2-metoxi-3-trimetilsilaniloximetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



2 g de ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 20 ml de acetonitrilo, se mezclan con 1,2 ml de cloruro de oxalilo así como 10 µl de N,N-dimetilformamida y se agita durante 2 horas. Luego se añaden otros 450 µl de cloruro de oxalilo y se agita durante otra hora. Luego se concentran al vacío, se extraen en diclorometano y se vuelve a eliminar al vacío. El residuo se extrae en 20 ml de 1,2-dicloroetano, se mezclan con 2,85 ml de trietilamina así como 1,17 g de 5-terc-butil-2-metoxi-3-trimetilsilaniloximetil-fenilamina y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se lava sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de magnesio y los disolventes se eliminan al vacío. El residuo se filtra sobre óxido de aluminio con diclorometano/acetato de etilo.

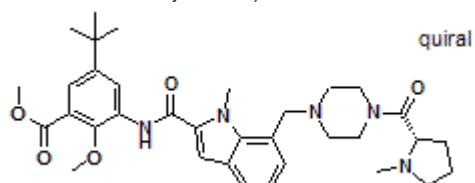
Rendimiento: 1,73 g (64 % de la teoría)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,43 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 648 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo XXXIII se obtienen los siguientes compuestos:

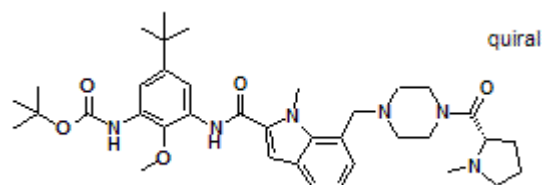
(1) éster metílico del ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-((1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carbonil)-amino)-benzoico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,90 min

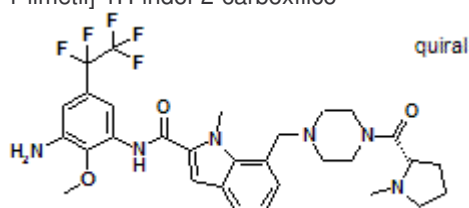
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 604 [M+H]<sup>+</sup>

(2) éster terc-butílico del ácido (S)-[5-terc-butil-2-metoxi-3-((1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carbonil)-amino)-fenil]-carbámico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,20 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 661 [M+H]<sup>+</sup>

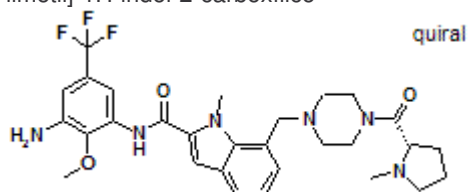
- 5 (3) (3-amino-2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



El producto crudo se cromatografía en gel de sílice (diclorometano/(metanol/amoniaco en metanol (saturado) 9:1) 99:1 a 90:10) y el producto obtenido de esta manera se purifica por HPLC preparativa (método 3).

- 10 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,76 min

- (4) (3-amino-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

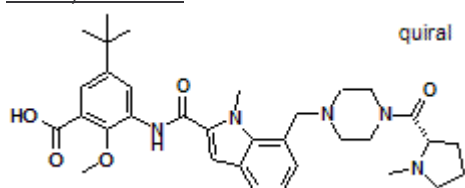


- 15 El producto crudo se cromatografía en gel de sílice (diclorometano/(metanol/amoniaco en metanol (saturado) 9:1) 99:1 a 90:10) y el producto obtenido de esta manera se purifica por HPLC preparativa (método 3).

HPLC (Método 6): tiempo de retención = 4,00 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 573 [M+H]<sup>+</sup>

20 Ejemplo XXXIV

Ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-((1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carbonil)-amino)-benzoico



- 25 1,29 g de éster metílico del ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-((1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carbonil)-amino)-benzoico se disuelven en 25 ml de tetrahidrofurano, se mezclan con 4 ml de lejía de sosa 4 N y se calienta durante 2 horas a 40 °C. Luego se calienta durante 12 horas a 60 °C, a continuación se añaden otros 2 ml de lejía de sosa 4 N y se vuelve a calentar durante 12 horas a 60 °C. A continuación, se concentra al vacío, el residuo se extrae en agua y el valor pH se regula por adición de 4 N ácido clorhídrico en 5. Se extrae 5 veces con diclorometano/isopropanol 4:1 y las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminan al vacío y el producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 1,3 g (103 % de la teoría)

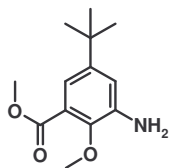
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,48 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 590 [M+H]<sup>+</sup>

- 35

Ejemplo XXXV

Éster metílico de ácido 3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-benzoico



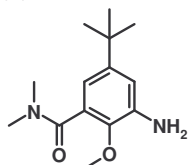
2,7 g de éster metílico del ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzoico se disuelven en 120 ml de metanol, se mezclan con 270 mg de paladio sobre carbón al 10 % y se hidrogena durante 12 horas a temperatura ambiente y 4 bar de presión de hidrógeno. Luego se filtra del catalizador, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 2,24 g (94 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 238 [M+H]<sup>+</sup>

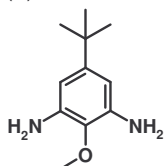
10 Análogamente al Ejemplo XXXV se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida



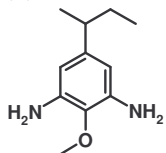
Valor R<sub>f</sub>: 0,20 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 1:1)

(2) 5-terc-butil-2-metoxi-1,3-diamino-benceno



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 195 [M+H]<sup>+</sup>

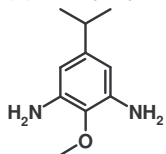
20 (3) 5-sec-butil-2-metoxi-1,3-diamino-benceno



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 1,81 min.

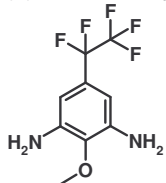
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 195 [M+H]<sup>+</sup>

25 (4) 5-isopropil-2-metoxi-1,3-diamino-benceno



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,81 min.

(5) 2-metoxi-5-pentafluoroetil-1,3-diamino-benceno

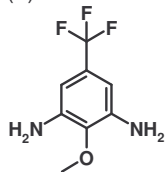


30



Se emplea níquel Raney en vez de paladio sobre carbón al 10 % como catalizador de hidrogenación.  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 257 [M+H]<sup>+</sup>

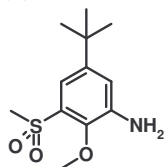
(6) 2-metoxi-5-trifluorometil-1,3-diamino-benceno



5

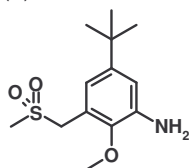
Se emplea níquel Raney en vez de paladio sobre carbón al 10 % como catalizador de hidrogenación. El producto bruto se hace reaccionar ulteriormente de forma directa.

10 (7) 5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenilamina



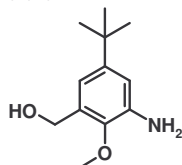
El producto crudo se agita en n-pentano.  
Valor R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 4:1)

15 (8) 5-terc-butil-3-metansulfonilmetil-2-metoxi-fenilamina



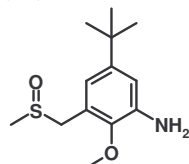
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,81 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 272 [M+H]<sup>+</sup>

20 (9) (3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metanol



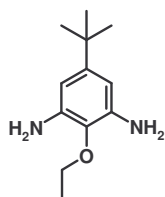
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,06 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 210 [M+H]<sup>+</sup>

25 (10) 5-terc-butil-3-metansulfonilmetil-2-metoxi-fenilamina



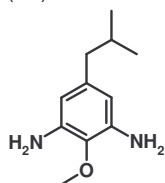
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,39 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 256 [M+H]<sup>+</sup>

30 (11) 5-terc-butil-2-etoxi-1,3-diamino-benceno



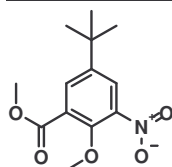
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 1,94 min.  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 209 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (12) 5-isobutil-2-metoxi- 1,3-diamino-benceno



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 1,96 min.  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 195 [M+H]<sup>+</sup>

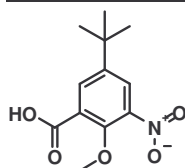
- 10 Ejemplo XXXVI  
Éster metílico del ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzoico



- 15 5,4 g de ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzoico se disuelven en 50 ml de metanol, se enfría hasta 0 °C y se mezcla gota a gota con 2,32 ml de cloruro de tionilo. Una vez finalizada la adición, se calienta durante 12 horas a 60 °C. Luego los disolventes se eliminan al vacío, el residuo se divide en agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y los disolventes se eliminan al vacío. El residuo así obtenido se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo (98:2 a 60:40).

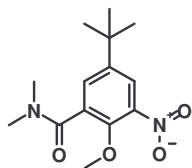
- 20 Rendimiento: 2,69 g (47 % de la teoría)  
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,30 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 268 [M+H]<sup>+</sup>

- 25 Ejemplo XXXVII  
Ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzoico



- 30 5 g de ácido 5-terc-butil-2-metoxi-benzoico se disuelven en 15 ml de ácido sulfúrico, se enfría hasta 0 °C y se mezclan gota a gota con una solución de 2,3 ml de ácido nítrico en 2,6 ml de ácido sulfúrico. Se deja agitar durante 1,5 horas a 0 °C y 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se vierte en agua helada. El precipitado se filtra, se extrae en diclorometano y se seca con sulfato de magnesio. El disolvente se elimina al vacío y el producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.  
Rendimiento: 5,4 g (89 % de la teoría)

- 35 Ejemplo XXXVIII  
5-terc-butil-2-metoxi-N,N-dimetil-3-nitro-benzamida



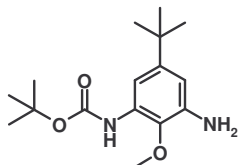
44 g de ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzoico se disuelven en 400 ml de tetrahidrofurano, se mezclan con 31 g de carbonildiimidazol y se agita durante 2 horas a 50 °C. Se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con 173 ml de una solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano y se deja agitar durante otras 16 horas a 50 °C. Luego se diluye con acetato de etilo y sucesivamente se lava con ácido clorhídrico 1 N, solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de sodio los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con cloroformo.

Rendimiento: 40 g (82 % de la teoría)

Valor  $R_f$ : 0,60 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 1:1)

#### Ejemplo XXXIX

##### Éster terc-butílico del ácido (3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-carbámico



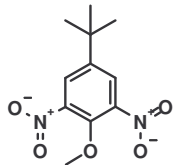
3,2 g de 5-terc-butil-2-metoxi-1,3-diamino-benceno se disuelven en 50 ml de acetonitrilo, se mezclan con 3,78 g de di-terc.-butil-dicarbonato así como 20 mg de 4-dimetilamino-piridina y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95:5 a 50:50).

Rendimiento: 3,86 g (80 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 295 [M+H]^+$

#### Ejemplo XL

##### 5-terc-butil-2-metoxi-1,3-dinitro-benceno



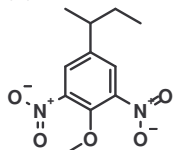
3 g de 4-terc.-butil-anisol se disuelven en 100 ml de acetonitrilo, se enfría hasta -30 °C y se mezcla en porciones con 6,1 g de tetrafluoroborato de nitronio. Se deja llegar en un lapso de una hora a -15 °C, luego se enfría nuevamente hasta -30 °C, se mezcla con otro 1,0 g de tetrafluoroborato de nitronio y se deja agitar durante 30 minutos. Luego se divide en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y acetato de etilo, la fase acuosa se extrae 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se agitan en isopropanol. El sólido producido se filtra y se seca al vacío.

Rendimiento: 3,75 g (81 % de la teoría)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,36 min

Análogamente al Ejemplo XL se obtienen los siguientes compuestos:

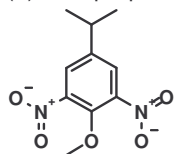
(1) 5-sec-butil-2-metoxi-1,3-dinitro-benceno



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,40 min

Espectro de masa (EI):  $m/z = 254 [M]^+$

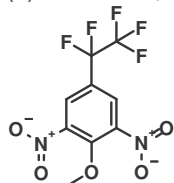
(2) 5-isopropil-2-metoxi-1,3-dinitro-benceno



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,17 min

5

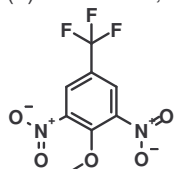
(3) 2-metoxi-1,3-dinitro-5-pentafluoroetil-benceno



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,24 min

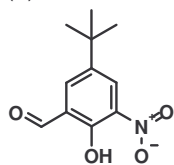
10

(4) 2-metoxi-1,3-dinitro-5-trifluorometil-benceno



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,70 min

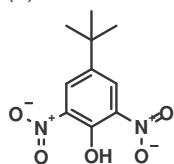
(5) 5-terc-butil-2-hidroxi-3-nitro-benzaldehído



15

Espectro de masa (ESI): m/z = 222 [M-H]<sup>-</sup>

(6) 4-terc-butil-2,6-dinitro-fenol

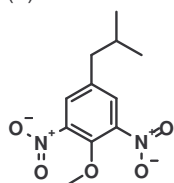


20

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,09 min

Espectro de masa (ESI): m/z = 239 [M-H]<sup>-</sup>

(7) 5-isobutil-2-metoxi-1,3-dinitro-benceno

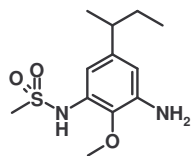


25

El producto bruto se hace reaccionar ulteriormente de forma directa.

Ejemplo XLI

N-(3-amino-5-sec-butil-2-metoxi-fenil)-metansulfonamida



5 1,46 g de 5-sec-butil-2-metoxi-1,3-diamino-benceno se disuelven en 20 ml de diclorometano, se mezclan con 1,21 ml de piridina y se enfrían a 0 °C. Se vierten gota a gota 600 µl de cloruro de ácido metansulfónico, se deja llegar a temperatura ambiente y se agita posteriormente durante 2 horas. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 80:20 a 20:80).

Rendimiento: 1,23 g (60 % de la teoría)

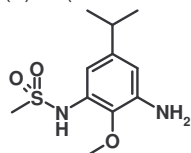
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,02 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 273 [M+H]<sup>+</sup>

10

Análogamente al Ejemplo XLI se obtienen los siguientes compuestos:

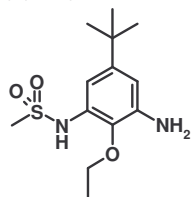
(1) N-(3-amino-5-isopropil-2-metoxi-fenil)-metansulfonamida



15 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,63 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 259 [M+H]<sup>+</sup>

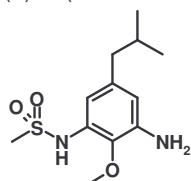
(2) N-(3-amino-5-terc-butil-2-etoxi-fenil)-metansulfonamida



20 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,16 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 287 [M+H]<sup>+</sup>

(3) N-(3-amino-5-isobutil-2-metoxi-fenil)-metansulfonamida

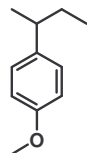


25 HPLC (Método 6): tiempo de retención = 2,49 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 273 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XLII

##### 4-sec-butil-anisol



30

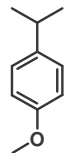
35 2 g de 4-sec-butil-fenol se disuelven en 15 ml de N,N-dimetilformamida, se mezclan con 2,2 g de carbonato de potasio, se agitan durante 30 minutos y luego se mezclan con 830 µl de yoduro de metilo. Se deja agitar durante 12 horas y luego se añaden otros 600 mg de carbonato de potasio y 300 µl de yoduro de metilo. Después de agitar durante 3 horas, se divide en agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de

cloruro de sodio. Se seca con sulfato de magnesio y se elimina el disolvente al vacío. El producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

Rendimiento: 2,14 g (98 % de la teoría)

5 Análogamente al Ejemplo XLII se obtienen los siguientes compuestos:

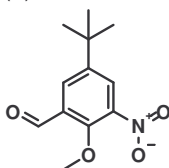
(1) 4-isopropil-anisol



Espectro de masa (EI):  $m/z = 150 [M]^+$

10

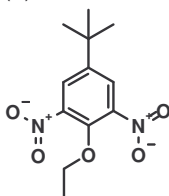
(2) 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzaldehído



Espectro de masa (EI):  $m/z = 237 [M]^+$

15

(3) 1-terc-butil-4-propoxi-benceno



Se emplea yoduro de etilo en vez de yoduro de metilo.

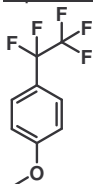
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,58 min

Espectro de masa (EI):  $m/z = 268 [M]^+$

20

Ejemplo XLIII

4-pentafluoroetil-anisol



25 Bajo argón se disuelve 1 g de 4-yodo-anisol en 7 ml de N,N-dimetilformamida, se mezcla con 1,2 g de yoduro de cobre (I), 300 mg de fluoruro de potasio así como 1,0 g de pentafluoroetil-trimetil-silano. Se calienta durante 12 horas a 80 °C, se añade luego otro 1,0 g de pentafluoroetil-trimetil-silano y se vuelve a calentar durante 12 horas hasta 80 °C. Se diluye con una solución acuosa 2 M de amoníaco, se deja bajo agitación vigorosa durante 1 hora y se filtra el sólido. El filtrado se extrae 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se extrae en éter de petróleo/acetato de etilo 9:1. Se filtra a través de una capa corta de gel de sílice y se lava con éter de petróleo/acetato de etilo 9:1. Los disolventes se eliminan al vacío y el producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

30

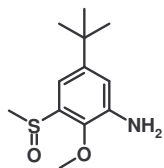
Rendimiento: 730 mg (76 % del teórico)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,42 min

35

Ejemplo XLIV

5-terc-butil-3-metansulfinil-2-metoxi-fenilamina



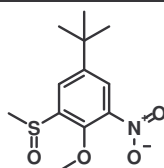
15,5 g de 5-terc-butil-1-metansulfínil-2-metoxi-3-nitro-benceno en 300 ml de acetato de etilo se vierten en 3,0 g de hidróxido de paladio al 10 % (II) sobre carbón y se hidrogena durante 16 horas a 3 bar de presión de hidrógeno. Luego se filtra el catalizador de hidrogenación über tierras de diatomeas y se lava posteriormente con 100 ml de acetato de etilo. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se agita en n-pentano.

Rendimiento: 12,9 g (94 % de la teoría)

Valor R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 1:1)

#### 10 Ejemplo XLV

##### 5-terc-butil-1-metansulfínil-2-metoxi-3-nitro-benceno



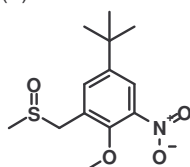
0,5 g de 5-terc-butil-2-metoxi-1-metilsulfanil-3-nitro-benceno se disuelven en 15 ml de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol, se mezclan con 1,1 ml de una solución 9 M de peróxido de hidrógeno en agua y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Luego se enfría hasta 0 °C y se diluye con solución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio. Se extrae 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de sodio, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 95:5).

Rendimiento: 350 mg (66 % del teórico)

Valor R<sub>f</sub>: 0,20 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 9:1)

Análogamente al Ejemplo XLV se obtienen los siguientes compuestos:

#### (1) 5-terc-butil-1-metansulfínilmetil-2-metoxi-3-nitro-benceno

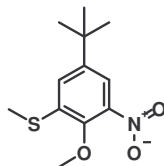


HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,28 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 286 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XLVI

##### 5-terc-butil-2-metoxi-1-metilsulfanil-3-nitro-benceno



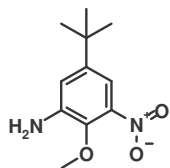
2 g de 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenilamina se disuelven en 20 ml de acetonitrilo, se mezclan sucesivamente con 3,6 ml de isopentilnitrito así como 2,4 ml de dimetildisulfuro y se calientan a reflujo durante 2 h. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 90:10).

Rendimiento: 1,5 g (66 % de la teoría)

Valor R<sub>f</sub>: 0,70 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 9:1)

#### Ejemplo XLVII

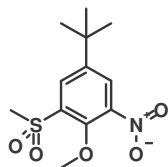
##### 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenilamina



- 2 g de 5-terc-butil-2-metoxi-1,3-dinitro-benceno se disuelven en 20 ml de etanol y se mezclan con 2 ml de agua así como 100 mg de paladio sobre carbón al 10 %. Se calienta a reflujo, se vierten gota a gota 1,9 ml de 4-metil-1-ciclohexeno y se calienta durante otras 2 horas a reflujo. Luego se vierte gota a gota otro 1,0 ml de 4-metil-1-ciclohexeno y se calienta durante otras 16 horas a reflujo. A continuación, se enfría hasta temperatura ambiente, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se extrae en acetato de etilo. Se lava con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio, agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. El disolvente se elimina al vacío y el producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.
- Rendimiento: 1,7 g (96 % de la teoría)
- Valor R<sub>f</sub>: 0,20 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 9:1)

#### Ejemplo XLVIII

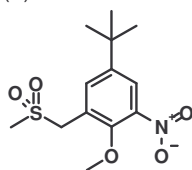
##### 5-terc-butil-1-metansulfonil-2-metoxi-3-nitro-benceno



- 500 mg de 5-terc-butil-2-metoxi-1-metilsulfanil-3-nitro-benceno se disuelven en 10 ml de diclorometano, se enfría hasta 0 °C y se mezclan con 850 mg de ácido metacloroperbenzoico. Se deja llegar hasta temperatura ambiente y se agita durante 6 horas. Luego se diluye con diclorometano y sucesivamente se lava con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de sodio, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 9:1).
- Rendimiento: 350 mg (62 % del teórico)
- Valor R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 9:1)

- Análogamente al Ejemplo XLVIII se obtienen los siguientes compuestos:

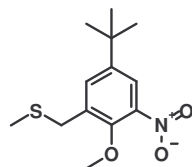
##### (1) 5-terc-butil-1-metansulfonilmetil-2-metoxi-3-nitro-benceno



- HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,69 min

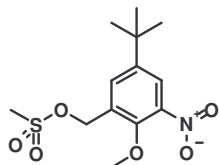
#### Ejemplo XLIX

##### 5-terc-butil-2-metoxi-1-metilsulfanilmetil-3-nitro-benceno

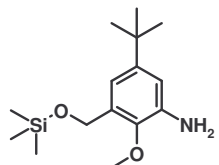


- 4,64 g de éster 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-bencílico del ácido metansulfónico se disuelven en 50 ml de 1,4-dioxano, se mezclan con 950 mg de tiometanolato de sodio y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añaden otros 600 mg de tiometanolato de sodio y se agita durante 2 horas a 40 °C. Luego los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 98:2 a 60:40).
- Rendimiento: 2,91 g (87 % de la teoría)
- HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,74 min

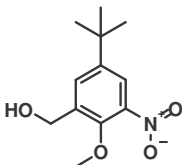


Ejemplo LÉster 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-bencílico de ácido metansulfónico

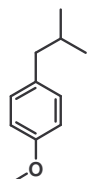
- 5 3,43 g de (5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-metanol se disuelven en 30 ml de diclorometano, se mezcla con 2,39 ml de trietilamina y se enfría hasta 0 °C. Se vierten gota a gota 1,2 g de cloruro de ácido metansulfónico y se deja agitar durante 2 horas. Luego se diluye con diclorometano y se lava 3 veces con agua y 1 vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se eliminan al vacío y el producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.
- 10 Rendimiento: 4,67 g (87 % de la teoría)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 335 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Ejemplo LI5-terc-butil-2-metoxi-3-trimetilsilaniloximetil-fenilamina

- 15 3,03 g de (3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metanol y 2,4 g de imidazol se disuelven en 20 ml de tetrahidrofurano y a ello se añaden 2,75 ml de cloruro de trimetilsililo. Se deja agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se elimina el disolvente al vacío y se divide el residuo en solución acuosa al 10 % de carbonato de potasio y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95:5 a 50:50).
- 20 Rendimiento: 1,96 g (48 % de la teoría)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 282 [M+H]<sup>+</sup>
- 25

Ejemplo LII(5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-metanol

- 30 3,47 g de 5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-benzaldehído se disuelven en 15 ml de diclorometano y 15 ml de metanol, se enfrían hasta 0 °C y se mezclan con 600 mg de borhidruro de sodio. Se deja llegar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Luego los disolventes se eliminan al vacío, el residuo se extrae en agua y se mezcla con 6 ml de ácido acético. Se deja agitar vigorosamente durante 5 minutos y se extrae luego 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de magnesio y los disolventes se eliminan al vacío. El producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.
- 35 Rendimiento: 3,5 g (100 % de la teoría)

Ejemplo LIII1-isobutil-4-metoxi-benceno

40

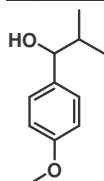
1,9 g de 1-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propan-1-ol se disuelven en 30 ml de diclorometano, se enfrían hasta 0 °C y se mezclan con 3,37 ml de trietilsilano. Se deja agitar durante 10 minutos y luego se añaden 1,62 ml de ácido trifluoroacético. En un lapso de 1 hora se calienta hasta 10 °C, luego se termina la reacción por adición de agua y las fases se separan. La fase orgánica se lava con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se seca con sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95:5 a 80:20).

Rendimiento: 1,48 g (85 % de la teoría)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 4,81 min

#### Ejemplo LIV

##### 1-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propan-1-ol



A 7,4 ml de una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano se vierte gota a gota a 8 °C una solución de 1,5 ml de 4-metoxi-benzaldehído en 10 ml de tolueno. Luego se deja llegar a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. A continuación, se termina la reacción por adición de solución acuosa semisaturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con tolueno. las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa semisaturada de cloruro de amonio y se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminan al vacío y el producto obtenido de esta manera se sigue haciendo reaccionar directamente.

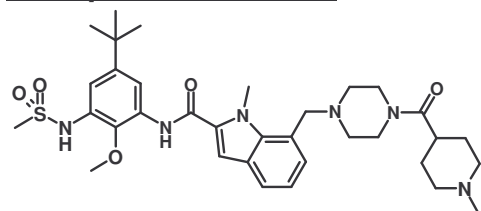
Rendimiento: 2,12 g (95 % de la teoría)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,22 min

#### Preparación de los compuestos finales

##### Ejemplo 1

##### (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



61 mg de ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico se disuelven en 1 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 137 mg de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) así como 138 µl de N,N-diisopropil-etilamina (DIEA). Se deja bajo agitación durante 20 minutos, se añaden luego 150 mg de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico y se deja bajo agitación durante 12 horas. Luego se divide en agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan con sulfato de magnesio. A continuación, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con diclorometano/(metanol/amoníaco 9:1) 99:1 a 90:10.

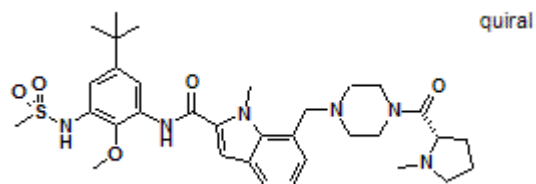
Rendimiento: 118 mg (64 % del teórico)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,38 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 653 [M+H]<sup>+</sup>

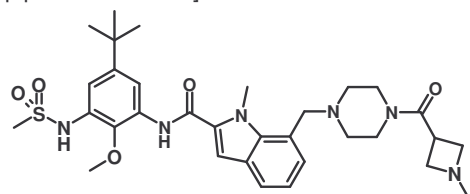
Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



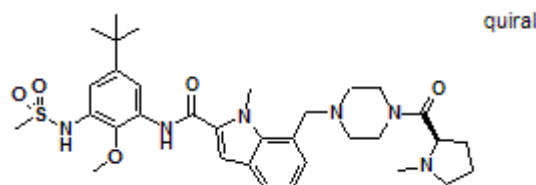
HPLC (Método 2): tiempo de retención = 1,54 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 639 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (2) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-azetidín-3-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



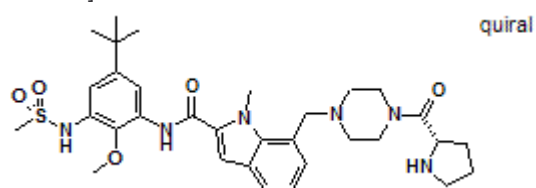
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,39 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 625 [M+H]<sup>+</sup>

- 10 (3) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidín-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



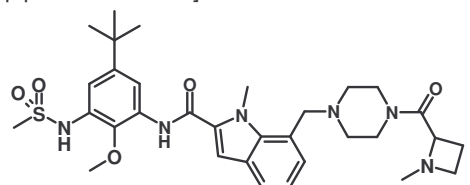
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,45 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 639 [M+H]<sup>+</sup>

- 15 (4) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidín-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



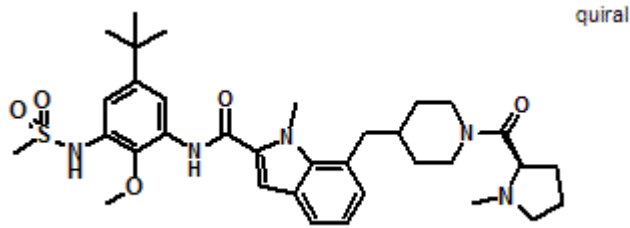
20 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 625 [M+H]<sup>+</sup>

- (5) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-azetidín-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



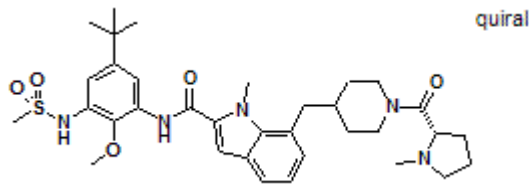
25 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,41 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 625 [M+H]<sup>+</sup>

- (6) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-metil-7-[1-(1-metil-pirrolidín-2-carbonil)-piperidín-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



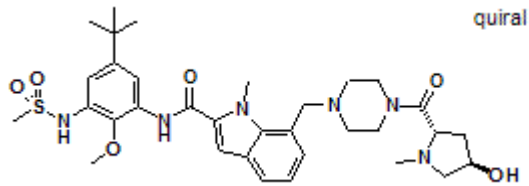
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,06 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 638 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (7) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[1-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



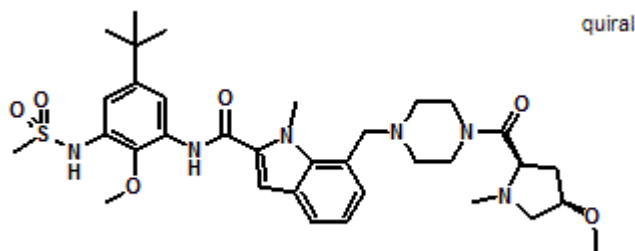
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 3,09 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 638 [M+H]<sup>+</sup>

- 10 (8) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2S,4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



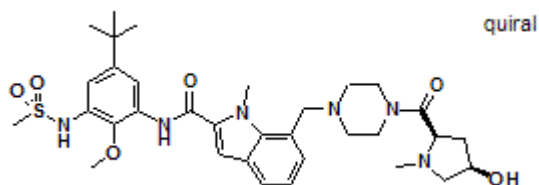
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 655 [M+H]<sup>+</sup>

- 15 (9) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2R,4R)-4-metoxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



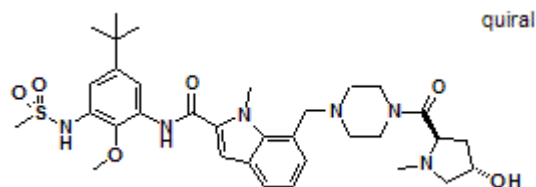
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,48 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 669 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 (10) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2R,4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



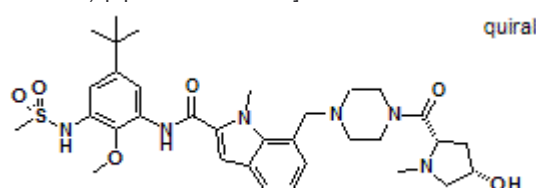
- 25 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,42 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 655 [M+H]<sup>+</sup>

(11) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2R,4S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



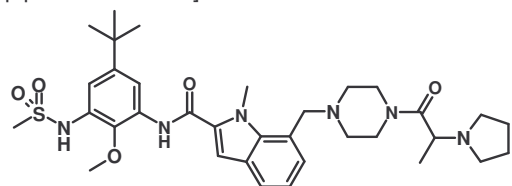
5 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,46 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 655 [M+H]<sup>+</sup>

(12) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2S,4S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



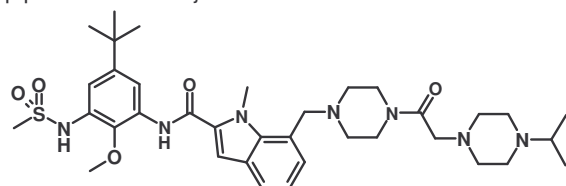
10 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,43 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 655 [M+H]<sup>+</sup>

15 (13) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(2-pirrolidin-1-il-propionil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



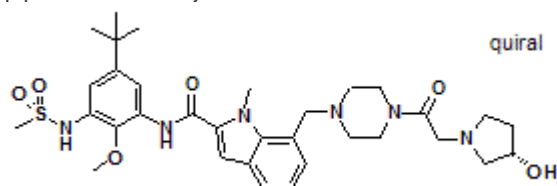
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,52 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 653 [M+H]<sup>+</sup>

20 (14) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



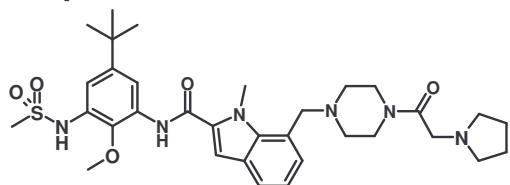
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,32 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 696 [M+H]<sup>+</sup>

25 (15) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-7-[4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



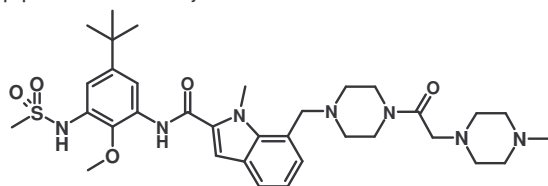
30 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,41 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 655 [M+H]<sup>+</sup>

(16) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



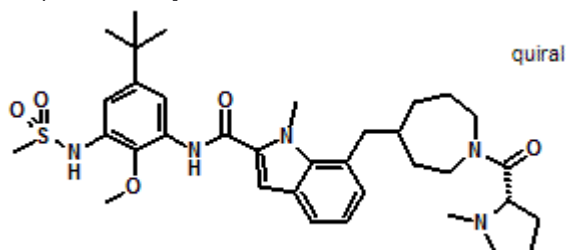
5 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,47 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 639 [M+H]<sup>+</sup>

(17) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1H-indol-2-carboxílico



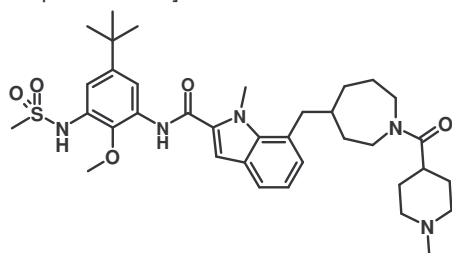
10 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,32 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 668 [M+H]<sup>+</sup>

(18) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[1-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-azepan-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



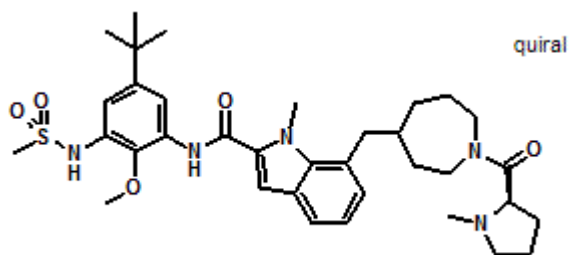
15 Valor R<sub>f</sub>: 0,70 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 90:10:0,1)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 652 [M+H]<sup>+</sup>

(19) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[1-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-azepan-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



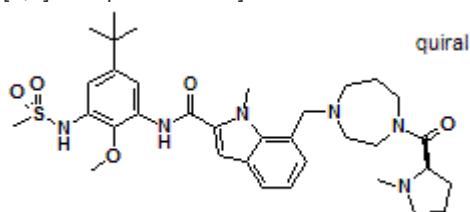
20 Valor R<sub>f</sub>: 0,53 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 90:10:0,1)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 666 [M+H]<sup>+</sup>

25 (20) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[1-((2R)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-azepan-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



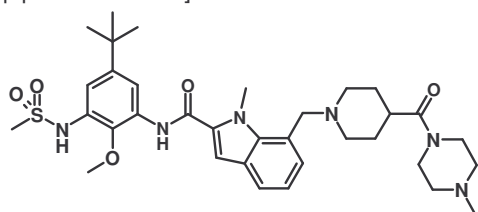
Valor R<sub>f</sub>: 0,70 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 90:10:0,1)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 652 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (21) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2R)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



Valor R<sub>f</sub>: 0,76 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 90:10:0,1)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 653 [M+H]<sup>+</sup>

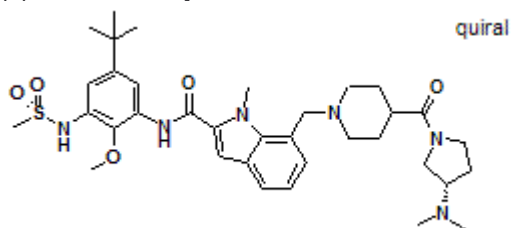
- 10 (22) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



- 15 Como pareja de reacción se usan ácido 1-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico y 1-metilpiperazina. Se emplea tetrahidrofurano en vez de N,N-dimetilformamida.

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,27 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 653 [M+H]<sup>+</sup>

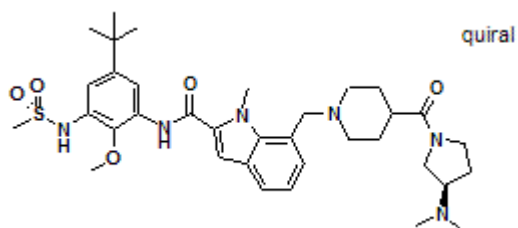
- 20 (23) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-7-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



Como pareja de reacción se usan ácido 1-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico y (S)-3-dimetilamino-pirrolidina.

- 25 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,30 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 667 [M+H]<sup>+</sup>

(24) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-7-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

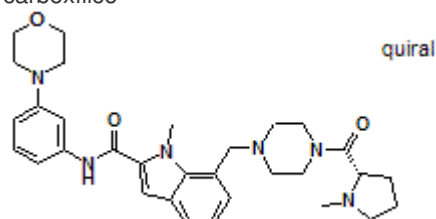


Como pareja de reacción se usan ácido 1-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico y (R)-3-dimetilamino-pirrolidina.

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,28 min

5 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 667 [M+H]<sup>+</sup>

(25) (3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

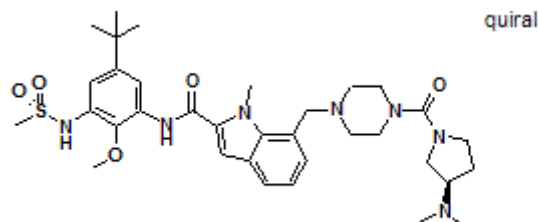


10 Como pareja de reacción se usan ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico y 3-morfolin-4-il-fenilamina. Se emplea hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) en vez de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU).

HPLC (Método 5): tiempo de retención = 2,23 min

15 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 545 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 2



20 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-7-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

120 µl de una solución al 20 % de fosgeno en tolueno se disuelven en 2 ml de tetrahidrofurano, se enfrían hasta 0 °C y sucesivamente se vierten gota a gota 173 µl de N,N-diisopropil-etilamina (DIEA) así como una solución de 100 mg de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico en 1 ml de tetrahidrofurano. Se deja bajo agitación durante 1 hora a 0 °C y luego se vierte gota a gota una solución de 26 µl de (R)-dimetil-pirrolidin-3-il-amina en 1 ml de tetrahidrofurano. Se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 horas. Luego se divide en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol 100:0 a 90:10.

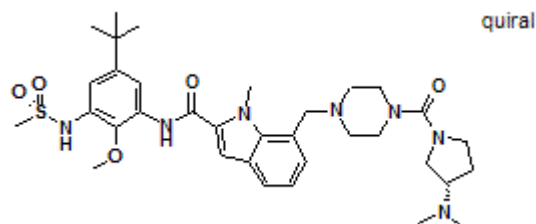
30 Rendimiento: 44 mg (35 % del teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 668 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo 2 se obtienen los siguientes compuestos:

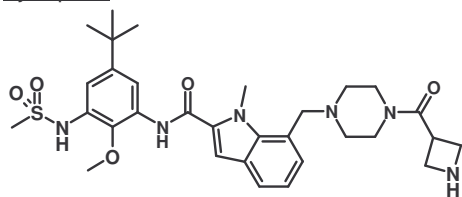
35 (1) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-7-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico





Valor R<sub>f</sub>: 0,50 (gel de sílice, diclorometano/metanol 9:1)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 668 [M+H]<sup>+</sup>

### 5 Ejemplo 3



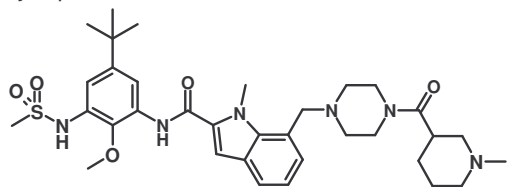
(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-(azetidín-3-carbonil)-piperazín-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

243 mg de éster terc-butílico del ácido 3-[4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperazín-1-carbonil]-azetidín-1-carboxílico se disuelven en 3 ml de diclorometano, se enfrían hasta 0 °C y se mezclan con 261 µl de ácido trifluoroacético. Se deja llegar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Luego se añaden otros 1,5 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 2 horas. A continuación, se diluye con diclorometano y se regula con lejía de sosa 1 N en pH 9. Se añade solución saturada de cloruro de sodio así como solución saturada de carbonato de potasio y las fases se separan. La fase acuosa se extrae 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y los disolventes se eliminan al vacío.

Rendimiento: 83 mg (40 % del teórico)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 611 [M+H]<sup>+</sup>

20

### Ejemplo 4



(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-piperidín-3-carbonil)-piperazín-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

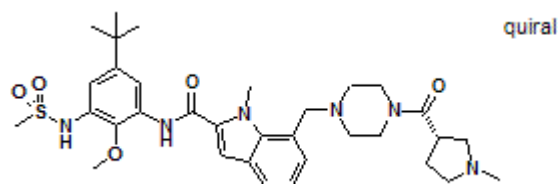
61 mg de ácido 1-metil-piperidín-3-carboxílico se disuelven en 1 ml de tetrahidrofurano, se mezclan con 69 mg de carbonildiimidazol y se agitan durante 20 minutos a 50 °C. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden 150 mg de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-piperazín-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico y se deja agitar luego durante 12 horas a temperatura ambiente. Luego se mezclan otros 122 mg de ácido 1-metil-piperidín-3-carboxílico en 2 ml de tetrahidrofurano con 138 mg de carbonildiimidazol, se agita durante 20 minutos a 50 °C y esta solución se añade a la mezcla de reacción. Se deja bajo agitación durante 2 horas a 50 °C, luego se divide en agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de magnesio y se elimina el disolvente al vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con diclorometano/(metanol/amoníaco 9:1) 99:1 a 90:10. El producto obtenido de esta manera se purifica por HPLC preparativa (método 3 de HPLC).

35

Rendimiento: 102 mg (55 % del teórico)  
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,40 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 653 [M+H]<sup>+</sup>

### 40 Ejemplo 5

(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidín-3-carbonil)-piperazín-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



100 mg de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(pirrolidin-3-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 10 ml de metanol, se mezclan con 14  $\mu$ l de una solución al 37 % de formaldehído en agua así como 20 mg de paladio sobre carbón (10 %) y se hidrogena durante 4 horas a 4 bar. El catalizador se filtra, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en óxido de aluminio (diclorometano/metanol 95:5 a 80:20).

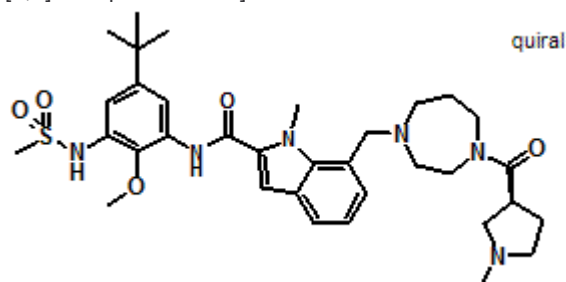
Rendimiento: 81 mg (79 % del teórico)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,38 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 639 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo 5 se obtienen los siguientes compuestos:

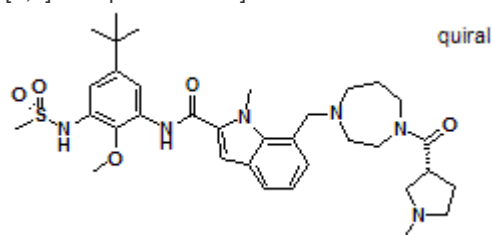
(1) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



Valor R<sub>f</sub>: 0,27 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 653 [M+H]<sup>+</sup>

(2) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

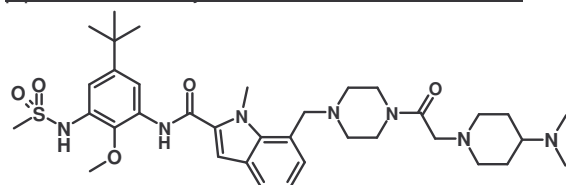


Valor R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 95:5:0,1)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 653 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 6

(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



160 mg de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 5 ml de diclorometano, se mezclan con 100  $\mu$ L de N,N-diisopropil-etilamina (DIEA) y se enfrían hasta 0 °C. A continuación, se añaden gota a gota 30  $\mu$ l de cloruro de ácido cloroacético, se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se extrae en 2 ml de

N,N-dimetilformamida. Luego se añaden sucesivamente 65 mg de carbonato de potasio y 55  $\mu$ l de 4-dimetilamino-piperidina. Se deja agitar durante 12 horas a temperatura ambiente, se divide en agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice (diclorometano/(metanol/amoníaco concentrado 9:1) 99:1 a 85:15).

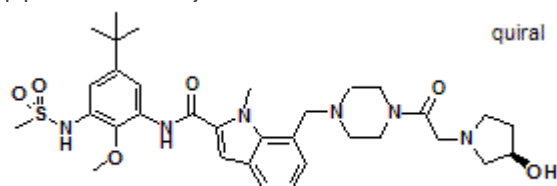
Rendimiento: 90 mg (43 % del teórico)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,13 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 696 [M+H]<sup>+</sup>

10 Análogamente al Ejemplo 6 se obtienen los siguientes compuestos:

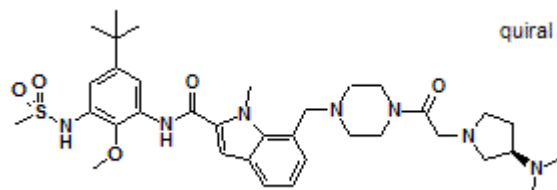
(1) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-7-{4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



15 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,34 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 655 [M+H]<sup>+</sup>

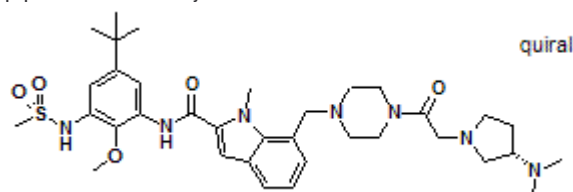
(2) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-7-{4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



20 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,18 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 682 [M+H]<sup>+</sup>

25 (3) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-7-{4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

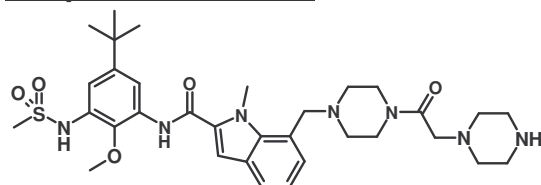


HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,17 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 682 [M+H]<sup>+</sup>

30 Ejemplo 7

(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(2-piperazin-1-il-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



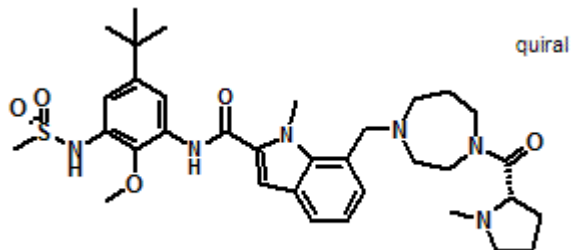
35 160 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(2-{4-[2-(5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-7-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-piperazin-1-carboxílico se disuelven en 5 ml de diclorometano, se mezclan con 1 ml de una solución 5 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol y se agita durante 12 horas a

temperatura ambiente. A continuación, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se divide en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se seca con sulfato de magnesio. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se

- 5 Rendimiento: 80 mg (58 % del teórico)  
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,26 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 654 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 8

- 10 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

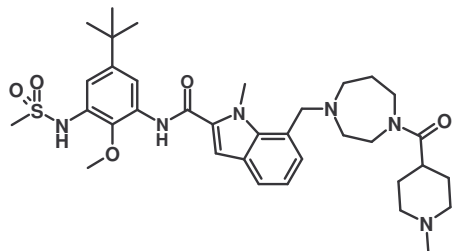


- 15 Bajo nitrógeno se disuelven 90 mg de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[1,4]diazepan-1-ilmetil-1-metil-1H-indol-2-carboxílico y 28 mg de ácido (S)-1-metil-pirrolidin-2-carboxílico en 2 ml de tetrahidrofurano. Sucesivamente se añaden 140 µl de trietilamina y 160 µl de una solución al 50 % de anhídrido de ácido n-propilfosfónico en acetato de etilo y se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. A continuación, se diluye con acetato de etilo y se lava con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se
- 20 El producto obtenido de esta manera se disuelve en un poco de éter dietílico y se recristaliza por adición de n-hexano. El sólido se filtra por succión y se seca.

- 25 Rendimiento: 38 mg (35 % del teórico)  
Valor R<sub>f</sub>: 0,76 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 90:10:0,1)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 653 [M+H]<sup>+</sup>

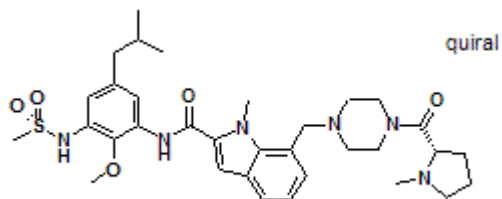
- 25 Análogamente al Ejemplo 8 se obtienen los siguientes compuestos:

- (1) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



- 30 Valor R<sub>f</sub>: 0,60 (gel de sílice, diclorometano/metanol/(amoníaco en metanol (saturado)) 90:10:0,1)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 667 [M+H]<sup>+</sup>

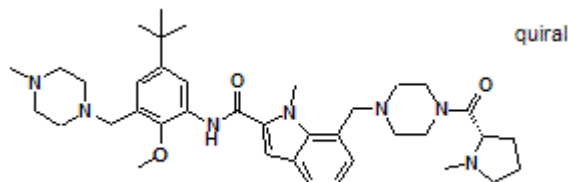
- 35 (2) (5-isobutil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



- HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,65 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 639 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 9

[5-terc-butil-2-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



5

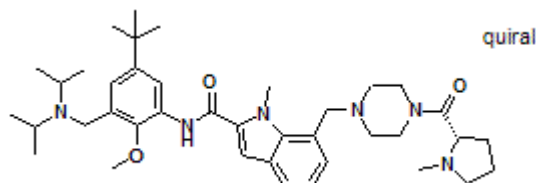
160 mg de (5-terc-butil-3-formil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 2 ml de 1,2-dicloroetano, sucesivamente se mezclan con 40  $\mu$ l de ácido acético así como 45  $\mu$ l de 1-metilpiperazina y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se añaden 70 mg de triacetoxiborhidruro de sodio y se deja agitar durante 5 horas. Luego se divide en diclorometano y solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa (método 7).

Rendimiento: 45 mg (31 % del teórico)

15 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,01 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 658 [M+H]<sup>+</sup>

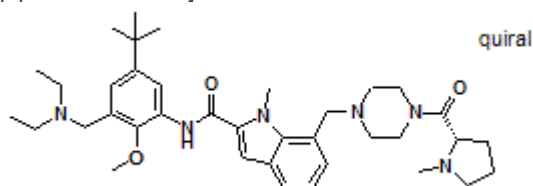
Análogamente al Ejemplo 9 se obtienen los siguientes compuestos:

20 (1) {5-terc-butil-3-[(diisopropilamino)-metil]-2-metoxi-fenil}-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



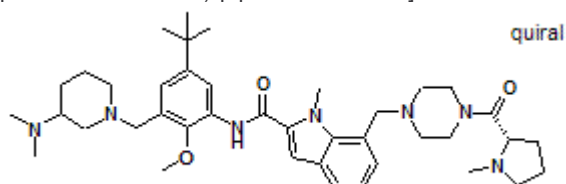
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,18 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 659 [M+H]<sup>+</sup>

25 (2) (5-terc-butil-3-dietilaminometil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



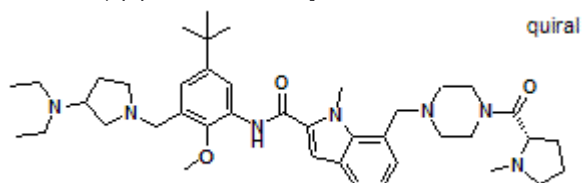
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,06 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 631 [M+H]<sup>+</sup>

30 (3) [5-terc-butil-3-(3-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



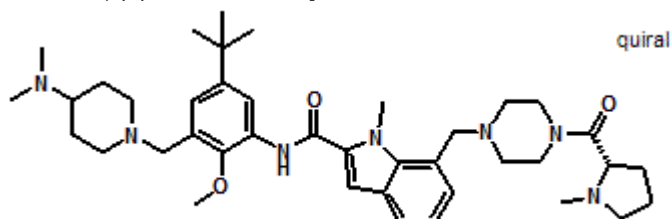
35 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 1,80 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 686 [M+H]<sup>+</sup>

(4) [5-terc-butil-3-(3-dietilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



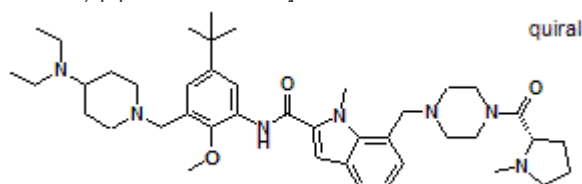
5 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 1,81 min.  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 700 [M+H]<sup>+</sup>

(5) [5-terc-butil-3-(4-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



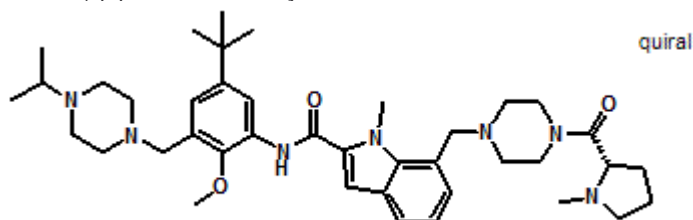
10 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 1,76 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 686 [M+H]<sup>+</sup>

(6) [5-terc-butil-3-(4-dietilamino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



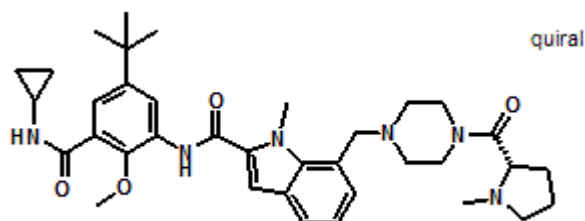
15 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 1,79 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 714 [M+H]<sup>+</sup>

20 (7) [5-terc-butil-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,06 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 686 [M+H]<sup>+</sup>

25 Ejemplo 10  
(5-terc-butil-3-ciclopropilcarbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



150 mg de ácido 5-terc-butil-2-metoxi-3-((1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carbonil)-amino)-benzoico se disuelven en 2 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 105 mg de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) así como 120  $\mu$ l de N,N-diisopropil-etilamina (DIEA). Se deja bajo agitación durante 20 minutos, se añaden luego 21  $\mu$ l de ciclopropilamina y se deja bajo agitación durante 12 horas. Se añaden otros 21  $\mu$ l de ciclopropilamina y se agita durante 30 minutos. Luego los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa (método 3).

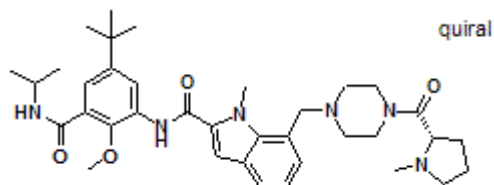
Rendimiento: 97 mg (61 % del teórico)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,52 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 629 [M+H]<sup>+</sup>

Análogamente al Ejemplo 10 se obtienen los siguientes compuestos:

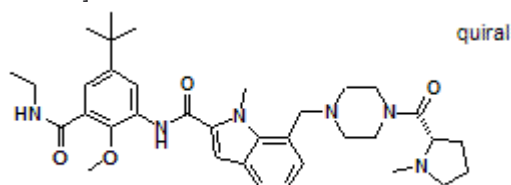
(1) (5-terc-butil-3-isopropilcarbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,66 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 631 [M+H]<sup>+</sup>

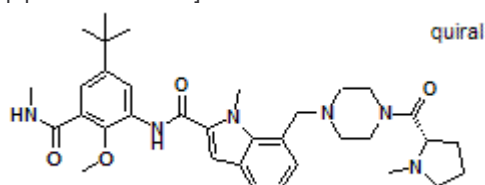
(2) (5-terc-butil-3-etilcarbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



HPLC (Método 6): tiempo de retención = 4,00 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 617 [M+H]<sup>+</sup>

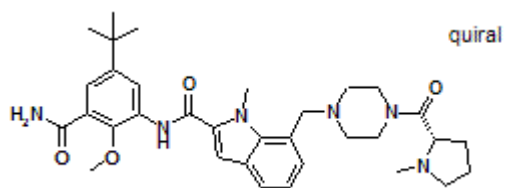
(3) (5-terc-butil-2-metoxi-3-metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



HPLC (Método 6): tiempo de retención = 3,81 min.

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 603 [M+H]<sup>+</sup>

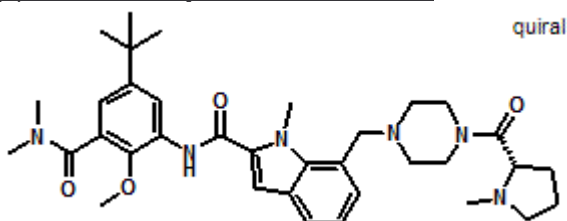
(4) (5-terc-butil-3-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,33 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 589 [M+H]<sup>+</sup>

#### 5 Ejemplo 11

(5-terc-butil-3-dimetilcarbamoi-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



150 mg de ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 2 ml de acetonitrilo, se mezclan con 113 µl de cloruro de oxalilo así como 10 µl de N,N-dimetilformamida y se agita durante 1 hora. Luego se concentran al vacío, se extraen en diclorometano y se vuelve a eliminar al vacío. El residuo se extrae en 2 ml de 1,2-dicloroetano, se mezcla con 130 µl de trietilamina así como 78 mg de 3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se divide en agua y diclorometano, la fase acuosa se extrae 2 veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice (diclorometano/(metanol/amoniaco en metanol (saturado) 9:1) 99:1 a 90:10).

Rendimiento: 115 mg (60 % del teórico)

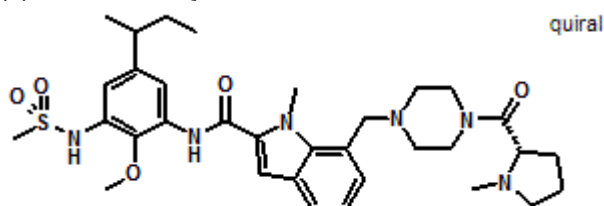
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,50 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 617 [M+H]<sup>+</sup>

20

Análogamente al Ejemplo 11 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) (5-sec-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



25

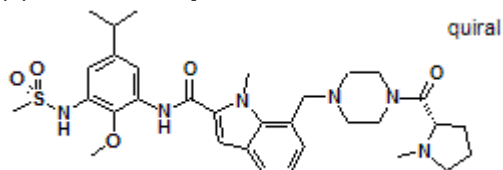
El producto crudo se purifica por HPLC preparativa (método 3).

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,74 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 639 [M+H]<sup>+</sup>

30

(2) (5-isopropil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



El producto crudo se purifica por HPLC preparativa (método 3).

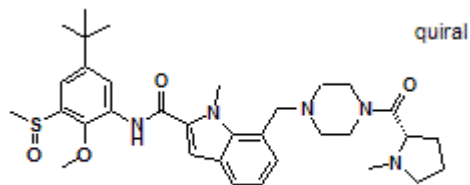
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,44 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 625 [M+H]<sup>+</sup>

35



(3) (5-terc-butil-3-metansulfinil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



5 El producto crudo se purifica por HPLC preparativa (método 7). Las fracciones de producto se reúnen, el acetonitrilo se elimina al vacío y la fase acuosa se diluye con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. Se extrae 3 veces con diclorometano, se seca con sulfato de magnesio y se elimina el disolvente al vacío.

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,33 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 608 [M+H]<sup>+</sup>

10 Los dos diastereómeros se separan por medio de HPLC preparativa según el siguiente método:

Columna: 2 veces Daicel ASH; 250 x 10 mm; 10 ml/minuto; detección UV 220 nm; Eluyente: CO<sub>2</sub>/(0,2 % de dietilamina en isopropanol) 60:40 (isocrático)

Diastereómero 1:

15 Tiempo de retención 14,2 minutos

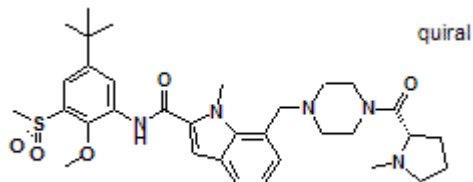
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 608 [M+H]<sup>+</sup>

Diastereómero 2:

20 Tiempo de retención 21,8 minutos

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 608 [M+H]<sup>+</sup>

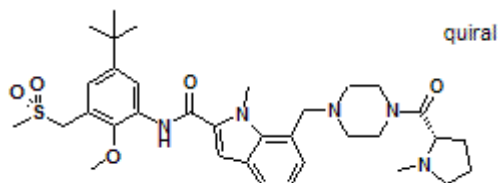
(4) (5-terc-butil-3-metansulfonyl-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



25 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,58 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 624 [M+H]<sup>+</sup>

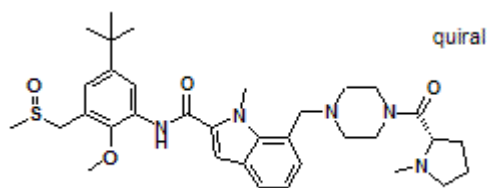
(5) (5-terc-butil-3-metansulfonylmetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



30 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,51 min

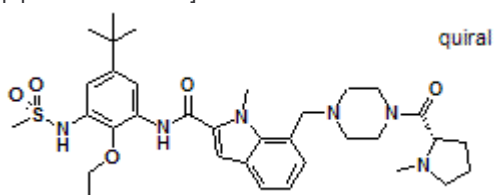
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 638 [M+H]<sup>+</sup>

35 (6) (5-terc-butil-3-metansulfinilmetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,38 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 622 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (7) (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-etoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

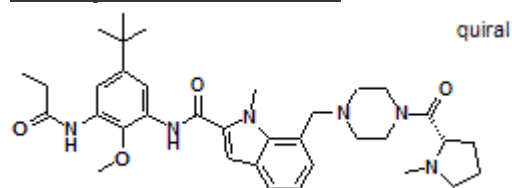


HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,67 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 653 [M+H]<sup>+</sup>

10

Ejemplo 12

(5-terc-butil-2-metoxi-3-propionilamino-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

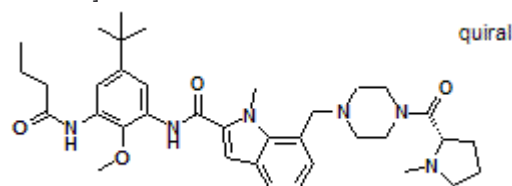


- 15 150 mg de trihidrocloruro de (3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 2 ml de diclorometano y sucesivamente se mezclan con 160 µl de trietilamina así como 25 µl de cloruro de propionilo. Se deja agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se elimina el disolvente al vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa (método 3).  
Rendimiento: 54 mg (39 % del teórico)

20 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,51 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 617 [M+H]<sup>+</sup>

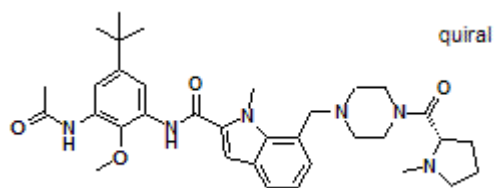
Análogamente al Ejemplo 12 se obtienen los siguientes compuestos:

- 25 (1) (5-terc-butil-3-butirilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



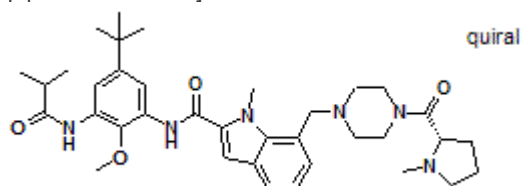
HPLC (Método 6): tiempo de retención = 4,22 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 631 [M+H]<sup>+</sup>

- 30 (2) (3-acetilamino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



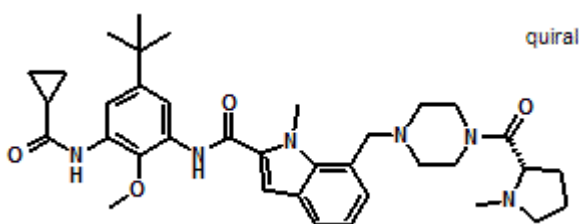
HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,42 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 603 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (3) (5-terc-butil-3-isobutyramino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,69 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 631 [M+H]<sup>+</sup>

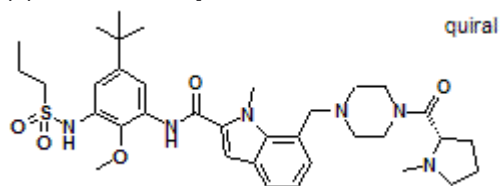
- 10 (4) [5-terc-butil-3-(ciclopropan-carbonil-amino)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



- 15 HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,65 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 629 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 13

[5-terc-butil-2-metoxi-3-(propan-1-sulfonil-amino)-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



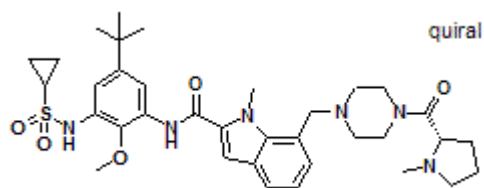
- 20 200 mg de trihidrocloruro de (3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 2 ml de diclorometano y sucesivamente se mezclan con 210 µl de trietilamina, 80 µl de cloruro de ácido propilsulfónico y 70 µl de piridina. Se deja agitar durante 25 2 horas a temperatura ambiente, se añaden otros 80 µl de cloruro de ácido propilsulfónico y se deja agitar durante otras 12 horas. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa (método 3).

Rendimiento: 110 mg (55 % del teórico)

HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,79 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 667 [M+H]<sup>+</sup>

- 30 Análogamente al Ejemplo 13 se obtienen los siguientes compuestos:

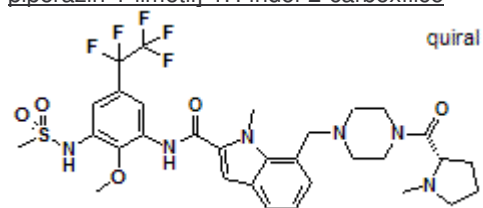
(1) (5-terc-butil-3-ciclopropan-sulfonil-amino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



HPLC (Método 1): tiempo de retención = 2,69 min  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 665 [M+H]<sup>+</sup>

#### 5 Ejemplo 14

(3-metansulfonilamino-2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



10 70 mg de (3-amino-2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 2 ml de diclorometano, se mezclan con 36 µl de trietilamina y a esta mezcla se vierten gota a gota 20 µl de cloruro de ácido metansulfónico. Se deja agitar durante 2 horas, se añaden otros 20 µl de cloruro de ácido metansulfónico, así como 36 µl de trietilamina y se deja agitar durante 1,5 horas. Luego se añaden 2 ml de metanol así como 600 µl de lejía de sosa 2 N. Se deja agitar durante 2

15 horas, se elimina el disolvente al vacío y se cromatografía el residuo en gel de sílice (diclorometano/(metanol/amoniaco en metanol (saturado) 9:1) 99:1 a 85:15).

Rendimiento: 48 mg (61 % del teórico)

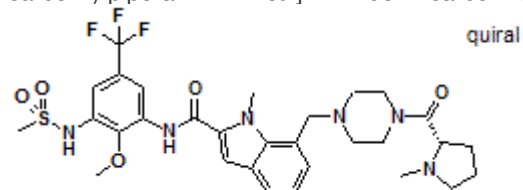
HPLC (Método 6): tiempo de retención = 2,75 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 701 [M+H]<sup>+</sup>

20

Análogamente al Ejemplo 14 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) (3-metansulfonilamino-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



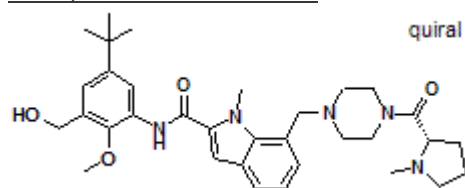
25

HPLC (Método 6): tiempo de retención = 2,70 min

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 651 [M+H]<sup>+</sup>

#### 30 Ejemplo 15

(5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico



35

270 mg de (5-terc-butil-2-metoxi-3-trimetilsilanioximetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico se disuelven en 5 ml de diclorometano, se mezclan con 833 µl de una solución 5 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se divide en diclorometano y solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae la fase acuosa 2 veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada acuosa de cloruro de sodio.

Después de secar con sulfato de magnesio, los disolventes se eliminan al vacío y el producto obtenido de esta manera se purifica por HPLC preparativa (método 3).

Rendimiento: 75 mg (31 % del teórico)

HPLC (Método 6): tiempo de retención = 4,09 min

5 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 576 [M+H]<sup>+</sup>

Seguidamente se describen Ejemplos de formas de administración, en donde el dato "sustancia activa" significa uno o varios compuestos de acuerdo con la invención, incluidas sus sales. En el caso de una de las combinaciones descritas con una o varias sustancias activas más, la expresión "principio activo" abarca también a las demás sustancias activas.

10

Ejemplo A

Grageas con 75 mg de sustancia activa

15

Composición:

1	núcleo de gragea contiene:			
	sustancia activa	75,0	mg	
	fosfato de calcio	93,0	mg	
20	almidón de maíz	35,5	mg	
	polivinilpirrolidona		10,0	mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	15,0	mg	
	estearato de magnesio	1,5	mg	
			230,0	mg

25

Preparación:

El principio activo se mezcla con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad de estearato de magnesio indicada. En una máquina para la formación de comprimidos se preparan los comprimidos con un diámetro de aproximadamente 13 mm, en una máquina apropiada estas piezas se trituran a través de un tamiz con 1,5 mm de amplitud de malla y se mezclan con la cantidad restante de estearato de magnesio. En una máquina para la formación de comprimidos este granulado se prensa en comprimidos con la forma deseada.

30

35	Peso del núcleo:	230	mg
	Troquel:	9	mm, convexo

Los núcleos de las grageas así preparados se revisten con una película, constituida esencialmente por hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas con película, acabadas, se abrillantan con cera de abeja.

Peso de la gragea: 245 mg.

40

Ejemplo B

Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

45

Composición:

1	comprimido contiene:			
	sustancia activa	100,0	mg	
	lactosa		80,0	mg
	almidón de maíz	34,0	mg	
50	polivinilpirrolidona		4,0	mg
	estearato de magnesio	2,0	mg	
			220,0	mg.

55

Procedimiento de preparación:

El principio activo, la lactosa y el almidón se mezclan y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de tamizar la masa húmeda (anchura de malla 2,0 mm) y de secar en la estufa de secado por soleras a 50 °C se tamiza de nuevo (anchura de malla 1,5 mm) y se añade por mezcladura el lubricante. La mezcla lista para ser prensada se elabora en forma de comprimidos.

60

	Peso del comprimido:	220 mg
	diámetro:	10 mm, biplano, facetado por ambas caras y muesca parcial en una cara.

Ejemplo C

Comprimidos con 150 mg de sustancia activa

5 Composición:

1	comprimido contiene:			
	sustancia activa	150,0	mg	
	lactosa en polvo	89,0	mg	
	almidón de maíz	40,0	mg	
10	ácido silícico coloidal		10,0	mg
	polivinilpirrolidona		10,0	mg
	estearato de magnesio	1,0	mg	
			300,0	mg

15 Preparación:

El principio activo, mezclado con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico, se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se bate a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm.

20 El granulado, secado a 45°C, se tritura otra vez a través del mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se prensan comprimidos.

Peso del comprimido: 300 mg  
Troquel: 10 mm, plano

25 Ejemplo D

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de principio activo

Composición:

30	1 cápsula contiene:			
	principio activo	150,0	mg	
	almidón de maíz secado	aprox. 180,0	mg	
	lactosa en polvo	aprox. 87,0	mg	
	estearato de magnesio	3,0	mg	
35	aprox.		420,0	mg

Preparación:

40 El principio activo se mezcla con los coadyuvantes, se pasa por un tamiz de una anchura de malla de 0,75 mm y se mezcla homogéneamente en un aparato adecuado.

La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg

Envuelta de la cápsula: cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

45 Ejemplo E

Supositorios con 150 mg de sustancia activa

50 Composición:

1	supositorio contiene:			
	principio activo	150,0	mg	
	polietilenglicol 1500		550,0	mg
	polietilenglicol 6000		460,0	mg
55	monoestearato de polioxietilensorbitano	840,0	mg	
			2000,0	mg

Preparación:

60 Después de fundir la masa para supositorios, se distribuye allí dentro del principio activo y se vierte la masa fundida en moldes previamente enfriados.

Ejemplo F

Suspensión con 50 mg de sustancia activa

Composición:

100 ml de suspensión contienen:

5	principio activo	1,00	g
	sal de Na de carboximetilcelulosa	0,10	g
	éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,05	g
	éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,01	g
	azúcar de caña	10,00	g
	glicerina	5,00	g
10	solución de sorbita al 70%	20,00	g
	aromatizante	0,30	g
	agua dest.	ad 100,00	ml

Preparación:

15 Se calienta agua destilada a 70 °C. Aquí se disuelven bajo agitación éster metílico y éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerina y sal sódica de carboximetilcelulosa. Se enfría hasta temperatura ambiente y se añade el principio bajo agitación y se dispersa de modo homogéneo. Tras añadir y disolver el azúcar, la solución de sorbita y la sustancia aromatizante, la suspensión se evacua bajo agitación para quitarle el aire.

20 5 ml de suspensión contienen 50 mg de principio activo.

Ejemplo G

25 Ampollas con 10 mg de sustancia activa

Composición:

	principio activo	10,0	mg
	ácido clorhídrico 0,01 N	c.s.	
30	Aqua bidest hasta	2,0	ml

Preparación:

35 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 2 ml.

Ejemplo H

40 Ampollas con 50 mg de sustancia activa

Composición:

	principio activo	50,0	mg
	ácido clorhídrico 0,01 N c.s.		
45	Aqua bidest hasta	10,0	ml

Preparación:

50 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 10 ml.

Ejemplo I

Cápsulas para inhalación de polvo con 5 mg de principio activo

55 1 cápsula contiene:

	sustancia activa	5,0	mg
	Lactosa para fines inhalativos	15,0	mg
		20,0	mg.

Preparación:

60 El principio activo se mezcla con lactosa para fines inhalativos. En una máquina para el encapsulado se envasa la mezcla en cápsulas (peso de la cápsula vacía aproximadamente 50 mg).  
Peso de la cápsula: 70,0 mg  
Tamaño de cápsula 3

Ejemplo J

Solución inhalativa para inhaladores manuales con 2,5 mg de principio activo

5

1 carrera contiene:

principio activo 2,500 mg

cloruro de benzalconio 0,001 mg

ácido clorhídrico 1 N c.s.

10 etanol/agua (50/50) ad 15,000 mg

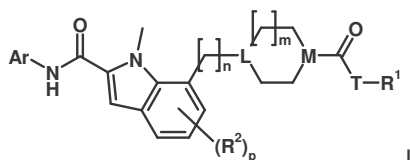
Preparación:

15 El principio activo y el cloruro de benzalconio se disuelven en etanol/agua (50/50). El valor del pH de la solución se ajusta con ácido clorhídrico 1 N. La solución ajustada se filtra y se envasa en recipientes (cartuchos) adecuados para el nebulizador manual.  
masa volumétrica del recipiente: 4,5 g

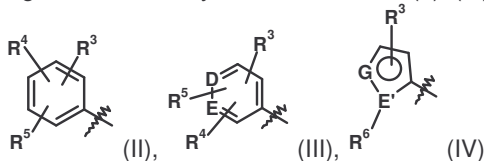


REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I



5 en la cual  
Ar significa un sustituyente de la fórmula (II), (III) o (IV)



10 en donde R<sup>3</sup> significa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, 3-metil-oxetan-3-ilo, perfluoroalcoxi C<sub>1-2</sub>, morfolinilo,

en donde el radical cicloalquilo puede estar eventualmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>,

en donde R<sup>4</sup> significa H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>,

15 en donde R<sup>5</sup> significa H, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonil-amino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfonil-amino, (alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonil)-(metil)-amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfonil)-(metil)-amino, alquil C<sub>1-5</sub>-carbonil-amino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonil-amino, (alquil C<sub>1-5</sub>-carbonil)-(metil)-amino, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonil)-(metil)-amino, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-5</sub>-amino-carbonilo,

cicloalquil C<sub>3-6</sub>-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-carbonilo,

20 di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-2</sub>, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-pirrolidin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>, 4-alquil C<sub>1-5</sub>-piperazin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>,

4-di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-piperidin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>,

3-di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-piperidin-1-il-alquilo C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfinilo,

cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-sulfonilo,

hidroxi-alquilo C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfinil-metilo, alquil C<sub>1-5</sub>-sulfonil-metilo,

25 en donde R<sup>6</sup> significa alquilo C<sub>1-3</sub> o fenilo,

en donde el radical alquilo C<sub>1-3</sub> puede estar eventualmente sustituido con hidroxilo o di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino y

en donde el radical fenilo puede estar eventualmente sustituido con flúor o alquilo C<sub>1-3</sub>.

en donde D o E significan nitrógeno,

30 en donde G y E' significan, de modo independiente entre sí, nitrógeno u oxígeno,

en donde R<sup>6</sup> sólo está unido a E' cuando E' significa nitrógeno,

R<sup>1</sup> significa un sistema de cicloalquilo C<sub>4-6</sub> que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno que eventualmente puede estar mono- o disustituido con R<sup>7</sup>,

en donde R<sup>7</sup> puede ser alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino.

35 R<sup>2</sup> significa hidrógeno, halógeno o alquilo-C<sub>1-4</sub>;

L significa -C(H)<sub>1</sub> o -N<sub>1</sub>,

M significa -C(H)<sub>1</sub> o -N<sub>1</sub>,

T significa un enlace o alquilenos C<sub>1-4</sub>,

en donde el radical alquilenos C<sub>1-4</sub> puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-2</sub>,

40 m significa 0, 1, 2 ó 3,

n significa 1, 2 ó 3,

p significa 0, 1, 2 ó 3,

en donde, siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

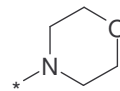
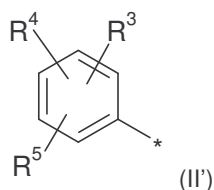
45 sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente compatibles.

2. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

en donde

Ar es un sustituyente de acuerdo con la fórmula general (II')

50



en donde R<sup>3</sup> significa -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o en donde el radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido con -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en donde R<sup>4</sup> significa -H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> u -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en donde R<sup>5</sup> está seleccionado de

- NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- NH-S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- N(CH<sub>3</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- N(CH<sub>3</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- NH-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- NH-C(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- C(O)-NH<sub>2</sub>;
- C(O)-NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- C(O)-N(di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- C(O)-NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- C(O)-N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>);
- S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- S(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH
- CH<sub>2</sub>-S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- CH<sub>2</sub>-S(O)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;
- alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-N(R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>);

en donde R<sup>1</sup> significa -cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno en el anillo,

en donde R<sup>1</sup> está eventualmente sustituido con un grupo seleccionado de -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -N(R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup>),

en donde R<sup>2</sup> está seleccionado de -H, -halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en donde cada R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9'</sup> están seleccionados, de modo independiente entre sí, de -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,

en donde los dos radicales R<sup>8</sup> y R<sup>8'</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, un sistema de anillos de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con -OH o -N(R<sup>10</sup>, R<sup>10</sup>),

en donde cada R<sup>10</sup> y R<sup>10'</sup> están seleccionados, de modo independiente entre sí, de -H y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,

en donde L y M están seleccionados, de modo independiente entre sí, de -CH< y -N<, en donde T está seleccionado de un enlace y -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

en donde el radical alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> puede estar sustituido con metilo,

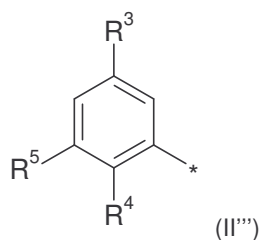
en donde m puede ser 0-3,

en donde n puede ser 1-3,

en donde p puede ser 0-3,

eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

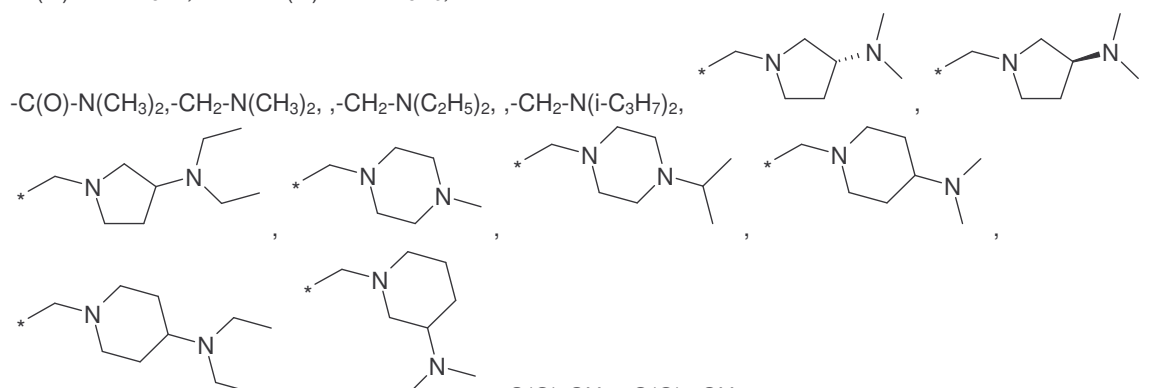
3. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones precedentes, en donde Ar es un sustituyente de acuerdo con la fórmula general (II''')



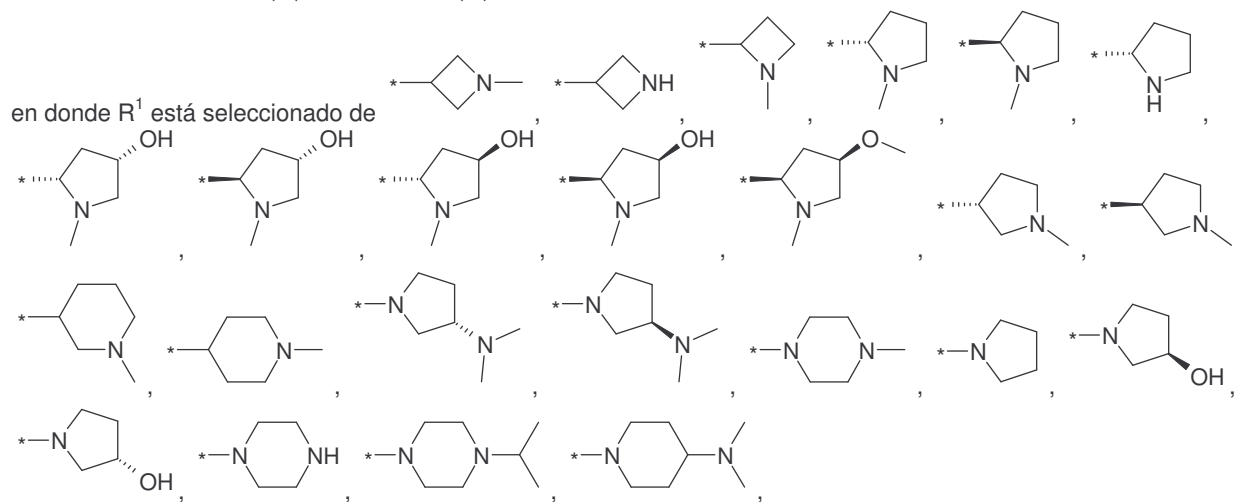
en donde R<sup>3</sup> significa -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), -i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CF<sub>3</sub> o -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

en donde R<sup>4</sup> es -O-CH<sub>3</sub> u -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

5 en donde R<sup>5</sup> está seleccionado de -NH-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>3</sub>, -NH-C(O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-C(O)-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-C(O)-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-NH-i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)-NH-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>,



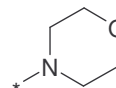
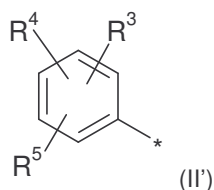
10 -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S(O)-CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,



15 en donde R<sup>2</sup> significa H,  
en donde L está seleccionado de -CH< y -N<,  
en donde M significa -N<,  
en donde T significa un enlace,

20 en donde m significa 1,  
en donde n significa 1,  
eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos,  
eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

25 4. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones precedentes, en donde Ar significa un sustituyente de acuerdo con la fórmula general (II')



en donde  $R^3$  significa -alquilo  $C_1-C_6$ , -cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$  o en donde el radical cicloalquilo  $C_3-C_6$  puede estar sustituido con -alquilo  $C_1-C_3$ ,

en donde  $R^4$  significa -H, -alquilo  $C_1-C_4$  u -O-alquilo  $C_1-C_4$ ,

en donde  $R^5$  está seleccionado de

- NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_4$ ;
- NH-S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo  $C_3-C_5$ ;
- N(CH<sub>3</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_4$ ;
- N(CH<sub>3</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo  $C_3-C_5$ ;
- NH-C(O)-alquilo  $C_1-C_4$ ;
- NH-C(O)-cicloalquilo  $C_3-C_5$ ;
- N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-alquilo  $C_1-C_4$ ;
- N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-cicloalquilo  $C_3-C_5$ ;
- C(O)-NH<sub>2</sub>;
- C(O)-NH-alquilo  $C_1-C_4$ ;
- C(O)-N(di-alquilo  $C_1-C_4$ );
- C(O)-NH-cicloalquilo  $C_3-C_5$ ;
- C(O)-N(alquil  $C_1-C_4$ )(cicloalquilo  $C_3-C_5$ );
- S(O)-alquilo  $C_1-C_4$ ;
- S(O)-cicloalquilo  $C_3-C_5$ ;
- S(O)<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_4$ ;
- S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo  $C_3-C_5$ ;
- alquil  $C_1-C_4$ -OH
- CH<sub>2</sub>-S(O)-alquilo  $C_1-C_4$ ;
- CH<sub>2</sub>-S(O)-cicloalquilo  $C_3-C_5$ ;
- CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_4$ ;
- CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo  $C_3-C_5$ ;
- alquilen  $C_1-C_4$ -N( $R^8, R^8$ );

en donde cada  $R^8$  y  $R^9$  están seleccionados, de modo independiente entre sí, de -H y -alquilo  $C_1-C_5$ , en donde los dos radicales  $R^8$  y  $R^9$  pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, un sistema de anillos de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con -OH o -N( $R^{10}, R^{10}$ ),

en donde cada  $R^{10}$  y  $R^{10}$  están seleccionados, de modo independiente entre sí, de -H y -alquilo  $C_1-C_5$ , eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

5. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones precedentes,

en donde  $R^1$  significa un sistema de cicloalquilo  $C_{4-6}$ , que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno, que eventualmente puede estar mono- a disustituido con  $R^7$ , en donde  $R^7$  puede ser alquilo  $C_{1-3}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-3}$ , amino, alquil  $C_{1-3}$ -amino, di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino.

eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

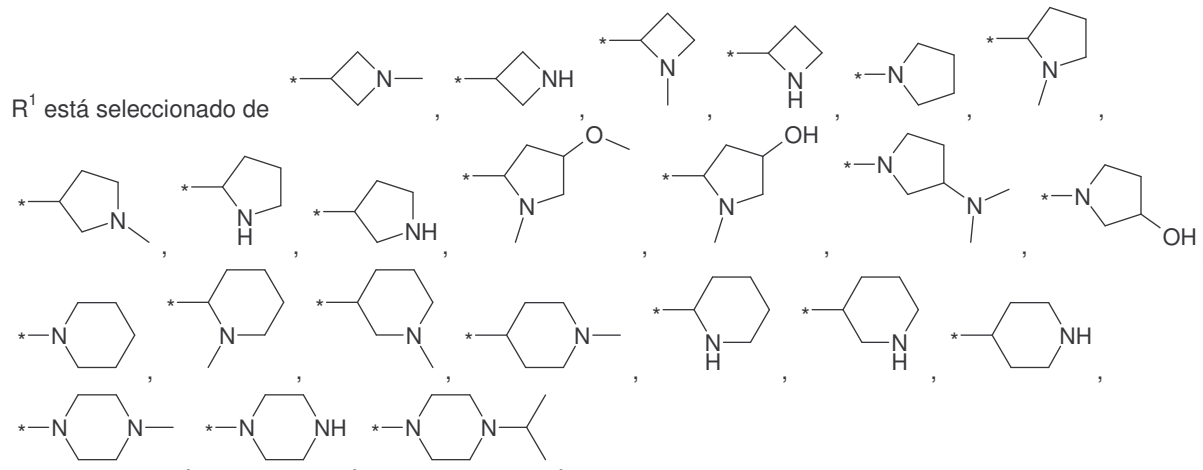
6. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones precedentes,

en donde  $R^1$  significa azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, 1-metil-azetidín-2-ilo, 1-metil-azetidín-3-ilo, 1-etil-azetidín-2-ilo, 1-etil-azetidín-3-ilo, pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, 3-hidroxi-pirrolidín-1-ilo, 3-amino-pirrolidín-1-ilo, 3-metilamino-pirrolidín-1-ilo, 3-dimetilamino-pirrolidín-1-ilo, 3-etilamino-pirrolidín-1-ilo, 3-dietilamino-pirrolidín-1-ilo, 1-metil-pirrolidín-2-ilo, 1-metil-pirrolidín-3-ilo, 1-etil-pirrolidín-2-ilo, 1-etil-pirrolidín-3-ilo, 1-metil-4-hidroxi-pirrolidín-2-ilo, 1-metil-4-metoxi-pirrolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo, 4-amino-piperidín-1-ilo, 4-metilamino-piperidín-1-ilo, 4-dimetilamino-piperidín-1-ilo, 4-etilamino-piperidín-1-ilo, 4-dietilamino-piperidín-1-ilo, 1-metil-piperidín-2-ilo, 1-metil-piperidín-3-ilo, 1-metil-piperidín-4-ilo, 1-etil-piperidín-2-ilo, 1-etil-piperidín-3-ilo, 1-etil-piperidín-4-ilo, piperazín-1-ilo, 4-metil-piperazín-1-ilo, 4-etil-piperazín-1-ilo, 4-isopropil-piperazín-1-ilo,

eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

7. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 - 4, en donde  $R^1$  está seleccionado de -cicloalquilo  $C_4-C_6$ , que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno en el anillo, en donde  $R^1$  está eventualmente sustituido con un grupo seleccionado de -alquilo  $C_1-C_4$ , -OH, -O-alquilo  $C_1-C_4$  y -N( $R^9, R^9$ ), en donde  $R^9, R^9$  tienen los significados previamente mencionados, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

8. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 - 4, en donde



eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

9. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones precedentes, en donde  $R^2$  está seleccionado de -H, -F, -Cl y  $-CH_3$ , y en donde p está seleccionado de 0, 1, 2 ó 3, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

10. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones precedentes, en donde L y M están seleccionados, de modo independiente entre sí, de -CH<sub>3</sub> y -N<sub>3</sub>, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

11. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones precedentes, en donde T está seleccionado de un enlace y -alquilenos  $C_1-C_3$ , en donde el radical de alquileno  $C_1-C_3$  puede estar sustituido con metilo, eventualmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de estos isómeros, racematos, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables.

12. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones precedentes, para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de asma o EPOC.

13. Uso de compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones precedentes, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de asma o EPOC.

14. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, que se seleccionan de (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico, (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico, (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-azetidín-3-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico, (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,

- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-azetidín-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 5 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-metil-7-[1-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[1-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 10 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2S,4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2R,4R)-4-metoxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2R,4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- 15 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2R,4S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-((2S,4S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- 20 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(2-pirrolidin-1-il-propionil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-{4-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-7-{4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- 25 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[1-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-azepan-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 30 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[1-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-azepan-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[1-((2R)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-azepan-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 35 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2R)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-7-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- 40 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-7-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- (3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 45 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-7-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-7-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- 50 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-[4-(azetidín-3-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-piperidin-3-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-3-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 55 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-3-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 7-{4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- 60 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-7-{4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (R)-7-{4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,

- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-7-[4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(2-piperazin-1-il-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 5 (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 10 (5-isobutil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- [5-terc-butil-2-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- {5-terc-butil-3-[(diisopropilamino)-metil]-2-metoxi-fenil}-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 15 (5-terc-butil-3-dietilaminometil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- [5-terc-butil-3-(3-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 20 [5-terc-butil-3-(3-dietilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- [5-terc-butil-3-(4-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- [5-terc-butil-3-(4-dietilamino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 25 [5-terc-butil-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-ciclopropilcarbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 30 (5-terc-butil-3-isopropilcarbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-etilcarbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-2-metoxi-3-metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 35 (5-terc-butil-3-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-dimetilcarbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 40 (5-sec-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-isopropil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 45 (5-terc-butil-3-metansulfonil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilmetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 50 (5-terc-butil-3-metansulfonilmetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 1-metil-7-[4-((2S)-1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-3-metansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (5-terc-butil-2-metoxi-3-propionilamino-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 55 (5-terc-butil-3-butirilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- (3-acetilamino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 60 (5-terc-butil-3-isobutirilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- [5-terc-butil-3-(ciclopropan-carbonil-amino)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,
- [5-terc-butil-2-metoxi-3-(propan-1-sulfonilamino)-fenil]-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,



- (5-terc-butil-3-ciclopropansulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,  
 (3-metansulfonilamino-2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,  
 5 (3-metansulfonilamino-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,  
 (5-terc-butil-3-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (S)-1-metil-7-[4-(1-metil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico,  
 sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus mezclas.
- 10 15. Sales de tolerancia fisiológica de los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14 con ácidos inorgánicos u orgánicos.
- 15 16. Uso de un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14 o de una sal de tolerancia fisiológica según la reivindicación 15 para la preparación de un medicamento.
- 20 17. Medicamento que contiene un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal de tolerancia fisiológica según la reivindicación 15 además de, eventualmente, uno o varios vehículos, conservantes y/o diluyentes inertes.
- 25 18. Uso de al menos un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14 o de una sal de tolerancia fisiológica según la reivindicación 15, para la preparación de un medicamento que es apropiado para el tratamiento o la prevención de enfermedades de las vías aéreas.
- 30 19. Uso según la reivindicación 18, caracterizado porque en el caso de la enfermedad de las vías aéreas se trata de EPOC o asma.
20. Procedimiento para preparar un medicamento según la reivindicación 17, caracterizado porque por una vía no química se incorpora un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal de tolerancia fisiológica según la reivindicación 15 en uno o varios vehículos, conservantes y/o diluyentes inertes.