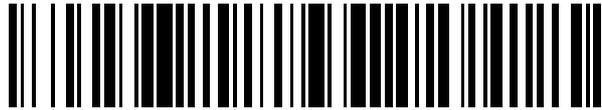


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 955**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2008** **E 08868725 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013** **EP 2234968**

54 Título: **Derivado de (aza)indol sustituido en la posición 5, composición farmacéutica que lo comprende, compuestos intermedios y procedimiento de preparación del mismo**

30 Prioridad:

28.12.2007 EP 07425830

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2013

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)
VIALE AMELIA, 70
00181 ROMA, IT**

72 Inventor/es:

**ALISI, MARIA ALESSANDRA;
FURLOTTI, GUIDO;
CAZZOLLA, NICOLA;
MAUGERI, CATERINA;
DRAGONE, PATRIZIA;
GAROFALO, BARBARA;
COLETTA, ISABELLA;
MANGANO, GIORGINA y
GARRONE, BEATRICE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 408 955 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

Derivado de (aza)indol sustituido en la posición 5, composición farmacéutica que lo comprende, compuestos intermedios y procedimiento de preparación del mismo.

La presente invención se refiere a un derivado de (aza)indol sustituido en la posición 5, a una composición farmacéutica que lo comprende, a compuestos intermedios y a un procedimiento de preparación del mismo.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un derivado de (aza)indol sustituido en la posición 5, que presenta actividad inhibitoria sobre mPGES-1.

Se conoce que las prostaglandinas (PG) son ácidos grasos oxigenados sintetizados y liberados en el espacio extracelular, y después en el plasma, la orina y otros fluidos biológicos.

Son biorreguladores importantes, pero también mediadores de la inflamación que modulan reacciones intracelulares y la comunicación intercelular.

Las prostaglandinas E₂ (PGE₂) presentan un papel fisiológico importante de regulación de la función renal, homeostasis vascular, remodelación ósea, inducción de fiebre, función gastrointestinal y embarazo. Además de estas funciones fisiológicas, las prostaglandinas PGE₂ se comportan como potentes mediadores de la inflamación aguda (induciendo hiperalgesia, vasodilatación y descarga de fluidos desde los vasos: Vane J.R. y Botting R.M. 1997 "Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action" *Inflamm. Res.* 47 (2): pág. 78) y la inflamación crónica. Específicamente, las prostaglandinas PGE₂ son particularmente abundantes en patologías inflamatorias articulares. Las prostaglandinas PGE₂ también desempeñan un papel en el dolor y son potentes agentes piréticos (Ayoub S.S. *et al.*, 2004 "Acetaminofen-induced hypothermia in mice is mediated by a prostaglandin endoperoxide synthase 1 gene-derived protein", *PNAS* 101: 11165-11169; Ivanov A. *et al.* 2002 "Prostaglandin E₂ - synthesizing enzymes in fever: diferencial transcriptional regulation", *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R1104-R1117).

La enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas PGE₂ es la prostaglandina E sintasa (PGES), que convierte el endoperoxido PGH₂, formado a partir de ácido araquidónico mediante la acción de ciclooxigenasas, en PGE₂. La actividad de PGES se encontrado tanto en la fracción citosólica como unido a membrana en diversos tipos de células.

Se han identificado tres formas enzimáticas (Kudo I. *et al.* 2005 "Prostaglandin E synthase, a terminal enzyme for prostaglandin E₂ biosynthesis", *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 38, 633-638); entre ellas, la PGES-1 microsómica (mPGES-1) es una enzima unida a membrana que requiere glutatión como cofactor esencial para su actividad.

La expresión de mPGES-1 se induce mediante estímulos proinflamatorios tales como IL-1 β o LPS (*Proc. Natl. Acad. Sci.* 96: 7220, 1999). Se localiza junto con COX-2 en el retículo endoplasmático y en la envuelta nuclear (Lazarus M. *et al.* 2002 "Biochemical characterization of mouse microsomal prostaglandin E synthase-1 and its colocalization with cyclooxygenase-2 in peritoneal macrophages" *Arch. Biochem. Biophys.* 397: 336; Murakami M. *et al.* 2000 "Regulation of prostaglandin E₂ biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E₂ synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2" *J. Biol. Chem.* 275: 32783; Yamagata K. *et al.* 2001 "Coexpression of microsomal-type prostaglandin E synthase with cyclooxygenase-2 in brain endothelial cells of rats during endotoxin-induced fever" *J. Neurosci.* 15; 21 (8): 2669-77). Aunque las dos enzimas (COX-2 y mPGES-1) presentan una conexión funcional y coexpresión, su tasa de inducción se diferencia en algunos sistemas celulares, lo que indica diferentes mecanismos de inducción reguladora (*J. Immunol.* 167: 469, 2001).

Se ha mostrado que fármacos que inhiben la enzima COX-2 son eficaces en el alivio de la inflamación y el dolor en patologías inflamatorias crónicas tales como la artritis, pero su utilización prolongada puede inducir daño tisular provocado por una sobreproducción de citocinas, por ejemplo TNF α e IL-1 β (Stichtenoth D.O. 2001 "Microsomal prostaglandin E synthase is regulated by proinflammatory cytokines and glucocorticoids in primary rheumatoid synovial cells" *J. Immunol.* 167: 469). Además, la utilización prolongada de estos fármacos está asociada con efectos secundarios cardiovasculares. Esto ha conducido a la retirada del mercado de varios inhibidores selectivos de COX-2 y a una revisión de las indicaciones para toda la clase de estos fármacos.

Recientes esfuerzos de investigación se dirigen a superar los efectos secundarios de inhibidores de COX-2 estudiando inhibidores de mPGES-1 con el fin de desarrollar fármacos que sean activos en el tratamiento de la inflamación y el dolor (B. Samuelsson *et al.* "Membrane Prostaglandin E Synthase-1: A Novel Therapeutic Target" *Pharmacol. Rev.* 59:207-224, 2007).

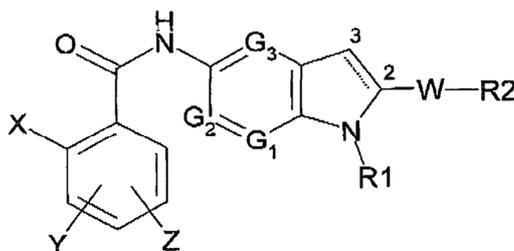
Además, numerosos estudios han demostrado que las prostaglandinas PGE₂ son factores promotores de tumores (L.R. Howe, "Inflammation and breast cancer. Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer", *Breast cancer research* 2007, 9:210, Castellone M.D. *et al.* 2005 "Prostaglandin E₂ promotes colon cancer growth through a novel Gs-Axin-B-catenin", *Science* 310, 1504-1510; Mehrotra S., *et al.* 2006 "Microsomal prostaglandin E₂ in breast

cancer: a potential target for therapy”, J. Pathol. 208(3): 356-63; Nakano *et al.* 2006 “Induction of macrophagic prostaglandin E₂ synthesis by glioma cells” J. Neurosurgery 104(4), 574-582) que participan en funciones de angiogénesis, proliferación celular y migración celular. También se ha encontrado que inhibidores selectivos de FANS y COX-2 inhiben diversos tipos de tumores, incluyendo tumores colorrectal, de esófago, de mama, de pulmón y de vejiga mediante inhibición de PGE₂. Las prostaglandinas PGE₂ derivadas de COX-2 inducen crecimiento tumoral mediante unión a los receptores reales y activación de señales para controlar la proliferación, migración, apoptosis y angiogénesis celular (Wang D. *et al.* 2006 “Prostaglandin and cancer” Gut. 55 (1):115-22; Han C. *et al.* 2006 “Prostaglandin E₂ receptor EP1 transactivates EGFR/MET receptor tyrosine kinases and enhances invasiveness in human hepatocellular carcinoma cells”, Journal of Cellular Physiology 207: 261-270).

El documento WO2007/042816 da a conocer, entre otras cosas, la utilización de benzoxazoles sustituidos como inhibidores de enzimas de la familia de MAPEG, que incluye la prostaglandina sintasa microsómica.

Se ha encontrado un derivado de (aza)indol sustituido en la posición 5 que presenta actividad inhibitora selectiva sobre mPGES-1. Se pretende que la expresión “derivado de (aza)indol” represente un compuesto dentro de la fórmula (I) a continuación en la presente memoria, en el que el núcleo básico, representado por un anillo de indol, puede presentar uno o más átomos de carbono en la posición 4, 6 y 7 opcionalmente sustituidos por un átomo de nitrógeno y un enlace sencillo o doble entre los átomos de carbono en la posición 2 y 3.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un derivado de (aza)indol sustituido en la posición 5, de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

X es un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, ciano, di(alquilo (C₁-C₃))amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₃), fenilo o alquilfenilo (C₁-C₃);

Y y Z, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, di(alquilo (C₁-C₃))amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₃), fenilo, COOH, alquilo (C₁-C₃)-COOH, alquenoil (C₂-C₃)-COOH, COOR, en el que R es un grupo hidroxialquilo o alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, CONH₂, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃ o NHSO₂CH₃;

G₁, G₂ y G₃, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

R₁ es un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquilo (C₁-C₆)-OR^I, (CH₂)_nNR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCONR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCOR^I, (CH₂)_nCOOR^I, (CH₂)_nOCOR^I, SO₂R^I, (CH₂)_nNR^{II}SO₂R^I, (CH₂)_nSO₂R^I, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo, en los que n es un entero de desde 1 hasta 6, R^I es un grupo alquilo (C₁-C₃) o alquilo (C₁-C₃)-OH, y R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃);

W es un enlace σ, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenoil (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-alquenoil (C₂-C₆), C(O)NH, (CH₂)_pCO(CH₂)_q o (CH₂)_pC(OH)(CH₂)_q, en los que p y q, que pueden ser idénticos o diferentes, son un entero de desde 0 hasta 3;

R₂ es un grupo fenilo, piridina o cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, representados por un grupo L-M, en el que L es un enlace σ, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenoil (C₂-C₆), alquinoil (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-alquenoil (C₂-C₆), O-alquinoil (C₂-C₆), y M es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo OH, CF₃, NO₂, CN, COOR^{II}, SO₂NHR^{II}, CH₂CONR^IR^{III}, NR^{II}R^{III}, SO₂R^{IV}, NHSO₂R^{IV}, POR^{IV}R^V u OPOR^{IV}R^V, en los que R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, presentan el significado anterior, y R^{IV} y R^V, que pueden ser idénticos o diferentes, son un grupo alquilo (C₁-C₃),

siempre que

cuando G1, G2 y G3 son todos un grupo CH, R1 es un grupo alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo, W es un enlace σ , y el enlace entre los átomos de carbono en la posición 2 y 3 es un doble enlace,

5 R2 no sea un grupo fenilo o piridina, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino, di(alquil (C₁-C₃)) amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₃), COOH, COOR^{II}, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR^{IV}R^V, OPOR^{IV}R^V, alquil (C₁-C₆)-COOH y alquenil (C₂-C₆)-COOH; y

10 siempre que cuando G1 es N, y G2 y G3 son un grupo CH, R2 no sea un grupo aromático divalente sustituido con un grupo L-M representado por un grupo O-alquilo (C₁-C₆), O-alquenilo (C₂-C₆) y O-alquinilo (C₂-C₆);

y sus sales de adición, estereoisómeros, enantiómeros, hidratos, solvatos y formas polimórficas fisiológicamente aceptables del mismo.

15 La línea discontinua entre los átomos de carbono en la posición 2 y 3 significa que tal enlace puede ser un enlace sencillo o doble. La cadena de los diversos grupos alquilo que pueden estar presentes en el compuesto de fórmula (I) puede ser lineal o ramificada.

20 En el caso de determinados sustituyentes, el compuesto de fórmula (I) según la presente invención puede contener un átomo de carbono asimétrico y por tanto puede estar en forma de estereoisómeros y enantiómeros. Los ejemplos típicos de tales sustituyentes son 2-butanol, 2-metilbutilo, ácido 2-butenoico, ácido 2-metilpropanoico y 1,2-pentanodiol.

25 Preferiblemente, el halógeno es bromo, cloro o flúor.

Los significados preferidos de X son halógeno, alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, ciano y alcoxilo (C₁-C₃). Los significados particularmente preferidos de X son Cl, Br, F, trifluorometilo y nitro.

30 Los significados preferidos de Y y Z son H, halógeno, nitro, COOH, alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo y alcoxilo (C₁-C₃). Los significados particularmente preferidos de Y y Z son H, Cl, Br, F, trifluorometilo, nitro, COOH, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo.

35 Los significados preferidos de R1 son un grupo alquilo (C₁-C₃), alquil (C₁-C₃)-OR^I, (CH₂)_nNR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCONR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCOR^I, (CH₂)_nCOOR^{II}, (CH₂)_nOCOR^I, SO₂R^I, (CH₂)_nNR^{II}SO₂R^I, (CH₂)_nSO₂R^I, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo, en los que n es un entero de desde 1 hasta 4, R^I es un grupo alquilo (C₁-C₃) o alquil (C₁-C₃)-OH, y R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃).

40 Los significados particularmente preferidos de R1 son un grupo alquilo (C₁-C₃), alquil (C₁-C₃)-OR^I, (CH₂)_nCONR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCOR^I, (CH₂)_nCOOR^{II}, (CH₂)_nOCOR^I, SO₂R^I, (CH₂)_nNR^{II}SO₂R^I, (CH₂)_nSO₂R^I, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo, en los que n es un entero de desde 1 hasta 3, R^I es un grupo CH₃, C₂H₅, CH₂OH o C₂H₄OH, y R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo CH₃, C₂H₅.

45 Los significados preferidos de W son un enlace σ , o un grupo alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₂-C₄), O-alquilo (C₁-C₃), O-alquenilo (C₂-C₃), C(O)NH, (CH₂)_pCO(CH₂)_q o (CH₂)_pC(OH)(CH₂)_q, en los que p y q, que pueden ser idénticos o diferentes, son un entero de desde 1 hasta 3.

50 Los significados particularmente preferidos de W son un enlace σ , o un grupo CH₂, C₂H₄, CH=CH, OCH₂, OC₂H₄, OCH=CH, C(O)NH, (CH₂)_pCO(CH₂)_q o (CH₂)_pC(OH)(CH₂)_q, en los que p y q, que pueden ser idénticos o diferentes, son un entero de desde 1 hasta 2.

55 Los significados preferidos de R2 son un grupo fenilo, piridina o cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, representados por un grupo L-M, en el que L es un enlace σ , o un grupo alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), O-alquilo (C₁-C₃), O-alquenilo (C₂-C₄), O-alquinilo (C₂-C₄), y M es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo CF₃, CN, COOR^{II}, SO₂NHR^{II}, CH₂CONR^{II}R^{III}, NR^{II}R^{III}, SO₂R^{IV}, NHSO₂R^{IV}, POR^{IV}R^V u OPOR^{IV}R^V, en los que R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃), y R^{IV} y R^V, que pueden ser idénticos o diferentes, son un grupo alquilo (C₁-C₃).

60 Los significados particularmente preferidos de R2 son un grupo fenilo, piridina o cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente sustituido con 1 sustituyente representado por un grupo L-M, en el que L es un enlace σ , o un grupo CH₂, C₂H₄, CH=CH, C \equiv C, OCH₂, OC₂H₄, OCH=CH, OC \equiv C, y M es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo CF₃, CN, COOR^{II}, SO₂NHR^{II}, CH₂CONR^{II}R^{III}, NR^{II}R^{III}, SO₂R^{IV}, NHSO₂R^{IV}, POR^{IV}R^V u OPOR^{IV}R^V, en los que R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo CH₃, C₂H₅, y R^{IV} y R^V, que pueden ser idénticos o diferentes, son un grupo CH₃ o C₂H₅.

65 idénticos o diferentes, son un grupo CH₃ o C₂H₅.

Un primer significado particularmente preferido del grupo W-R2 es en el que W es un enlace σ , o un grupo CH_2 o C_2H_4 y R2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de un átomo de Br, Cl y F, y un grupo CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 , CN, CH_2CN y CH_2CONH_2 .

Un segundo significado particularmente preferido del grupo W-R2 es en el que W es un enlace σ , o un grupo CH_2 o C_2H_4 y R2 es un grupo piridina opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de un átomo de Br, Cl y F, y un grupo CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 , CN, CH_2CN y CH_2CONH_2 .

Un tercer significado particularmente preferido del grupo W-R2 es en el que W es un enlace σ , o un grupo CH_2 o C_2H_4 y R2 es un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de un átomo de Br, Cl y F, y un grupo CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 , CN, CH_2CN y CH_2CONH_2 .

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, el compuesto de fórmula (I) puede formar sales de adición con bases o ácidos minerales u orgánicos fisiológicamente aceptables.

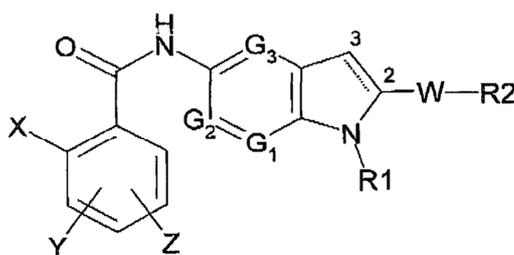
Ejemplos típicos de ácidos minerales fisiológicamente aceptables son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico.

Ejemplos típicos de ácidos orgánicos fisiológicamente aceptables adecuados son ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido paratoluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido tánico y ácido tartárico.

Ejemplos típicos de bases minerales fisiológicamente aceptables adecuadas son: amoníaco, calcio, magnesio, sodio y potasio.

Ejemplos típicos de bases orgánicas fisiológicamente aceptables adecuadas son: arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilglucamina, glucamina, glucosamina, histidina, N-(2-hidroxietyl)piperidina, N-(2-hidroxietyl)pirrolidina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un derivado de (aza)indol sustituido en la posición 5, de fórmula (I):

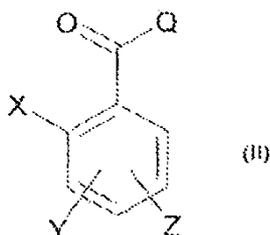


Fórmula (I)

en la que X, Y, Z, G1, G2, G3, W, R1 y R2 presentan los significados proporcionados anteriormente,

y sus sales de adición, estereoisómeros, enantiómeros, hidratos, sulfatos y formas polimórficas fisiológicamente aceptables,

a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II):



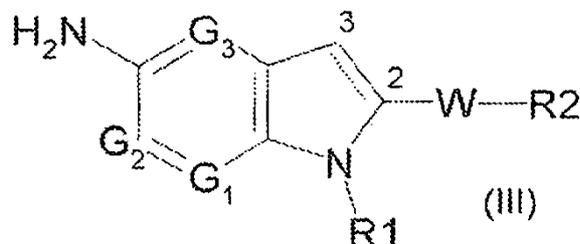
en la que

X, Y y Z presentan los significados proporcionados anteriormente, y

Q es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo,

5

con un compuesto de fórmula (III):

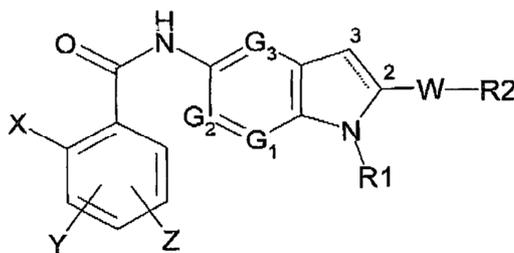


10 en la que

G1, G2, G3, R1, R2 y W presentan los significados proporcionados anteriormente,

para proporcionar un compuesto de fórmula (I):

15



Fórmula (I)

en la que

20

X, Y, Z, G1, G2, G3, R1, R2 y W presentan los significados proporcionados anteriormente, y

b) formando, si se desea, una sal de adición fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula (I) de la etapa (a).

25

Según una primera forma de realización, la etapa (a) mencionada anteriormente se realiza haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en el que Q es Cl con una amina de fórmula (III) en presencia de un aceptor de ácido adecuado según técnicas convencionales.

30

Según una segunda forma de realización, la etapa (a) mencionada anteriormente se realiza haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en el que Q es OH con una amina de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado según técnicas convencionales.

Además, la reacción de la etapa (a) también puede realizarse en fase sólida uniendo preliminarmente el compuesto de fórmula (II) a una resina preparativa, tal como, por ejemplo resina PL-FMP, fabricada por Polymer Laboratories. En este caso, tras la etapa (a) se realiza una etapa de escisión, en la que se separa el compuesto de fórmula (I) resultante de la resina. Tal etapa de escisión se realiza con técnicas convencionales, tales como, por ejemplo, tratamiento con ácido trifluoroacético.

35

Cuando se pretende que el compuesto de fórmula (I) presente un enlace sencillo entre los átomos de carbono en la posición 2 y 3, se realiza una etapa de reducción tras la etapa (a). Tal etapa de reducción se realiza con técnicas convencionales, tales como, por ejemplo, tratamiento con estaño en presencia de un ácido fuerte.

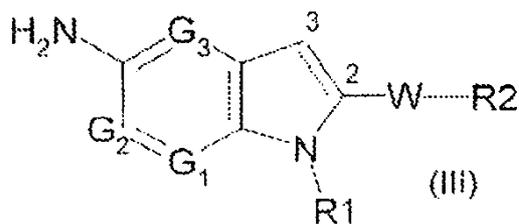
40

Cuando R1 se representa por un grupo $(CH_2)_nCOOR^{II}$, y R^{II} es un grupo alquilo, puede obtenerse el ácido correspondiente, en el que R^I es un átomo de hidrógeno, mediante hidrólisis, según técnicas convencionales, tales como, por ejemplo, en presencia de una base fuerte tal como NaOH.

45

Los compuestos intermedios de fórmula (III) son novedosos.

Según un tercer aspecto, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (III):



5 Las investigaciones sobre las propiedades biológicas del compuesto de fórmula (I) según la presente invención demostraron que presenta una propiedad selectiva inesperada de inhibición de mPGES-1 y actividad antinociceptiva pronunciada en el dolor inflamatorio.

10 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere por tanto a una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una sal de adición, estereoisómero, enantiómero, hidrato, solvato o forma polimórfica fisiológicamente aceptable del mismo, y al menos un componente inerte farmacéuticamente aceptable.

15 En la presente descripción y en las reivindicaciones, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que proporciona una mejora apreciable en al menos un síntoma o parámetro de un trastorno específico.

La composición farmacéutica según la presente invención se utilizará en el tratamiento o la prevención de trastornos asociados con la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂), por ejemplo procesos inflamatorios, dolor, tumores, trastornos neurodegenerativos y aterosclerosis.

20 Ventajosamente, la composición farmacéutica según la presente invención se utilizará en el tratamiento del dolor en patologías inflamatorias crónicas tales como artritis, o de tumores, particularmente tumores colorectal, de esófago, de mama, de pulmón y de vejiga.

25 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en formas farmacéuticas adecuadas que comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o de una sal de adición, estereoisómero, enantiómero, hidrato, solvato o forma polimórfica fisiológicamente aceptable del mismo, y al menos un componente inerte farmacéuticamente aceptable.

30 Ejemplos de formas farmacéuticas adecuadas son comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos, disoluciones y jarabes para su administración oral; cremas, pomadas y apósitos antisépticos para su administración tópica; supositorios para su administración rectal y disoluciones estériles para su administración mediante inyección o administración por aerosol u oftálmica.

35 Las formas farmacéuticas también pueden contener otros componentes convencionales, por ejemplo: agentes conservantes, estabilizadores, tensioactivos, tampones, sales para regular la presión osmótica, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes y similares.

40 Si se requiere para terapias particulares, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener otros componentes farmacológicamente activos cuya administración simultánea es beneficiosa.

45 La cantidad de compuesto de fórmula (I) o de una sal de adición, estereoisómero, enantiómero, hidrato, solvato o forma polimórfica fisiológicamente aceptable del mismo, y al menos un componente inerte farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dentro de un amplio intervalo dependiendo de factores conocidos, por ejemplo el tipo de enfermedad que va a tratarse, la gravedad de la enfermedad, el peso corporal del paciente, la forma farmacéutica, la vía de administración elegida, el número de administraciones diarias y la eficacia del compuesto de fórmula (I) elegido. Sin embargo, la cantidad óptima puede determinarla fácilmente y de manera rutinaria un experto en la materia.

50 Normalmente, la cantidad de compuesto de fórmula (I) o de una sal de adición, estereoisómero, enantiómero, hidrato, solvato o forma polimórfica fisiológicamente aceptable del mismo, y al menos un componente inerte farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la presente invención será tal que proporcione un nivel de administración de entre 0,0001 y 100 mg/kg/día e incluso más preferiblemente entre 0,01 y 10 mg/kg/día.

55 Claramente, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención no necesitan contener necesariamente la cantidad completa del compuesto de fórmula (I) ya que dicha cantidad eficaz puede añadirse por medio de la administración de una pluralidad de dosis de la composición farmacéutica de la presente invención.

Las formas farmacéuticas de la composición farmacéutica de la presente invención pueden prepararse según técnicas que conocen bien los químicos farmacéuticos, incluyendo mezclado, granulación, compresión, disolución, esterilización y similares.

5 Los siguientes ejemplos son proporcionados a título ilustrativo y no limitativo de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de compuestos intermedios

10 a) 1-etil-2-(4-metilfenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-amina
 A una disolución de 2-amino-3-bromo-5-nitropiridina (1,2 g, 5,5 mmol) en THF anhidro (23 ml), se le añadieron PdCl₂ (52 mg, 0,29 mmol), 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno (D-tBPF, 0,17 g, 0,39 mmol), diisopropilamina (0,81 g, 8,0 mmol) y CuI (22 mg, 0,11 mmol) con agitación. A esta mezcla se le añadió 4-etinitolueno (1,0 ml, 7,9 mmol) gota a gota a lo largo de 2,25 horas. Se filtró la mezcla así obtenida a vacío a través de Celite, se lavó el residuo varias veces con EtOAc.

15 Tras la evaporación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Et₂O/n-hexano, del 30%→60% de Et₂O) dando 5-nitro-3-(feniletinil)piridin-2-amina como un sólido de color amarillo:

¹H-RMN (CDCl₃): 8,93 (d, J= 2,7 Hz, 1H); 8,36 (d, J= 2,7 Hz, 1H); 7,42 (AA' del sistema AA'BB', 2H); 7,19 (BB' del sistema AA'BB', 2H); 5,85 (s a, 2H); 2,39 (s, 3H).

25 A una suspensión de terc-butóxido de potasio (0,41 g, 3,7 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió una disolución de 5-nitro-3-(feniletinil)piridin-2-amina (0,70 g, 2,8 mmol) en DMF (25 ml) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. Tras 1,5 días, se añadió yodoetano (0,38 ml, 4,7 mmol) y se agitó el conjunto durante 1,5 días adicionales. A la reacción se le añadieron entonces H₂O (50 ml) y EtOAc (100 ml). Se vertió la mezcla en un embudo de decantación, se separó la fase orgánica, se extrajo exhaustivamente la acuosa con EtOAc (50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (2 x 100 ml). Se eliminó el disolvente orgánico mediante evaporación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Et₂O/n-hexano, del 10%→20% de Et₂O) dando 1-etil-2-(4-metilfenil)-5-nitro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina:

30 ¹H-RMN (CDCl₃): 9,21 (d, J= 2,7 Hz, 1H); 8,71 (d, J= 2,7 Hz, 1H); 7,40 (AA' del sistema AA'BB', 2H); 7,32 (BB' del sistema AA'BB', 2H); 6,60 (s, 1H); 4,41 (q, J=7,2 Hz, 2H); 2,45 (s, 3H); 1,31 (t, J=7,2 Hz, 3H).

35 Se hidrogenó una disolución de 1-etil-2-(4-metilfenil)-5-nitro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (0,36 g, 1,3 mmol) en una mezcla de EtOAc/EtOH (absoluto)= 4:7 (110 ml) en atmósfera de H₂ con presencia de Pd(C) al 10% (110 mg) durante 2 h. Se filtró el residuo a vacío a través de Celite para eliminar el catalizador y se evaporó el disolvente dando 1-etil-2-(4-metilfenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-amina en bruto que se utilizó sin ninguna purificación adicional:

¹H-RMN (CDCl₃): 7,91 (d, J= 3,0 Hz, 1H); 7,39 (AA' del sistema AA'BB', 2H); 7,32-7,18 (m, 3H); 6,25 (s, 1H); 4,30 (q, J= 7,5 Hz, 2H); 3,32 (s a, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,27 (t, J= 7,5 Hz, 3H).

45 b) 1-isopropil-2-(4-metilfenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-amina

Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1a), excepto porque se utilizó bromuro de isopropilo en lugar de yodoetano.

50 1-isopropil-2-(4-metilfenil)-5-nitro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina:

¹H-RMN (CDCl₃): 9,18 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 8,67 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,34 (sistema AA'BB', 4H); 6,52 (s, 1H); 4,70 (ept., J=6,9 Hz, 1H); 2,45 (s, 3H); 1,70 (d, J= 6,9 Hz, 6H).

55 1-isopropil-2-(4-metilfenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-amina:

¹H-RMN (CDCl₃): 7,85 (d, J= 1,4 Hz, 1H); 7,27 (AA' del sistema AA'BB', 2H); 7,16-7,05 (m, 3H); 6,11 (s, 1H); 4,56 (ept., J=7,0 Hz, 1H); 3,85 (s a, 2H); 2,33 (s, 3H), 1,59 (d, J= 7,0 Hz, 6H).

60 c) 1-(2-metoxietil)-2-(4-metilfenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-amina

Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1a), excepto porque se utilizó bromuro de 2-metoxietilo en lugar de yodoetano.

65 1-(2-metoxietil)-2-(4-metilfenil)-5-nitro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina:

¹H-RMN (CDCl₃): 9,21 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 8,71 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,49 (AA' del sistema AA'BB', 2H); 7,32 (BB' del sistema AA'BB', 2H); 6,62 (s, 1H); 4,54 (t, J= 5,6 Hz, 2H); 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,19 (s, 3H); 2,45 (s, 3H).

1-(2-metoxietil)-2-(4-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina:

¹H-RMN (CDCl₃): 7,89 (d, J= 2,7 Hz, 1H); 7,46 (AA' del sistema AA'BB', 2H); 7,25 (BB' del sistema AA'BB', 2H); 7,19 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 6,27 (s, 1H); 4,42 (t, J= 6,0 Hz, 2H); 3,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,40 (s a, 1H); 3,17 (s, 3H); 2,40 (s, 3H).

d) 1-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina

Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1a), excepto porque se utilizó 1-etinil-4-fluorobenceno en lugar de 4-etiniltolueno.

3-[(4-fluorofenil)etinil]-5-nitropiridin-2-amina:

¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD): 8,78 (d, J= 2,3 Hz, 1H); 8,24 (d, J= 2,3 Hz, 1H); 7,43 (m, 2H); 6,97 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

1-etil-2-(4-fluorofenil)-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:

¹H-RMN (CDCl₃): 9,30 (d, J= 2,5 Hz, 1H); 8,80 (d, J= 2,5 Hz, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,30 (m, 2H); 6,70 (s, 1H); 4,48 (q, J= 7,6 Hz, 2H); 1,39 (t, J= 7,6 Hz, 3H).

1-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina:

¹H-RMN (CDCl₃): 7,90 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,25-7,05 (m, 3H), 6,21 (s, 1H); 4,24 (q, J= 7,2 Hz, 2H); 3,50 (s a, 2H); 1,22 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

e) 2-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina

Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1a), excepto porque se utilizaron 1-etinil-4-fluorobenceno y bromuro de 2-metoxietilo en lugar de 4-etiniltolueno y yodoetano, respectivamente.

2-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:

¹H-RMN (CDCl₃): 9,23 (d, J= 2,6 Hz, 1H); 8,74 (d, J= 2,6 Hz, 1H); 7,90-7,20 (2m, 5H); 6,64 (s, 1H); 4,51 (t, J= 5,6 Hz, 2H); 3,75 (t, J= 5,6 Hz, 2H); 3,20 (s, 3H);

2-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina:

¹H-RMN (CDCl₃): 8,00 (d, J= 2,2 Hz, 1H); 7,63 (m, 2H); 7,40-7,10 (m, 3H), 6,34 (s, 1H); 4,47 (t, J= 5,8 Hz, 2H); 3,80 (t, J= 5,8 Hz, 4H); 3,25 (s, 3H).

f) 4-(5-amino-2-fenil-1H-indol-1-il)butanoato de etilo

A una disolución de 2-fenil-5-nitroindol (preparada tal como se describe en J. Org. Chem. (1966), 31(1), 65-9) (1,5 g; 6,3 mmol) en CH₃CN (50 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,7 g; 12,6 mmol). A la mezcla así obtenida se le añadió entonces gota a gota 4-bromobutanoato de etilo (3,3 g; 16 mmol) y se calentó la mezcla resultante hasta 120°C con agitación durante 18 horas. Tras enfriar, se vertió la mezcla en agua (500 ml) y se filtró el producto bruto, se secó a vacío dando 4-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)butanoato de etilo que se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

¹H-RMN (DMSO-d₆) 1,08 (t, J=7,16 Hz, 3H); 1,80 (quin, J=7,23 Hz, 2H); 2,15 (t, J=7,00 Hz, 2H); 3,91 (q, J=7,02 Hz, 2H); 4,34 (t, J=7,31 Hz, 2H); 6,84 (s, 1H); 7,47 - 7,62 (m, 5H); 7,80 (d, J=9,06 Hz, 1H); 8,08 (dd, J=9,21, 2,19 Hz, 1H); 8,59 (d, J=2,34 Hz, 1H).

A una suspensión de Pd/C al 10% (67 mg, 0,06 mmol) en etanol al 95% (50 ml) se le añadió una disolución de 4-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)butanoato (2,2 g; 6 mmol) en etanol al 95% (100 ml) (0,1 g; 0,1 mmol) y se sometió la mezcla a hidrogenación en un hidrogenador Parr (H₂, 30 psi) durante 4 horas.

Se filtró el residuo a vacío a través de Celite para eliminar el catalizador y se evaporó el disolvente 4-(5-amino-2-fenil-1H-indol-1-il)butanoato de etilo en bruto que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

¹H-RMN (DMSO-d₆) 1,09 (t, J=7,16 Hz, 3H); 1,78 (quin, J=7,16 Hz, 2H); 2,09 (t, J=7,16 Hz, 2H); 3,92 (q, J=7,21 Hz, 2H); 4,20 (t, J=7,31 Hz, 2H); 6,44 (s, 1H); 6,87 (dd, J=8,62, 2,19 Hz, 1H); 7,14 (d, J=2,05 Hz, 1H); 7,35 - 7,59 (m, 6H); 8,08 (s. a., 2H).

g) 3-(5-amino-2-fenil-1H-indol-1-il)propanoato de etilo

5 Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1f), excepto porque se utilizó 3-bromopropanoato de etilo en lugar de 4-bromobutanoato de etilo.

3-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)propanoato de etilo

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 1,02 (t, J=7,02 Hz, 3H); 2,61 (t, J=7,31 Hz, 2H); 3,88 (q, J=7,02 Hz, 2H); 4,57 (t, J=7,16 Hz, 2H); 6,83 (s, 1H); 7,46 - 7,65 (m, 5H); 7,80 (d, J=9,06 Hz, 1H); 8,08 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H); 8,57 (d, J=2,34 Hz, 1H).

3-(5-amino-2-fenil-1H-indol-1-il)propanoato de etilo

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 1,05 (t, J=7,16 Hz, 3H); 2,54 (s. a., J=7,50, 7,50 Hz, 2H); 3,90 (q, J=7,02 Hz, 2H); 4,36 (t, J=7,31 Hz, 2H); 4,55 (s. a., 2H); 6,24 (s, 1H); 6,57 (dd, J=8,62, 2,19 Hz, 1H); 6,70 (d, J=2,05 Hz, 1H); 7,21 (d, J=8,77 Hz, 1H); 7,34 - 7,55 (m, 5H).

h) (5-amino-2-fenil-1H-indol-1-il)acetato de etilo

20 Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1f), excepto porque se utilizó 2-bromoacetato de etilo en lugar de 4-bromobutanoato de etilo.

(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)acetato de etilo:

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 1,11 (t, J=7,02 Hz, 3H); 4,09 (q, J=7,02 Hz, 2H); 5,15 (s, 2H); 6,90 (d, J=0,58 Hz, 1H); 7,46 - 7,60 (m, 5H); 7,73 (d, J=9,35 Hz, 1H); 8,08 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H); 8,60 (d, J=2,34 Hz, 1H).

(5-amino-2-fenil-1H-indol-1-il)acetato de etilo:

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) 1,23 (t, J=7,16 Hz, 3H); 2,97 (s. a., 2H); 4,20 (q, J=7,02 Hz, 2H); 4,74 (s, 2H); 6,45 (s, 1H); 6,79 (dd, J=8,77, 2,05 Hz, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,08 (d, J=5,85 Hz, 1H); 7,34 - 7,52 (m, 5H).

i) 1-[2-(dimetilamino)etil]-2-fenil-1H-indol-5-amina

35 Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1f), excepto porque se utilizó clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina en lugar de 4-bromobutanoato de etilo

N,N-dimetil-2-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)etanamina:

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 1,98 (s, 6H); 2,41 (t, J=6,87 Hz, 2H); 4,36 (t, J=6,87 Hz, 2H); 6,81 (s, 1H); 7,45 - 7,65 (m, 5H); 7,77 (d, J=9,06 Hz, 1H); 8,07 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H); 8,56 (d, J=2,34 Hz, 1H).

1-[2-(dimetilamino)etil]-2-fenil-1H-indol-5-amina:

45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 2,00 (s, 6H); 2,38 (t, J=7,31 Hz, 2H); 4,13 (t, J=7,31 Hz, 2H); 4,52 (s. a., 2H); 6,23 (s, 1H); 6,57 (dd, J=8,62, 2,19 Hz, 1H); 6,69 (d, J=1,75 Hz, 1H); 7,19 (d, J=8,48 Hz, 1H); 7,35 - 7,58 (m, 5H).

l) 1-(2-metoxietil)-2-fenil-1H-indol-5-amina

50 Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1f), excepto porque se utilizó 1-bromo-2-metoxietano en lugar de 4-bromobutanoato de etilo

1-(2-metoxietil)-5-nitro-2-fenil-1H-indol

55 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 3,04 (s, 3H); 3,53 (t, J=5,41 Hz, 2H); 4,44 (t, J=5,41 Hz, 2H); 6,83 (s, 1H); 7,46 - 7,66 (m, 5H); 7,79 (d, J=9,06 Hz, 1H); 8,06 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H); 8,57 (d, J=2,34 Hz, 1H).

1-(2-metoxietil)-2-fenil-1H-indol-5-amina

60 l) 4-(5-amino-2-fenil-1H-indol-1-il)butan-2-ona

Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1f), excepto porque se utilizó 4-clorobutan-2-ona en lugar de 4-bromobutanoato de etilo

65 4-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)butan-2-ona

¹H-RMN (DMSO-d₆) 2,00 (s, 3H); 2,85 (t, J=7,50 Hz, 2H); 4,45 (t, J=7,50 Hz, 2H); 6,83 (d, J=0,58 Hz, 1H); 7,47 - 7,62 (m, 5H); 7,79 (d, J=9,35 Hz, 1H); 8,07 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H); 8,58 (d, J=2,34 Hz, 1H).

4-(5-amino-2-fenil-1H-indol-1-il)butan-2-ona

¹H-RMN (DMSO-d₆) 1,98 (s, 3H); 2,77 (t, J=7,68 Hz, 2H); 4,25 (t, J=7,68 Hz, 2H); 4,52 (s. a., 2H); 6,24 (s, 1H); 6,57 (dd, J=8,64, 2,06 Hz, 1H); 6,69 (d, J=1,92 Hz, 1H); 7,20 (d, J=8,51 Hz, 1H); 7,32 - 7,63 (m, 5H).

m) 2-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-indol-5-amina

A una disolución de 5-nitroindol (3,5 g; 21,6 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (13,9 g; 42,6 mmol). Se agitó la mezcla así obtenida 1 h hora a temperatura ambiente, después se añadió 1-bromo-2-metoxietano (5,9 g; 42,6 mmol) gota a gota. Se calentó la mezcla resultante hasta 120°C con agitación durante 4 horas. Tras enfriar, se vertió la mezcla en agua (500 ml) y se filtró el producto bruto, se secó a vacío dando 1-(2-metoxietil)-5-nitro-1H-indol que se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

¹H-RMN (DMSO-d₆) 3,21 (s, 3H); 3,68 (t, J=5,26 Hz, 2H); 4,43 (t, J=5,26 Hz, 2H); 6,75 (dd, J=3,22, 0,58 Hz, 1H); 7,62 (d, J=3,22 Hz, 1H); 7,70 (d, J=9,35 Hz, 1H); 8,02 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H); 8,56 (d, J=2,34 Hz, 1H).

A una suspensión que contenía acetato de cesio secada a vacío durante la noche a 140°C (7,3 g; 38 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA, 10 ml), bajo una atmósfera inerte, se le añadieron acetato de paladio (0,22 g; 0,98 mmol), trifenilfosfina (1 g; 3,8 mmol), 1-(2-metoxietil)-5-nitro-1H-indol (4,2 g; 19,1 mmol) y 1-yodo-4-fluorobenceno (4,7 g; 21 mmol).

Se dejó la mezcla de reacción con agitación a 140°C bajo una atmósfera inerte durante 18 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió diclorometano (100 ml) y se filtró la mezcla así obtenida a vacío a través de Celite.

Se transfirió la disolución orgánica a un embudo de decantación, se lavó con H₂O (2 X 100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄.

Se eliminó el disolvente orgánico mediante evaporación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc, del 100→60% de n-hexano) dando 2-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-5-nitro-1H-indol (0,9 g), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

¹H-RMN (DMSO-d₆) 3,05 (s, 3H); 3,53 (t, J=5,33 Hz, 2H); 4,41 (t, J=5,41 Hz, 2H); 6,83 (s, 1H); 7,32 - 7,44 (m, 2H); 7,62 - 7,73 (m, 2H); 7,79 (d, J=9,21 Hz, 1H); 8,06 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H); 8,57 (d, J=2,34 Hz, 1H).

A una suspensión que contenía 2-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-5-nitro-1H-indol (0,9 g; 2,9 mmol) en etanol absoluto (100 ml) se le añadió cloruro estannoso dihidratado (3,3 g; 14,6 mmol). Se dejó la mezcla de reacción con agitación a 75°C durante 48 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se evaporó parcialmente el disolvente a presión reducida y se vertió en agua (100 ml) y hielo. Se añadió NaHCO₃ (disolución saturada) a pH 8 y se dejó la mezcla con agitación durante 20 minutos. Se transfirió la disolución a un embudo de decantación, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavó la fase orgánica resultante con H₂O (2 x 100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄.

Se eliminó el disolvente orgánico mediante evaporación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc, del 100→60% de n-hexano) dando 2-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-indol-5-amina (0,7 g), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

¹H-RMN (DMSO-d₆) 3,07 (s, 3H); 3,51 (t, J=5,70 Hz, 2H); 4,18 (t, J=5,85 Hz, 2H); 4,53 (s. a., 2H); 6,22 (s, 1H); 6,56 (dd, J=8,62, 2,19 Hz, 1H); 6,69 (d, J=1,46 Hz, 1H); 7,22 (d, J=8,77 Hz, 1H); 7,30 (t, J=8,92 Hz, 2H); 7,59 (dd, J=9,06, 5,55 Hz, 2H).

n) acetato de 3-(5-amino-2-fenil-1H-indol-1-il)propilo

A una disolución que contenía 3-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)propanoato de etilo (preparado tal como se describió en el ejemplo 1g) (2,1 g; 6,2 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron borohidruro de sodio (0,98 g, 24,8 mmol) y EtOH absoluto (25 ml); se dejó la mezcla de reacción con agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces se añadieron agua (5 ml) y HCl 2 N a pH 6. Se transfirió la disolución a un embudo de decantación, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente mediante evaporación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc, del 100→70% de n-hexano) dando 3-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)propan-1-ol (1,5 g), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

¹H-RMN (CDCl₃) 1,81 - 1,93 (m, J=6,58, 6,58, 6,43, 6,14 Hz, 2H); 3,36 (t, J=5,70 Hz, 2H); 3,50 (s. a., 1H); 4,38 (t, J=7,02 Hz, 2H); 6,69 (s, 1H); 7,28 - 7,61 (m, 6H); 8,06 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H); 8,55 (d, J=2,05 Hz, 1H).

5 A una disolución que contenía etilo-3-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)propan-1-ol (2,2 g; 7,4 mmol) y trietilamina (1,24 ml; 8,9 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), se le añadió cloruro de acetilo (0,6 ml; 8,9 mmol) gota a gota; se dejó la mezcla de reacción con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se añadieron agua (20 ml) y NaHCO₃ (disolución saturada) a pH 7. Se transfirió la disolución bifásica a un embudo de decantación y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente mediante evaporación a presión reducida dando acetato de 3-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)propilo (1,5 g), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

¹H-RMN (DMSO-d₆) 1,79 (s, 3H); 1,86 (qd, J=6,63, 6,43 Hz, 2H); 3,75 (t, J=5,99 Hz, 2H); 4,41 (t, J=7,16 Hz, 2H); 6,85 (s, 1H); 7,47 - 7,64 (m, 5H); 7,79 (d, J=9,06 Hz, 1H); 8,08 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H); 8,59 (d, J=2,05 Hz, 1H).

15 A una suspensión de Pd/C al 10% (87 mg, 0,08 mmol) en etanol a 95° (100 ml) se le añadió una disolución de acetato de 3-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)propilo (2,76 g; 8 mmol) en etanol a 95° (200 ml) y se sometió la mezcla a hidrogenación en un hidrogenador Parr (H₂, 30 psi) durante 4 horas.

20 Se filtró el residuo a vacío a través de Celite para eliminar el catalizador y se evaporó el disolvente dando acetato de 3-(5-amino-2-fenil-1H-indol-1-il)propilo en bruto que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

o) acetato de 2-(5-amino-2-fenil-1H-indol-1-il)etilo

25 Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1n), excepto porque se utilizó (5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)acetato de etilo (preparado tal como se describió en el ejemplo 1h) en lugar de 3-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)propanoato.

2-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)etanol

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) 3,63 (t, J=5,85 Hz, 2H); 4,32 (t, J=5,85 Hz, 2H); 6,46 (s. a., 1H); 6,83 (s, 1H); 7,43 - 7,71 (m, 5H); 7,77 (d, J=9,06 Hz, 1H); 8,06 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H); 8,57 (d, J=2,34 Hz, 1H).

2-(5-nitro-2-fenil-1H-indol-1-il)acetato de etilo

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) 1,70 (s, 3H); 4,16 (t, J=5,26 Hz, 2H); 4,57 (t, J=5,26 Hz, 2H); 6,83 (s, 1H); 7,35 - 7,70 (m, 5H); 7,81 (d, J=9,35 Hz, 1H); 8,09 (dd, J=9,35, 2,34 Hz, 1H); 8,58 (d, J=2,34 Hz, 1H).

p) 2-ciclohexil-1-etil-1H-indol-5-amina

40 A una disolución que contenía 2-yodo-4-nitroanilina (25 g; 95 mmol) y trietilamina (43 ml; 312 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml), se añadió una disolución que contenía cloruro de metanosulfonilo (36 g; 312 mmol) gota a gota. Se dejó la mezcla de reacción con agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se añadió NH₄Cl (disolución saturada) (250 ml). Se transfirió la disolución bifásica a un embudo de decantación, se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente mediante evaporación a presión reducida. Se suspendió el residuo en EtOH (200 ml) y se calentó con agitación hasta que precipitó un sólido de color amarillo. Se filtró el producto bruto, se lavó con EtOH (750 ml), y se secó a vacío dando N-(2-yodo-4-nitrofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (32 g) que se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

50 ¹H-RMN (DMSO-d₆) 3,68 (s, 6H); 7,93 (d, J=8,77 Hz, 1H); 8,29 (dd, J=8,48, 2,34 Hz, 1H); 8,73 (d, J=2,63 Hz, 1H).

A una mezcla que contenía N-(2-yodo-4-nitrofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (31 g; 75 mmol) en EtOH (230 ml), se le añadieron agua (115 ml) y LiOH (9 g; 375 mmol). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió NH₄Cl (disolución saturada, 250 ml) y se agitó la mezcla hasta que precipitó un sólido de color amarillo. Se filtró el producto bruto y se secó a vacío dando N-(2-yodo-4-nitrofenil)metanosulfonamida (24 g) que se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

60 ¹H-RMN (DMSO-d₆) 3,01 (s, 3H); 7,41 (d, J=9,06 Hz, 1H); 8,10 (dd, J=9,21, 2,78 Hz, 1H); 8,53 (d, J=2,92 Hz, 1H); 9,55 (s. a., 0H).

65 A una mezcla que contenía N-(2-yodo-4-nitrofenil)metanosulfonamida (13,5 g; 39,5 mmol), trietilamina (17,9 ml; 129 mmol), etilciclohexano (8,55 g; 79 mmol) en DMF (60 ml), se le añadieron CuI (1,5 g; 7,9 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) [Cl₂(PPh₃)₂Pd] (2,77 g; 3,95 mmol). Se dejó la mezcla de reacción con agitación a 70°C durante 18 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió EtOAc (100 ml), se separó el precipitado inorgánico por filtración y se transfirió la disolución a un embudo de decantación y se lavó con NaHCO₃ (disolución saturada, 3 x 200 ml) y agua (2 x 150 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente mediante

evaporación a presión reducida. Se cristalizó el producto así obtenido (isopropil éter) dando 2-ciclohexil-1-(metilsulfonyl)-5-nitro-1H-indol (11,7 g).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 1,14 - 1,53 (m, 5H); 1,62 - 1,93 (m, 3H); 2,02 - 2,20 (m, 2H); 3,08 - 3,27 (m, 1H); 3,46 (s, 3H); 6,87 (s, 1H); 8,09 (d, $J=9,10$ Hz, 1H); 8,17 (dd, $J=9,10, 2,05$ Hz, 1H); 8,52 (d, $J=2,05$ Hz, 1H).

10 A una disolución que contenía 2-ciclohexil-1-(metilsulfonyl)-5-nitro-1H-indol (5,8 g; 18 mmol) en THF (50 ml), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución 1 M en THF; 18 ml; 18 mmol) gota a gota. Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 18 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), se transfirió la disolución bifásica a un embudo de decantación, se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 , y se eliminó el disolvente mediante evaporación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc, del 100 \rightarrow 80% de n-hexano) dando 2-ciclohexil-5-nitro-1H-indol (3,2 g), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 1,12 - 1,58 (m, 5H); 1,64 - 1,87 (m, 3H); 1,95 - 2,12 (m, 2H); 2,67 - 2,85 (m, 1H); 6,41 (d, $J=1,98$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J=8,92$ Hz, 1H); 7,92 (dd, $J=8,92, 2,31$ Hz, 1H); 8,43 (d, $J=2,31$ Hz, 1H); 11,66 (s. a., 1H).

20 A una disolución de 2-ciclohexil-5-nitro-1H-indol (5 g; 20,5 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió hidruro de sodio (suspensión al 50%) (1 g, 20,5 mmol); se dejó la mezcla con agitación durante 30 minutos, después se añadió yoduro de etilo (2,5 ml; 30,8 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota y se dejó la mezcla resultante con agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción en NaHCO_3 (disolución saturada, 100 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se separó el sólido por filtración a vacío dando 2-ciclohexil-1-etil-5-nitro-1H-indol (4,8 g) que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 1,16 - 1,56 (m, 5H); 1,29 (t, $J=7,09$ Hz, 3H); 1,67 - 1,89 (m, 3H); 1,90 - 2,05 (m, 2H); 2,69 - 2,86 (m, 1H); 4,28 (q, $J=7,16$ Hz, 2H); 6,52 (s, 1H); 7,62 (d, $J=9,06$ Hz, 1H); 7,96 (dd, $J=9,06, 2,34$ Hz, 1H); 8,45 (d, $J=2,34$ Hz, 1H).

30 A una suspensión de Pd/C al 10% (380 mg, 0,36 mmol) en etanol a 95° (50 ml) se le añadió una disolución de 2-ciclohexil-1-etil-5-nitro-1H-indol (4,8 g; 18 mmol) en etanol a 95° (100 ml) y se sometió la mezcla a hidrogenación en un hidrogenador Parr (H_2 , 30 psi) durante 4 horas. Se filtró el residuo a vacío a través de Celite para eliminar el catalizador y se evaporó el disolvente dando 2-ciclohexil-1-etil-1H-indol-5-amina bruta (4 g) que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

35 Masa monoisotópica = 242,18; CG/EM (M)⁺ m/z =242.

q) 2-fenetil-1-etil-1H-indol-5-amina

40 A una disolución de 2-yodo-4-nitroanilina (1,02 g, 3,86 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió con agitación trietilamina (1,77 ml, 12,7 mmol). A esta mezcla, se le añadió una disolución de cloruro de metanosulfonyl (0,98 ml, 12,7 mmol) en diclorometano (2 ml) gota a gota, muy lentamente y en un baño de hielo. Se dejó la mezcla así obtenida con agitación a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, se neutralizó la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Se separó la fase orgánica, y, tras la evaporación del disolvente, se lavó el residuo con etanol y se filtró dando N-(2-yodo-4-nitrofenil)-N-(metilsulfonyl)-metanosulfonamida como un sólido de color amarillo.

N-(2-yodo-4-nitrofenil)-N-(metilsulfonyl)metanosulfonamida:

50 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 8,73 (d, $J=2,6$ Hz, 1H); 8,29 (dd, $J=8,8, 2,6$ Hz, 1H); 7,93 (d, $J=8,8$ Hz, 1H); 3,68 (s, 6H).

55 Se añadió LiOH (0,21 mg, 8,9 mmol) en una mezcla de etanol/agua 2/1 (18 ml) a una disolución de N-(2-yodo-4-nitrofenil)-N-(metilsulfonyl)metanosulfonamida (0,75 g, 1,78 mmol). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante dos horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se neutralizó la mezcla de reacción con H_2O , NH_4Cl y HCl 2 N, después se eliminó el etanol, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se eliminó el disolvente orgánico mediante evaporación a presión reducida dando N-(2-yodo-4-nitrofenil)metanosulfonamida sin purificación adicional.

N-(2-yodo-4-nitrofenil)metanosulfonamida:

60 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 9,53 (s. a., 1H); 8,59 (d, $J=2,2$ Hz, 1H); 8,19 (dd, $J=8,8, 2,7$, 1H); 7,55 (d, $J=8,8$, 1H); 3,14 (s, 3H).

65 Se añadieron CuI (0,06 g, 0,34 mmol) previamente mantenido en un horno durante al menos 48 horas, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,2 g, 0,17 mmol), trietilamina (1,1 ml, 7,82 mmol) y 4-fenil-1-butino (0,44 g, 3,4 mmol) a una disolución de N-(2-yodo-4-nitrofenil)metanosulfonamida (0,6 g, 1,7 mmol) en DMF anhidra (20 ml) mantenida bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó la mezcla de reacción con agitación durante la noche. A la mañana siguiente,

tras enfriar, se vertió la mezcla de reacción en H₂O y hielo (200 ml) dejándola con agitación durante algunas horas. Tras la filtración, se recuperó un sólido de color marrón, se recristalizó en acetato de etilo/hexano 1:1, y después en iPrOH/EtOH 9:1. Se filtró el residuo dando 1-(metilsulfonyl)-5-nitro-2-(2-fenetil)-1H-indol.

5 1-(metilsulfonyl)-5-nitro-2-(2-fenetil)-1H-indol:

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,53 (d, J= 2,0 Hz, 1H); 8,18 (dd, J= 8,4, 2,5, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,29 (m, 5H); 6,91 (s, 1H); 3,52 (s, 3H); 3,29 (m, 2H); 3,05 (m, 2H).

10 Se añadió fluoruro de tetrabutil-amonio (TBAF, 0,37 ml, 1,29 mmol) a una disolución de 1-(metilsulfonyl)-5-nitro-2-(2-fenetil)-1H-indol (0,25 g, 0,95 mmol) en THF (5 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante la noche con agitación. A la mañana siguiente, tras enfriar, se vertió la mezcla de reacción en H₂O, y se mantuvo con agitación durante la noche. Tras la filtración, se purificó el sólido con cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc, del 90→80% de n-hexano) dando 2-fenetil-5-nitro-1H-indol.

15 2-fenetil-5-nitro-1H-indol:

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s. a., 1H), 8,42 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,31, 8,92 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,92 Hz, 1H), 7,11 - 7,34 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 2,97 - 3,15 (m, 4H).

20 Se añadió una dispersión al 60% de NaH (0,5 g, 2,02 mmol) a una disolución de 2-fenetil-5-nitro-1H-indol (0,16 g, 0,6 mmol) en DMF (30 ml). Se mantuvo la mezcla de reacción con agitación durante 30 minutos. Entonces se añadió yoduro de etilo (0,15 ml, 1,9 mmol), y se dejó la mezcla con agitación durante la noche a temperatura ambiente. A la mañana siguiente, se vertió la mezcla en H₂O, se dejó con agitación durante la noche, obteniendo un precipitado que se filtró dando 2-fenetil-1-etil-5-nitro-1H-indol.

25 2-fenetil-1-etil-5-nitro-1H-indol:

30 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, J = 2,05 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2,34, 9,06 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,13 - 7,40 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 4,26 (q, J = 7,31 Hz, 2H), 2,99 - 3,18 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

35 Se añadió SnCl₂ (1,2 g, 6,3 mmol) a una disolución de 2-fenetil-1-etil-5-nitro-1H-indol (0,17 g, 0,57 mmol) en THF (50 ml). Se mantuvo la mezcla con agitación a 70°C durante la noche. Tras enfriar, se vertió la mezcla en H₂O, se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, se purificó el sólido en una columna cromatográfica utilizando CHCl₃ como eluyente dando 2-fenetil-1-etil-1H-indol-5-amina.

2-fenetil-1-etil-1H-indol-5-amina:

40 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25 - 7,37 (m, 4H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,05 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 2,19, 8,62 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,46 (s. a., 2H), 4,05 (q, J = 7,11 Hz, 2H), 2,81 - 3,15 (m, 4H), 1,18 (t, J = 7,16 Hz, 3H).

45 r) 2-bencil-1-etil-1H-indol-5-amina

Se preparó el compuesto intermedio r) con un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio q) utilizando 3-fenil-1-propino (0,16 g, 1,4 mmol) en lugar de 4-fenil-1-butino.

2-bencil-1-(metanosulfonyl)-5-nitro-1H-indol:

50 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,54 (d, J= 2,3 Hz, 1H); 8,17 (m, 1H); 8,08 (m, 1H); 7,35 (m, 5H); 6,53 (s, 1H); 4,37 (s, 2H); 3,37 (s, 3H).

2-bencil-5-nitro-1H-indol:

55 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 11,74 (s a, 1H); 8,44 (d, J= 2,3 Hz, 2H); 7,92 (dd, J= 8,9, 2,3 Hz, 1H); 7,44 (d, J= 8,9, 1H); 7,32 (m, 4H); 7,24 (m, 1H); 6,44 (s, 1H); 4,12 (s, 2H).

2-bencil-1-etil-5-nitro-1H-indol:

60 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,48 (d, J= 2,3 Hz, 1H); 7,98 (dd, J= 9,1, 2,3 Hz, 1H); 7,60 (d, J= 9,1 Hz, 1H); 7,30 (m, 5H); 6,43 (s, 1H); 4,22 (m, 4H); 1,09 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

2-bencil-1-etil-1H-indol-5-amina:

65

¹H-RMN (DMSO-d₆): 7,22 (m, 5H); 7,04 (d, J= 8,5 Hz, 1H); 6,84 (d, J= 2,3 Hz, 1H); 6,59 (dd, J= 8,5, 2,3 Hz, 1H); 6,05 (s, 1H); 4,05 (s, 2H); 3,94 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 3,22 (s a, 2H); 1,10 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

s) fenilamida del ácido 5-amino-1-(3-triisopropilsilaniloxipropil)-1H-indol-2-carboxílico

Se añadió N₂H₄*H₂O (25 ml) gota a gota a una disolución de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno. Se mantuvo la mezcla con agitación, al principio a temperatura ambiente durante 3 horas, y después a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar, se filtró el precipitado resultante y se lavó con H₂O dando 4-nitrofenilhidrazina que se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

4-nitrofenilhidrazina: M/z (APCI⁺) 154 (MH⁺).

Se dejó una suspensión en agua (150 ml) de 4-nitrofenilhidrazina (15 g, 23 mmol) y éster etílico del ácido 2-oxo-propiónico (12 g, 100 mmol) con agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se filtró el precipitado obtenido y se lavó dando el éster etílico del ácido 2-[(4-nitrofenil)-hidrazono]-propiónico.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 10,45 (s, 1H); 8,21-8,15 (m, 2H); 7,42-7,36 (m, 2H); 4,28-4,15 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,36-1,22 (m, 3H).

Se añadió poli(ácido fosfórico) (PPA, 50 g) a una disolución de éster etílico del ácido 2-[(4-nitrofenil)-hidrazono]-propiónico (6 g, 23 mmol) en tolueno (70 ml). Se sometió la mezcla a reflujo durante 3 horas, después se enfrió a 0-10°C, y se le añadió NH₄Cl hasta pH 8-9. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (EtOAc), y después se eliminó el disolvente mediante evaporación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (n-hexano/ EtOAc, 80/20) y se cristalizó con CH₂Cl₂ dando el éster etílico del ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico.

Éster etílico del ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico:

¹H-RMN (DMSO-d₆): 12,55 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,14 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 4,45-4,32 (m, 2H); 1,43-1,30 (m, 3H).

Se añadieron K₂CO₃ anhidro (2,36 g, 17,1 mmol), 18-corona-6 (1,14 g, 4,28 mmol) y bromuro de 3-triisopropilsilaniloxipropilo (3,78 g, 12,82 mmol) a una disolución de éster etílico del ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico (2 g, 8,85 mmol) en acetonitrilo anhidro (50 ml). Se calentó la mezcla a 80°C durante 4 horas. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, se añadió agua y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, se purificó el sólido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (n-hexano/ EtOAc, 50/10) dando el éster etílico del ácido 5-nitro-1-(triisopropilsilaniloxipropil)-1H-indol-2-carboxílico: M/z (APCI⁺) 449 (MH⁺).

Se disolvió el éster etílico del ácido 5-nitro-1-(triisopropilsilaniloxipropil)-1H-indol-2-carboxílico (2,76 g, 6,2 mmol) en una disolución de KOH al 5% en EtOH/H₂O 1/1 (80 ml) y se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces se evaporó el etanol, y se añadió HCl 1 N a la disolución hasta pH 5. Entonces se extrajo la disolución con EtOAc. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, se lavó el sólido con n-hexano/diclorometano 10/1 y se filtró dando el ácido 5-nitro-1-(triisopropilsilaniloxipropil)-1H-indol-2-carboxílico.

Ácido 5-nitro-1-(triisopropilsilaniloxipropil)-1H-indol-2-carboxílico: M/z (APCI⁺) 421 (MH⁺).

Se mantuvo una mezcla de ácido 5-nitro-1-(triisopropilsilaniloxipropil)-1H-indol-2-carboxílico (0,448 g, 1,065 mmol), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (0,478 g, 1,49 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,59 mmol) en acrilonitrilo anhidro (14 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió anilina (0,109 g, 1,175 mmol) a esta mezcla. Se dejó la mezcla a 50°-55°C durante aproximadamente 3 horas, y después se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc, 50/10) dando fenilamida del ácido 5-nitro-1-(triisopropilsilaniloxipropil)-1H-indol-2-carboxílico: M/z (APCI⁺) 496 (MH⁺).

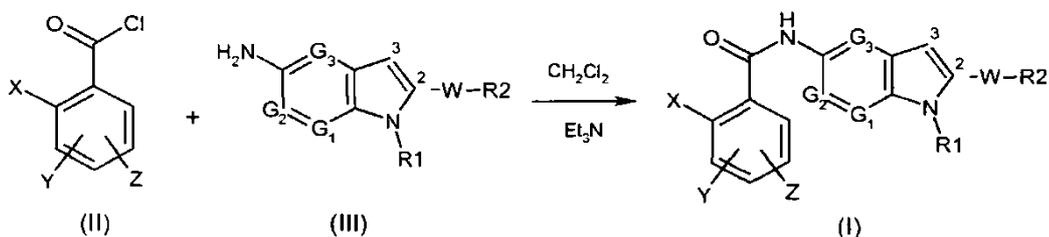
Se añadió una cantidad catalítica de Pd/C al 10% a una disolución de fenilamida del ácido 5-nitro-1-(triisopropilsilaniloxipropil)-1H-indol-2-carboxílico (0,323 g, 0,65 mmol) en MeOH (100 ml), y se hidrogenó la mezcla a 29 psi durante 12 horas. Se filtró la disolución a través de Celite™ y se evaporó el filtrado a presión reducida dando un sólido que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

Fenilamida del ácido 5-amino-1-(triisopropilsilaniloxipropil)-1H-indol-2-carboxílico: M/z (APCI⁺) 466 (MH⁺).

Ejemplo 2

Preparación de compuestos de la invención

a) Ejemplo de una primera variante del procedimiento de preparación:

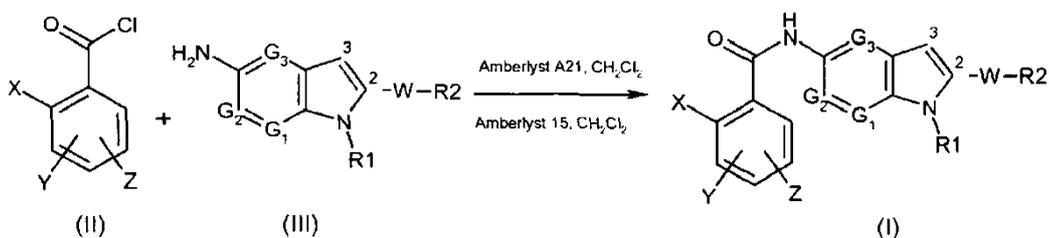


5

A una disolución de un 5-amino(aza)indol (III) (2 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trietilamina (2,2 mmol), seguido por la adición gota a gota de un cloruro de acilo (II) (2,2 mmol) disuelto en diclorometano (10 ml). Una vez completadas las adiciones, se dejó la mezcla con agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Entonces se añadió agua (50 ml) y se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó la disolución a presión reducida. Se purificó el producto bruto obtenido dando un compuesto de fórmula (I) en el que X, Y, Z, G_1 , G_2 , G_3 , R_1 , W y R_2 presentan los significados proporcionados anteriormente.

10

b) Ejemplo de una segunda variante del procedimiento de preparación:

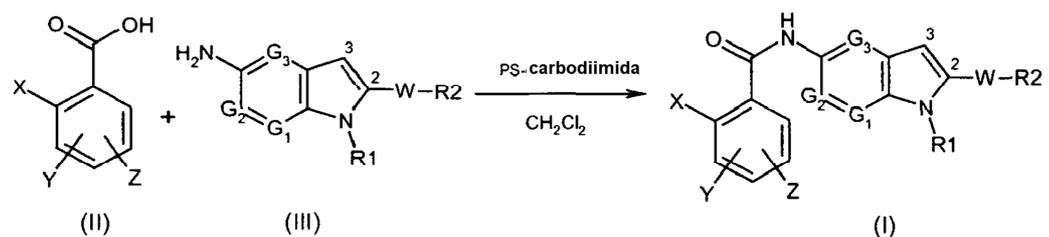


15

A una suspensión de 5-amino(aza)indol (III) (0,9 mmol) se le añadieron resina Amberlyst A21 (0,9 g) en diclorometano (3 ml) y un cloruro de acilo (II) (0,28 mmol) en diclorometano (3 ml). Se dejó la mezcla con agitación durante 20 horas. Entonces se retiró la resina Amberlyst A21 mediante filtración y se lavó con diclorometano (5 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se diluyeron con dimetilformamida (1 ml) y se agitaron con resina Amberlyst 15 (0,9 g) durante 5 horas. Se repitió este tratamiento dos veces. Se retiró la resina Amberlyst 15 mediante filtración y se evaporó la disolución con centrifugación dando un compuesto de fórmula (I) en el que X, Y, Z, G_1 , G_2 , G_3 , R_1 , W y R_2 presentan los significados proporcionados anteriormente.

20

c) Ejemplo de una tercera variante del procedimiento de preparación:



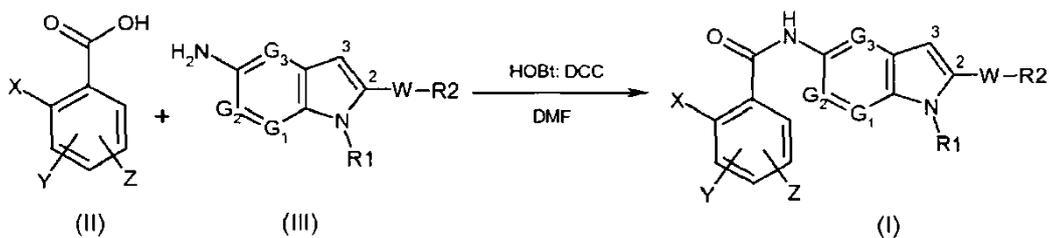
30

Bajo una atmósfera inerte, se disolvieron un ácido benzoico (II) (0,67 mmol) y un 5-amino(aza)indol (III) (0,45 mmol) en diclorometano (8 ml) y dimetilformamida (0,8 ml). Tras dejar la mezcla con agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió resina de PS-carbodiimida (0,73 g).

35

Tras dejar la mezcla de reacción con agitación durante 20 horas, se retiró la resina mediante filtración y se lavó con diclorometano (2 x 5 ml). Se evaporó la disolución con centrifugación dando un compuesto de fórmula (I) en el que X, Y, Z, G_1 , G_2 , G_3 , R_1 , W y R_2 presentan los significados proporcionados anteriormente.

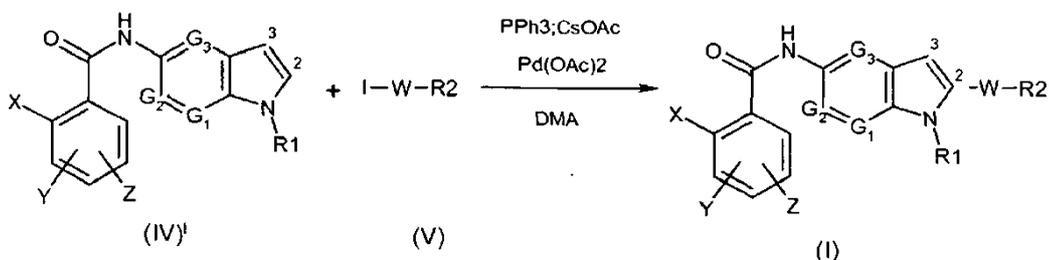
d) Ejemplo de una cuarta variante del procedimiento de preparación:



A una disolución de un ácido benzoico (II) (10 mmol) en dimetilformamida (40 ml) con agitación a 0°C, se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (10 mmol) y dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (10 mmol). Se dejó la mezcla con agitación a 0°C durante 30 minutos y se añadió un 5-amino(aza)indol (III) (9 mmol) disuelto en dimetilformamida (20 ml).

Se dejó la mezcla con agitación a 0°C durante 30 minutos adicionales, y después a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró la mezcla, se añadió ácido clorhídrico 2 N a pH 2, y se separó por filtración el precipitado así formado y se purificó dando un compuesto de fórmula (I) en el que X, Y, Z, G1, G2, G3, R1, W y R2 presentan los significados proporcionados anteriormente.

e) Ejemplo de una quinta variante del procedimiento de preparación:



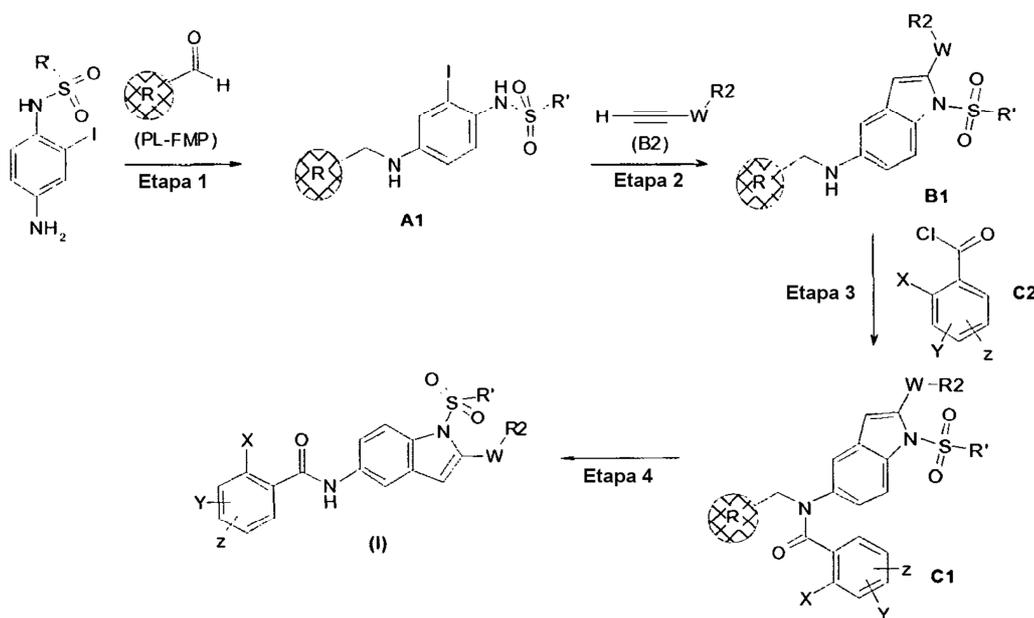
A una suspensión de acetato de cesio secada a vacío durante la noche a 140°C (6,02 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (3 ml), bajo una atmósfera inerte, se le añadieron acetato de paladio (0,017 mmol), trifetilfosfina (0,067 mmol), 5-amino(aza)indol (IV)¹ (3,35 mmol) y un yoduro de arilo (V) (3,68 mmol).

Se dejó la mezcla de reacción con agitación a 140°C bajo una atmósfera inerte durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió diclorometano (50 ml) y se filtró la mezcla resultante a vacío a través de Celite. Se transfirió la disolución orgánica filtrada a un embudo de decantación. Se lavó la fase orgánica con H₂O (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida.

Se purificó el residuo dando un compuesto de fórmula (I) en el que X, Y, Z, G1, G2, G3, R1, W y R2 presentan los significados proporcionados anteriormente.

f) Ejemplo de preparación en fase sólida utilizando una resina de PL-FMP:

El siguiente ejemplo de preparación en fase sólida utilizando una resina preparativa se facilita con referencia específica a compuestos de la presente invención en los que los grupos G1, G2, G3 mencionados anteriormente son CH y R1 es SO₂R¹ y X, Y, Z, W, R2 y R¹ presentan los significados proporcionados anteriormente. Adicionalmente, el siguiente ejemplo comprende etapas 1 y 2 para preparar el compuesto de partida B1 del procedimiento de la presente invención porque el producto intermedio A1 se prepara en primer lugar *in situ* sin separación de la resina preparativa.



Etapa (1): Se agitaron 15 g de resina de PL-FMP (0,9 mmol/g) en una disolución del 1% de AcOH en DMF (300 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces, se añadieron N-(4-amino-2-yodofenil)alquilsulfonamida (54 mmol) y 11,5 g de triacetoxiborohidruro de sodio (54 mmol). La resina de PL-FMP (fabricada por Polymer Laboratories, R.U.) es una resina basada en aldehído adecuada para la unión de aminas mediante aminación reductora. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h, después se filtró la resina y se lavó con DMF (3 x 150 ml), DMF / MeOH en una razón en volumen de 1/1 (3 x 150 ml), MeOH (3 x 150 ml), CH₂Cl₂ / MeOH en una razón en volumen de 1/1 (3 x 100 ml) y CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Se secó la resina a vacío a temperatura ambiente dando 18,3 g de resina (A1) que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

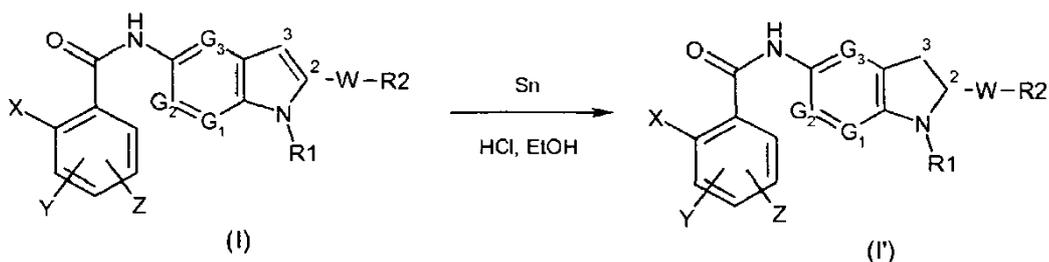
Etapa (2): Se añadieron 1,172 g de resina (A1) (0,8 mmol, teórico) a una mezcla de DMF (10 ml), el alquino B2 (5 mmol), CuI (32 mg, 0,17 mmol), 58 mg de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) [Cl₂(PPh₃)₂Pd] (0,8 mmol) y 2 ml de trietilamina (22 mmol). Se calentó la mezcla a 70°C y se agitó durante 48 h.

Se extinguió la reacción enfriando hasta temperatura ambiente. Se filtró la resina y se lavó con DMF (3 x 10 ml), DMF / H₂O en una razón en volumen de 95/5 (3 x 10 ml), DMF / H₂O en una razón en volumen de 90/10 (3 x 10 ml), DMF / H₂O en una razón en volumen de 80/20 (3 x 10 ml), DMF / H₂O en una razón en volumen de 50/50 (3 x 10 ml), DMF (3 x 10 ml), DMF / MeOH en una razón en volumen de 50/50 (3 x 10 ml), MeOH (3 x 10 ml), MeOH / CH₂Cl₂ en una razón en volumen de 50/50 (3 x 10 ml) y CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se utilizó la resina B1 obtenida hasta ahora sin ninguna purificación adicional.

Etapa (3): Se añadieron 1,38 ml de N,N-diisopropiletilamina (DIEA, 8,0 mmol) y cloruro de acilo (6,5 mmol) (C2) a una suspensión de resina (B1) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h, después se filtró la resina y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), CH₂Cl₂ / DMF en una razón en volumen de 1/1 (3 x 10 ml), DMF (3 x 10 ml), DMF / H₂O en una razón en volumen de 9/1 (3 x 10 ml), DMF (3 x 10 ml), DMF / MeOH en una razón en volumen de 1/1 (3 x 10 ml), MeOH (3 x 10 ml), CH₂Cl₂ / MeOH en una razón en volumen de 1/1 (3 x 10 ml), CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se utilizó la resina (C1) obtenida hasta ahora sin ninguna purificación adicional.

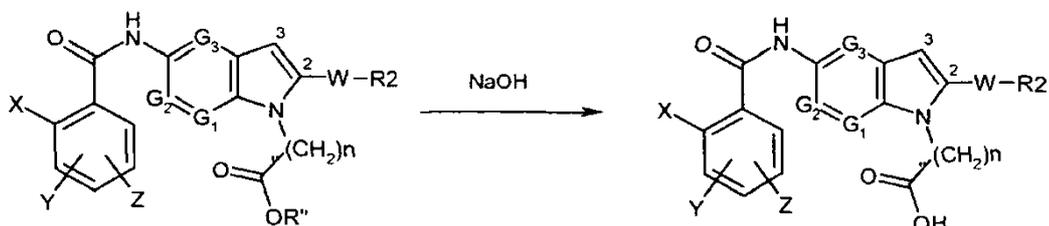
Etapa (4): Se añadió la resina (C1) a una disolución de trietilsilano (0,15 ml) en TFA /DCM en una razón en volumen de 1/1 (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtró la resina y se lavó con disolución de trietilsilano (0,15 ml) en TFA /DCM en una razón en volumen de 1/1 (5 ml). Se evaporó la disolución a vacío dando el producto bruto que se purificó con HPLC preparativa dando un compuesto (I) en el que X, Y, Z, W, R₂ y R¹ presentan los significados proporcionados anteriormente.

g) Ejemplo de reducción de doble enlace en la posición 2-3:



Se disolvió un derivado de 5-amino(aza)indol (1 mmol) en una disolución de EtOH (3 ml) y HCl conc. (1,5 ml). Entonces se añadió estaño (5 mmol) y se sometió la mezcla a reflujo durante 6 horas. Se filtró la mezcla, se vertió la disolución en una disolución de KOH al 20% (5 ml), y se extrajo con Et₂O (3 X 10 ml). Se filtró la fase orgánica sobre Celite y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó la disolución a presión reducida. Se purificó el producto bruto obtenido dando un compuesto de fórmula (I') en el que X, Y, Z, G₁, G₂, G₃, R₁, W y R₂ presentan los significados proporcionados anteriormente.

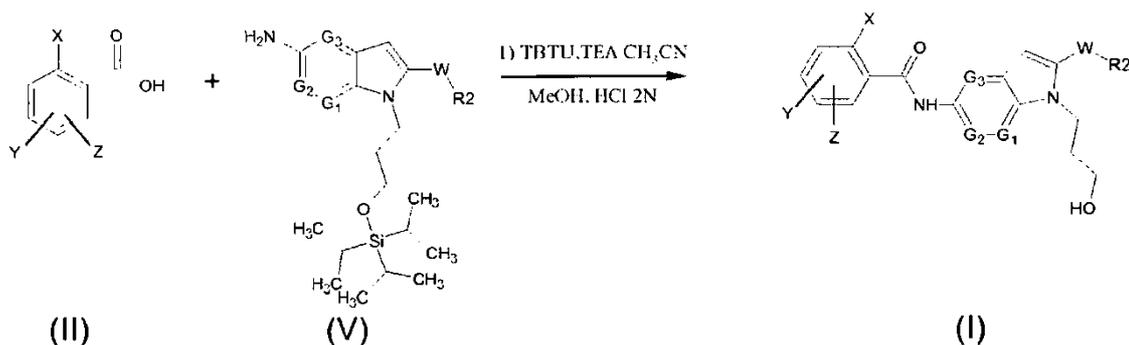
h) Ejemplo de preparación de ácido a partir del éster correspondiente:



Se disolvió un derivado de éster de (aza)indol (0,32 mmol) en una disolución de THF/EtOH en una razón en volumen de 1/1 (3 ml), después se añadió una disolución de NaOH 1 N (1,2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h.

Se eliminaron los disolventes orgánicos a vacío y se añadió una disolución de HCl 1 N hasta la precipitación del ácido. Se filtró el producto, se lavó con agua y se secó a vacío dando un compuesto de fórmula (I) en el que X, Y, Z, G₁, G₂, G₃, n, W y R₂ presentan los significados proporcionados anteriormente.

i) Ejemplo de una sexta variante del procedimiento de preparación:



En atmósfera inerte, se disolvieron un ácido benzoico (II) (0,74 mmol), TBTU (0,86 mmol) y trietilamina (0,98 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 ml). Tras haber dejado la mezcla con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió una disolución del compuesto (V) (0,61 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 ml). Se dejó la mezcla con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, después se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, se disolvió el sólido resultante (0,16 mmol) en MeOH (15 ml). A la disolución se le añadió HCl 2 N (2,5 ml), y se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en DCM y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. Tras la evaporación del disolvente orgánico, se purificó el residuo proporcionando el compuesto (I) en el que Y, Z, G₁, G₂ y G₃ presentan los significados indicados anteriormente, W es un enlace amida y R₂ es un grupo fenilo.

Los compuestos de la presente invención mostrados en la tabla 1 a continuación se prepararon de este modo. En la tabla 1 se utilizan las siguientes abreviaturas con los siguientes significados:

ES 2 408 955 T3

Purificación A = Cristalización

Purificación B = Cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice

5 Purificación C = HPLC preparativa (X Bridge prep. C18; 5 μ m, 30 x 150 mm)

EtOAc = Acetato de etilo

10 Hex = Hexano

MeOH = Metanol

EtOH = Etanol

15 CH₃CN = Acetonitrilo

H₂O = Agua

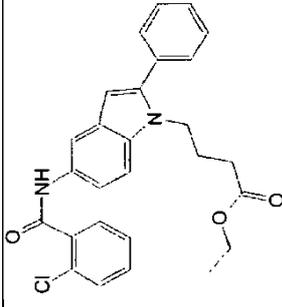
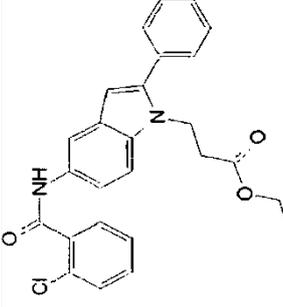
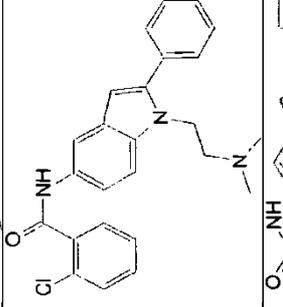
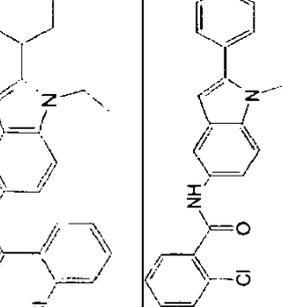
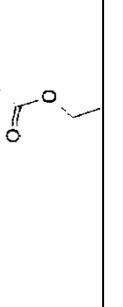
20 HCOOH = Ácido fórmico

iPrOH = Isopropanol

Pr₂O = Propil éter

TABLA 1

Compuesto	Fórmula estructural	Ejemplo	Purificación	Masa mono-isotópica	CL/EM (M+H) ⁺	¹ H-RMN (300 MHz)
1		2(a)	B (Hex/EtOAc; del 90→40% de hex)	389,13	390,3	¹ H-RMN (CDCl ₃): 8,41 (d, J=2,4 Hz, 1H); 8,32 (d, J=2,4 Hz, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,74 (m, 1H); 7,50-7,20 (om, 7H); 6,42 (s, 1H); 4,34 (q, J=7,2 Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 1,27 (t, J=7,2 Hz, 3H).
2		2(a)	B (Hex/EtOAc = 8/2)	403,15	404,4	¹ H-RMN (CDCl ₃): 8,405 (d, J=2,4 Hz, 1H); 8,30 (d, J=2,4 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,83 (m, 1H); 7,50-7,20 (om, 7H); 6,37 (s, 1H); 4,67 (ept. J=6,9 Hz, 1H); 2,43 (s, 3H); 1,69 (d, J=6,9 Hz, 6H).
3		2(a)	B (Hex/EtOAc = 6/4)	419,14	420,4	¹ H-RMN (CDCl ₃): 8,45 (d, J=2,1 Hz, 1H); 8,34 (d, J=2,1 Hz, 1H); 8,13 (s a, 1H); 7,79 (m, 1H); 7,55-7,20 (om, 7H); 6,46 (s, 1H); 4,49 (t, J=6,0 Hz, 2H); 3,68 (t, J=6,0 Hz, 2H); 3,17 (s, 3H); 2,42 (s, 3H).
4		2(a)	B (Hex/EtOAc = 6/4)	393,10	394,3	¹ H-RMN (CDCl ₃): 8,47 (d, J=2,4 Hz, 1H); 8,33 (d, J=2,4 Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,78 (m, 1H); 7,60-7,10 (2 m, 7H); 6,45 (s, 1H); 4,34 (q, J=6,9 Hz, 2H); 1,28 (t, J=6,9 Hz, 3H).
5		2(a)	B (Hex/EtOAc; del 70→60% de hex)	423,11	424,2	¹ H-RMN (CDCl ₃): 8,44 (d, J=2,1 Hz); 8,33 (d, J=2,1 Hz); 8,10 (s a, 1H); 7,78 (m, 1H); 7,65-7,10 (3 m, 7H); 6,46 (s, 1H); 4,44 (t, J=5,7 Hz, 2H); 3,72 (t, J=5,7 Hz, 2H); 3,18 (s, 3H).
6		2(a)	B (Hex/EtOAc = 6/4)	422,12	423,3	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 3,07 (s, 3H) 3,54 (t, J=5,61 Hz, 2H) 4,31 (t, J=5,45 Hz, 2H) 6,52 (s, 1H) 7,29 - 7,69 (m, 10 H) 8,03 (d, J=1,65 Hz, 1H) 10,32 (s, 1H)

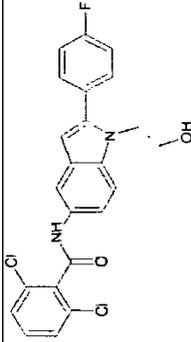
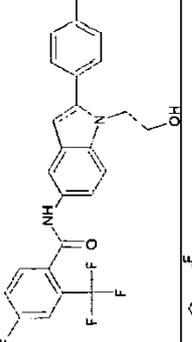
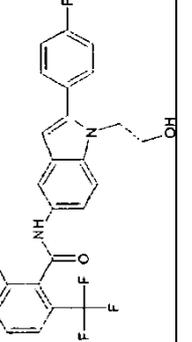
7		2(a)	B (Hex/EtOAc del 100→70%)	460,13	461,7	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,10 (t, J=7,27 Hz, 3H) 1,80 (quin, J=7,10 Hz, 2H) 2,09 (t, J=7,10 Hz, 2H) 3,93 (q, J=7,27 Hz, 2H) 4,25 (t, J=7,10 Hz, 2H) 6,54 (s, 1H) 7,38 - 7,65 (m, 11H) 8,06 (d, J=1,98 Hz, 1H) 10,33 (s, 1H)
8		2(a)	B (Hex/EtOAc: del 100→60% de hex)	446,14	447,7	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,05 (t, J=7,27 Hz, 3H) 2,59 (t, J=7,27 Hz, 2H) 3,90 (q, J=7,27 Hz, 2H) 4,48 (t, J=7,27 Hz, 2H) 6,54 (s, 1H) 7,38 - 7,66 (m, 11H) 8,04 (d, J=1,98 Hz, 1H) 10,33 (s, 1H)
9		2(a)	A (Hex/EtOAc = 8/2)	417,16	418,7	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,00 (s, 6H) 2,41 (t, J=7,10 Hz, 2H) 4,26 (t, J=7,10 Hz, 2H) 6,52 (s, 1H) 7,38 - 7,63 (m, 11H) 8,04 (d, J=1,65 Hz, 1H) 10,32 (s, 1H)
10		2(a)	A (Hex/EtOAc = 8/2)	380,17	381,6	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,17 - 1,57 (m, 6H) 1,25 (t, J=7,10 Hz, 3H) 1,61 - 1,87 (m, 2H) 1,88 - 2,06 (m, 2H) 2,61 - 2,83 (m, 1H) 4,16 (q, J=6,94 Hz, 2H) 6,17 (s, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 2H) 7,39 - 7,62 (m, 4H) 7,88 (s, 1H) 10,21 (s, 1H)
11		2(a)	B (Hex/EtOAc: del 100→70% de hex)	432,12	433,8	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,13 (t, J=7,10 Hz, 3H) 4,09 (q, J=6,94 Hz, 2H) 5,00 (s, 2H) 6,61 (s, 1H) 7,35-7,64 (m, 11H) 8,06 (s, 1H) 10,35 (s, 1H)

12		2(a)	B (Hex/ EtOAc = 9/1)	404,13	405,6	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 3,06 (s, 3H) 3,54 (t, J=5,61 Hz, 2H) 4,34 (t, J=5,78 Hz, 2H) 6,53 (s, 1H) 7,35 - 7,68 (m, 11H) 8,03 (d, J=1,98 Hz, 1H) 10,32 (s, 1H)
13		2(a)	A (Hex/ EtOAc = 8/2)	446,14	447,2	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,76 - 1,93 (m, 2H) 1,80 (s, 3H) 3,72 (t, J=5,94 Hz, 2H) 4,32 (t, J=6,94 Hz, 2H) 6,54 (s, 1H) 7,38 - 7,64 (m, 11H) 8,05 (d, J=1,65 Hz, 1H) 10,33 (s, 1H)
14		2(a)	A (Hex/ EtOAc = 8/2)	432,12	433,4	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,73 (s, 3H) 4,15 (t, J=5,28 Hz, 2H) 4,47 (t, J=5,28 Hz, 2H) 6,54 (s, 1H) 7,37 - 7,66 (m, 11H) 8,05 (d, J=1,65 Hz, 1H) 10,34 (s, 1H)
15		2(a)	B (Hex/ EtOAc = 7/3)	416,13	417,3	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,99 (s, 3H) 2,82 (t, J=7,43 Hz, 2H) 4,37 (t, J=7,43 Hz, 2H) 6,54 (s, 1H) 7,24 - 7,74 (m, 11H) 8,05 (d, J=1,32 Hz, 1H) 10,33 (s, 1H)
16		2(f)	C (CH ₃ CN/ H ₂ O+el 0,1% de HCOOH, del 30→65%, 15 minutos)	438,08	439,5	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,37 (s, 3H) 3,01 (s, 3H) 6,87 (s, 1H) 7,24 (d, J=7,60 Hz, 2H) 7,39 - 7,65 (m, 7 H) 7,92 (d, J=8,92 Hz, 1H) 8,18 (d, J=1,65 Hz, 1H) 10,60 (s, 1H)
17		2(f)	C (CH ₃ CN/ H ₂ O+el 0,1% de HCOOH, del 30→65%, 15 minutos)	424,06	425,2	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 3,04 (s, 3H) 6,92 (s, 1H) 7,39 - 7,64 (m, 10 H) 7,92 (d, J=9,08 Hz, 1H) 8,19 (d, J=1,98 Hz, 1H) 10,60 (s, 1H)

18		2(f)	C (CH ₃ CN/H ₂ O+ el 0,1% de HCOOH, del 30→65%, 15 minutos)	430,11	431,4	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,16 - 1,51 (m, 5H) 1,60 - 1,90 (m, 3H) 2,10 (d, J=7,76 Hz, 2H) 3,04 - 3,19 (m, 1H) 3,21 (s, 3H) 6,66 (s, 1H) 7,42 - 7,61 (m, 5H) 7,83 (d, J=9,25 Hz, 1H) 8,04 (d, J=1,98 Hz, 1H) 10,51 (s, 1H)
19		2(f)	C (CH ₃ CN/ H ₂ O+ el 0,1% de HCOOH, del 30→65%, 15 minutos)	425,06	426,4	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 3,79 (s, 3H) 7,10 (s, 1H) 7,35 - 7,66 (m, 6H) 7,76 (d, J=7,76 Hz, 1H) 7,86 - 8,04 (m, 2H) 8,22 (d, J=1,82 Hz, 1H) 8,69 (ddd, J=4,87, 1,73, 0,83 Hz, 1H) 10,59 (s, 1H)
20		2(f)	C (CH ₃ CN/ H ₂ O+ el 0,1% de HCOOH, del 30→65%, 15 minutos)	449,06	450,3	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 3,08 (s, 3H) 7,10 (s, 1H) 7,36 - 7,69 (m, 5H) 7,74 - 7,82 (m, 2H) 7,86 - 7,97 (m, 3H) 8,23 (d, J=1,98 Hz, 1H) 10,64 (s, 1H)
21		2(f)	C (CH ₃ CN/ H ₂ O+el 0,1% de HCOOH, del 30→65%, 15 minutos)	452,10	453,4	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,95 - 3,10 (m, 2H) 3,22 (t, J=7,76 Hz, 2H) 3,27 (s, 3H) 6,69 (s, 1H) 7,16 - 7,26 (m, J=8,48, 4,38, 4,22, 4,22 Hz, 1H) 7,31 (d, J=4,46 Hz, 4 H) 7,40 - 7,64 (m, 5H) 7,84 (d, J=8,92 Hz, 1H) 8,05 (t, J=1,57 Hz, 1H) 10,52 (s, 1H)
22		2(f)	C (CH ₃ CN/ H ₂ O+el 0,1% de HCOOH, del 30→65%, 15 minutos)	492,05	493,4	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 3,06 (s, 3H) 7,09 (s, 1H) 7,40 - 7,73 (m, 6H) 7,75 - 7,82 (m, 1H) 7,85 - 8,00 (m, 3H) 8,22 (d, J=1,65 Hz, 1H) 10,63 (s, 1H)
23		2(f)	C (CH ₃ CN/ H ₂ O+el 0,1% de HCOOH, del 30→65%, 15 minutos)	458,03	459,5	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 3,05 (s, 3H) 6,97 (s, 1H) 7,40 - 7,70 (m, 9 H) 7,92 (d, J=9,08 Hz, 1H) 8,20 (d, J=1,82 Hz, 1H) 10,62 (s, 1H)
24		2(f)	C (CH ₃ CN/ H ₂ O+el 0,1% de HCOOH, del 30→65%, 15 minutos)	463,08	464,4	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 3,05 (s, 3H) 4,12 (s, 2H) 6,94 (s, 1H) 7,33 - 7,72 (m, 9H) 7,92 (d, J=8,92 Hz, 1H) 8,19 (d, J=1,65 Hz, 1H) 10,61 (s, 1H)

25		2(f)	C (CH ₃ CN/ H ₂ O+el 0,1% de HCOOH, del 30→65%, 15 minutos)	466,11	467,4	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,12 (s, 3H) 2,22 (s, 3H) 2,24 (s, 3H) 3,04 (s, 3H) 6,73 (s, 1H) 7,04 (s, 1H) 7,17 (s, 1H) 7,42 - 7,65 (m, 5H) 7,91 (d, J=9,08 Hz, 1H) 8,16 (d, J=1,98 Hz, 1H) 10,58 (s, 1H)
26		2(f)	C (CH ₃ CN/ H ₂ O+el 0,1% de HCOOH, del 30→65%, 15 minutos)	468,09	469,4	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,18 (s, 3H) 3,04 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 6,75 (s, 1H) 6,81 (dd, J=8,26, 2,48 Hz, 1H) 6,87 (d, J=2,64 Hz, 1H) 7,32 (d, J=8,42 Hz, 1H) 7,41 - 7,66 (m, 5H) 7,91 (d, J=8,92 Hz, 1H) 8,16 (d, J=1,82 Hz, 1H) 10,58 (s, 1H)
27		2(g)	B (Hex/ EtOAc = 8/2)	390,15	391,6	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 0,93 (t, J=7,10 Hz, 3H) 2,32 (s, 3H) 2,69 - 2,89 (m, 2H) 3,13 - 3,40 (m, 2H) 4,61 (dd, J=10,24, 9,25 Hz, 1H) 6,48 (d, J=8,26 Hz, 1H) 7,05 - 7,61 (m, 10 H) 10,11 (s, 1H)
28		2(h)	A (EtOH/H ₂ O= 2:8)	432,12	433,5	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,79 (qd, J=7,20, 7,06 Hz, 2H) 2,04 (t, J=7,20 Hz, 2H) 4,22 (t, J=7,27 Hz, 2H) 6,54 (s, 1H) 7,34 - 7,69 (m, 11H) 8,06 (d, J=1,61 Hz, 1H) 10,33 (s, 1H) 12,28 (s. a., 1H)
29		2(h)	A (EtOH/H ₂ O= 2:8)	418,11	419,8	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,54 (t, J=7,90 Hz, 2H) 4,42 (t, J=7,90 Hz, 2H) 6,54 (s, 1H) 7,37 - 7,64 (m, 11H) 8,04 (d, J=1,83 Hz, 1H) 10,33 (s, 1H) 12,31 (s. a., 1H)

30		2(h)	A (EtOH/H ₂ O=2:8)	404,09	405,6	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 4,89 (s, 2H) 6,60 (s, 1H) 7,34 - 7,65 (m, 11H) 8,05 (s, 1H) 10,34 (s, 1H) 13,00 (s. a., 1H)
31		2(a)	A (EtOAc/EtOH=5:1)	417,12	418,2	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,35 - 2,46 (m, 2H) 4,31 - 4,44 (m, 2H) 6,54 (s, 1H) 6,84 (s. a., 1H) 7,33 (s. a., 1H) 7,37 - 7,68 (m, 11H) 8,04 (d, J=1,98 Hz, 1H) 10,32 (s, 1H)
32		2(a)	A (EtOAc)	445,16	446,3	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,63 (t, J=7,60 Hz, 2H) 2,72 (s, 3H); 2,73 (s, 3H); 4,40 (t, J=7,89 Hz, 2H); 6,54 (s, 1H); 7,35 - 7,66 (m, 11H); 8,05 (d, J=1,75 Hz, 1H); 10,33 (s, 1H).
33		2(a)	A (Es/AcOEt)	402,92	403,3	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,22 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,53 - 7,61 (m, 2H), 7,40 - 7,53 (m, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 6H), 7,15 - 7,26 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,14 (q, J = 7,02 Hz, 2H), 3,04 (s, 4H), 1,22 (t, J = 7,02 Hz, 3H)
34		2(a)	A (iPrOH / AcOEt / Pr ₂ O)	388,89	389,0	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 10,23 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,49 (m, 4H); 7,26 (m, 7H); 6,17 (s, 1H); 4,15 (s, 2H); 4,09 (q, J = 6,9 Hz, 2H); 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
35		2(i)	B (Es/AcOEt; del 90→66% de Es)	482,45	482,3	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): 10,41 (s, 1H); 10,21 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,82 (m, 3H); 7,71 (m, 2H); 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,25 (t, J = 8,5 Hz, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,11 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 4,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 4,47 (t, J = 5,0 Hz, 1H); 3,41 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 1,91 (m, 2H).

36		2(a)	B (Es/AcOEt; del 90→60% de Es)	443,30	443,2	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 2H), 7,45 - 7,61 (m, 4H), 7,27 - 7,41 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 4,89 (t, J = 5,28 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,28 Hz, 2H), 3,63 (q, J = 6,17 Hz, 2H)
37		2(a)	B (Es/AcOEt; del 90→60% de Es)	476,85	477,2	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 7,73 - 7,84 (m, 2H), 7,54 - 7,71 (m, 5H), 7,51 (d, J = 8,92 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,15, 8,75 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,88 (t, J = 6,11 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 3,63 (q, J = 6,06 Hz, 2H)
38		2(a)	B (Es/AcOEt; del 90→60% de Es)	460,40	461,4	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 7,60 - 7,81 (m, 5H), 7,51 (d, J = 8,92 Hz, 1H), 7,26 - 7,41 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 4,89 (t, J = 5,45 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 3,63 (q, J = 6,17 Hz, 2H)

Ejemplo 3Actividad biológica *in vitro*

5 La prueba utilizada hace posible evaluar la capacidad inhibidora de los compuestos de prueba sobre la producción de PGE₂ y la selectividad con respecto a la producción de PGF_{2α}. Se utilizó la línea de células de adenocarcinoma pulmonar humana A549, que es particularmente sensible a la estimulación con citocinas proinflamatorias, por ejemplo IL-1_β, y, en respuesta a esta estimulación, es particularmente activa en la producción y liberación de dos prostanoides: PGE₂ y PGF_{2α} (Thoren S. Jakobsson P-J, 2000).

10 Se estimularon las células con IL-1_β (10 ng/ml) y se trataron simultáneamente con el compuesto de prueba durante 22 horas en un medio de cultivo adecuado (DMEM – medio de Eagle modificado por Dulbecco) enriquecido con suero de ternero fetal al 5% y L-glutamina (4 mM final) en un incubador a 37°C y con una concentración de CO₂ del 5%.

15 Al final de la incubación, se sometió a ensayo la cantidad de PGE₂ y PGF_{2α} producida y liberada al sobrenadante utilizando un kit de EIA (producido y comercializado por Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI, EE.UU.).

20 El compuesto comparativo utilizado fue indometacina a una concentración de 10 nM (Sigma-Aldrich), que es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que inhibe en igual medida tanto PGE₂ como PGF_{2α}.

25 Los resultados, expresados como porcentaje de inhibición de la producción de PGE₂ y de PGF_{2α} a una concentración de 10 μM, se facilitan en la tabla 2, en la que “ia” (inactivo) indica una actividad inhibidora de menos del 20%.

TABLA 2

Compuesto	% de inhibición a 10 μM	
	PGE ₂	PGF _{2α}
1	59	ia
7	76	ia
10	78	ia
12	78	ia
13	61	ia
21	69	ia
22	94	44
33	41	ia
34	83	44
35	88	13
36	40	ia
37	73	ia
38	42	ia
Indometacina (10 nM)	100	100

30 Para fines ilustrativos, la tabla 3 recopila los valores de pCl₅₀ de varios compuestos de la invención, en la que pCl₅₀ representa el logaritmo negativo de Cl₅₀, que, a su vez, representa la concentración de compuesto que inhibe la producción de PGE₂ o PGF_{2α} en un 50% con respecto a células que se estimulan pero no se tratan con el mismo compuesto.

35 En la tabla 3, “nd” significa no determinable.

TABLA 3

Compuesto	pCI ₅₀	
	PGE ₂	PGF _{2α}
7	5,4	nd
10	5,8	nd
12	5,5	nd
13	5,1	nd
21	6,3	nd
22	5,8	4,6
34	5,6	nd
35	5,6	4,5
36	4,3	nd
37	5,2	nd
38	4,6	nd
Indometacina	8,3	8,6

Ejemplo 4

5

Actividad biológica *in vivo*

Se evaluó el compuesto de prueba en el modelo de estiramiento inducido por ácido acético en ratones (Stock J.L. *et al.*, J Clin Inv 2001, 107: 325-331). Esta prueba hace posible evaluar la actividad antinociceptiva de los compuestos de la invención en un modelo de dolor inflamatorio.

10

Se utilizaron ratones CD-1 hembras que pesaban 25-30 g para la prueba. Se trataron los animales por vía intraperitoneal con el compuesto de prueba (0,1-10 mg/kg) en suspensión en metilcelulosa (MTC). Se trataron los animales de control con el vehículo solo (MTC) por la misma vía.

15

Tras 30 minutos de tratamiento, los animales recibieron una inyección intraperitoneal de ácido acético (0,7 v/v en disolución fisiológica, 16 µl/g de peso corporal) con el fin de inducir dolor inflamatorio y comprobar los efectos del compuesto de prueba sobre la respuesta nociceptiva.

Inmediatamente tras la administración de ácido acético y durante los 20 minutos siguientes, se midió el número de estiramientos, que representa el parámetro para la evaluación de la respuesta nociceptiva.

20

Tal como se presenta en la tabla 4, el compuesto de la invención indujo, de una manera dependiente de la dosis, una reducción en el estiramiento en los 20 minutos tras la administración de ácido acético, en comparación con los animales tratados con MTC sola.

25

TABLA 4

Tratamiento	dosis (mg/kg)	N.º de estiramientos	% de inhibición
Vehículo	-	50±3,3	
Compuesto 10	0,01	47±4,3	5,9±8,76
	0,1	34±3,2	33,2±6,16
	1	33±3,9	33,6±8,04
	10	21±3,2	57,5±6,57

Ejemplo 5

Selectividad entre isoformas de PGES

La prueba utilizada hace posible evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la producción de PGE₂ en una línea de células de linfoma humana U-937 que expresa preferencialmente una isoforma enzimática (cPGES), que es responsable de la producción de PGE₂ en condiciones basales, en ausencia de estímulos proinflamatorios. Esta forma enzimática es diferente de la expresada predominantemente en las células A549 (mPGES-1) tras un estímulo proinflamatorio.

35

La ausencia de actividad inhibitora sobre PGE₂ en este modelo celular garantiza la selectividad del compuesto en comparación con la forma enzimática responsable de la producción de PGE₂ en presencia de estímulos inflamatorios.

40

Los resultados, expresados como porcentaje de inhibición de la producción de PGE₂, se facilitan en la tabla 5, en la que "ia" (inactive) indica una actividad inhibidora de menos del 20%. El compuesto de referencia utilizado fue indometacina a una concentración de 10 nM.

- 5 Se descubrió que los compuestos de la invención no inhibían significativamente la producción de PGE₂ debida principalmente a la acción de cPGES.

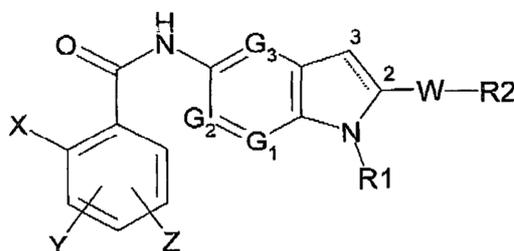
TABLA 5

Compuesto	% de inhibición a 10 μ M
	PGE ₂
10	ia
12	ia
13	ia
22	ia
Indometacina (10 nM)	100

10

REIVINDICACIONES

1. Derivado de (aza)indol sustituido en la posición 5, de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

10 X es un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, ciano, di(alquilo (C₁-C₃))amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₃), fenilo o alquilfenilo (C₁-C₃);

15 Y y Z, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, di(alquilo (C₁-C₃))amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₃), fenilo, COOH, alquilo (C₁-C₃)-COOH, alquenoil (C₂-C₃)-COOH, COOR, en el que R es un grupo hidroxialquilo o alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, CONH₂, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃ o NHSO₂CH₃;

G₁, G₂ y G₃, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

20 R₁ es un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquilo (C₁-C₆)-OR^I, (CH₂)_nNR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCONR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCOR^I, (CH₂)_nCOOR^{II}, (CH₂)_nOCOR^I, SO₂R^I, (CH₂)_nNR^ISO₂R^I, (CH₂)_nSO₂R^I, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo, en los que n es un entero desde 1 a 6, R^I es un grupo alquilo (C₁-C₃) o alquilo (C₁-C₃)-OH, y R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃);

25 W es un enlace σ, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenoil (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-alquenoil (C₂-C₆), C(O)NH, (CH₂)_pCO(CH₂)_q o (CH₂)_pC(OH)(CH₂)_q, en los que p y q, que pueden ser idénticos o diferentes, son un entero de 0 a 3;

30 R₂ es un grupo fenilo, piridina o cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, representados por un grupo L-M, en el que L es un enlace σ, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenoil (C₂-C₆), alquinoil (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-alquenoil (C₂-C₆), O-alquinoil (C₂-C₆), y M es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo OH, CF₃, NO₂, CN, COOR^{II}, SO₂NHR^{II}, CH₂CONR^IR^{III}, NR^{II}R^{III}, SO₂R^{IV}, NHSO₂R^{IV}, POR^{IV}R^V u OPOR^{IV}R^V, en los que R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, presentan el significado anterior, y R^{IV} y R^V, que pueden ser idénticos o diferentes, son un grupo alquilo (C₁-C₃),

35 siempre que

40 cuando G₁, G₂ y G₃ son todos un grupo CH, R₁ es un grupo alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo, W es un enlace σ, y el enlace entre los átomos de carbono en la posición 2 y 3 es un doble enlace,

45 R₂ no sea un grupo fenilo o piridina, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino, di(alquilo (C₁-C₃))amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₃), COOH, COOR^{II}, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR^{IV}R^V, OPOR^{IV}R^V, alquilo (C₁-C₆)-COOH y alquenoil (C₂-C₆)-COOH,

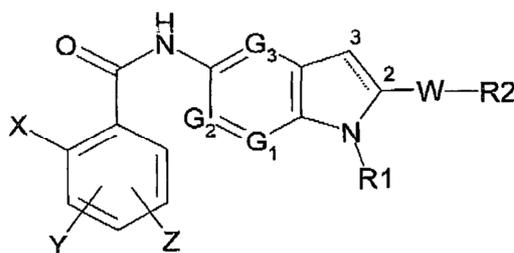
y siempre que

50 cuando G₁ es N, y G₂ y G₃ son un grupo CH, R₂ no sea un grupo aromático divalente sustituido con un grupo L-M representado por un grupo O-alquilo (C₁-C₆), O-alquenoil (C₂-C₆) y O-alquinoil (C₂-C₆);

y sus sales de adición, estereoisómeros, enantiómeros, hidratos, solvatos y formas polimórficas fisiológicamente aceptables.

55 2. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dicho X se selecciona de entre bromo, cloro, flúor, alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, ciano y alcoxilo (C₁-C₃).

3. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dicho X se selecciona de entre bromo, cloro, trifluorometilo y nitro.
4. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dichos Y y Z, que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de entre hidrógeno, bromo, cloro, flúor, nitro, COOH, alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo y alcoxilo (C₁-C₃).
5. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dichos Y y Z, que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan de entre hidrógeno, bromo, cloro, trifluorometilo, nitro, COOH, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo.
6. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dicho R^I se selecciona de entre grupo alquilo (C₁-C₃), alquil (C₁-C₃)-OR^I, (CH₂)_nNR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCONR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCOR^I, (CH₂)_nCOOR^{II}, (CH₂)_nOCOR^I, SO₂R^I, (CH₂)_nNR^{II}SO₂R^I, (CH₂)_nSO₂R^I, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo, en los que n es un entero de 1 a 4, R^I es un grupo alquilo (C₁-C₃) o alquil (C₁-C₃)-OH, y R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃).
7. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dicho R^I se selecciona de entre un grupo alquilo (C₁-C₃), alquil (C₁-C₃)-OR^I, (CH₂)_nCONR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCOR^I, (CH₂)_nCOOR^{II}, (CH₂)_nOCOR^I, SO₂R^I, (CH₂)_nNR^{II}SO₂R^I, (CH₂)_nSO₂R^I, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo, en los que n es un entero de 1 a 3, R^I es un grupo CH₃, C₂H₅, CH₂OH, C₂H₄OH, y R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo CH₃, C₂H₅.
8. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dicho W se selecciona de entre enlace σ, o un grupo alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₂-C₄), O-alquilo (C₁-C₃), O-alquenilo (C₂-C₃), C(O)NH, (CH₂)_pCO(CH₂)_q o (CH₂)_pC(OH)(CH₂)_q, en los que p y q, que pueden ser idénticos o diferentes, son un entero de 1 a 3.
9. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dicho W se selecciona de entre un enlace σ, o un grupo CH₂, C₂H₄, CH=CH, OCH₂, OC₂H₄, OCH=CH, C(O)NH, (CH₂)_pCO(CH₂)_q o (CH₂)_pC(OH)(CH₂)_q, en los que p y q, que pueden ser idénticos o diferentes, son un entero de 1 a 2.
10. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dicho R² se selecciona de entre un grupo fenilo, piridina o cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, representados por un grupo L-M, en el que L es un enlace σ, o un grupo alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), O-alquilo (C₁-C₃), O-alquenilo (C₂-C₄), O-alquinilo (C₂-C₄), y M es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo CF₃, CN, COOR^{II}, SO₂NHR^{II}, CH₂CONR^{II}R^{III}, NR^{II}R^{III}, SO₂R^{IV}, NHSO₂R^{IV}, POR^{IV}R^V u OPOR^{IV}R^V, en los que R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃), y R^{IV} y R^V, que pueden ser idénticos o diferentes, son un grupo alquilo (C₁-C₃).
11. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dicho R² se selecciona de entre un grupo fenilo, piridina o cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente sustituido con 1 sustituyente representado por un grupo L-M, en el que L es un enlace σ, o un grupo CH₂, C₂H₄, CH=CH, C≡C, OCH₂, OC₂H₄, OCH=CH, OC≡C, y M es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo CF₃, CN, COOR^{II}, SO₂NHR^{II}, CH₂CONR^{II}R^{III}, NR^{II}R^{III}, SO₂R^{IV}, NHSO₂R^{IV}, POR^{IV}R^V u OPOR^{IV}R^V, en los que R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo CH₃, C₂H₅, y R^{IV} y R^V, que pueden ser idénticos o diferentes, son un grupo CH₃ o C₂H₅.
12. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dicho W es un enlace σ, o un grupo CH₂ o C₂H₄, y dicho R² es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de Br, Cl y F, grupo CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, CN, CH₂CN y CH₂CONH₂.
13. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dicho W es un enlace σ, o un grupo CH₂ o C₂H₄ y R² es un grupo piridina opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de Br, Cl y F, grupo CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, CN, CH₂CN y CH₂CONH₂.
14. Derivado de (aza)indol según la reivindicación 1, en el que dicho W es un enlace σ, o un grupo CH₂ o C₂H₄ y R² es un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de Br, Cl y F, grupo CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, CN, CH₂CN y CH₂CONH₂.
15. Procedimiento para preparar un derivado de (aza)indol sustituido en la posición 5, de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

5 X es un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, ciano, di(alquil (C₁-C₃))amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₃), fenilo o alquilfenilo (C₁-C₃);

10 Y y Z, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, di(alquil (C₁-C₃))amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₃), fenilo, COOH, alquil (C₁-C₃)-COOH, alqueniil (C₂-C₃)-COOH, COOR, en el que R es un grupo hidroxialquilo o alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, CONH₂, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃ o NHSO₂CH₃;

15 G₁, G₂ y G₃, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

R₁ es un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-OR^I, (CH₂)_nNR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCONR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCOR^I, (CH₂)_nCOOR^{II}, (CH₂)_nOCOR^I, SO₂R^I, (CH₂)_nNR^{II}SO₂R^I, (CH₂)_nSO₂R^I, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo, en los que n es un entero de 1 a 6, R^I es un grupo alquilo (C₁-C₃) o alquil (C₁-C₃)-OH, y R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃);

20 W es un enlace σ, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alqueniil (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-alqueniil (C₂-C₆), C(O)NH, (CH₂)_pCO(CH₂)_q o (CH₂)_pC(OH)(CH₂)_q, en los que p y q, que pueden ser idénticos o diferentes, son un entero de 0 a 3;

25 R₂ es un grupo fenilo, piridina o cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, representados por un grupo L-M, en el que L es un enlace σ, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alqueniil (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-alqueniil (C₂-C₆), O-alquinilo (C₂-C₆), y M es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo OH, CF₃, NO₂, CN, COOR^{II}, SO₂NHR^{II}, CH₂CONR^{II}R^{III}, NR^{II}R^{III}, SO₂R^{IV}, NHSO₂R^{IV}, POR^{IV}R^V u OPOR^{IV}R^V, en los que R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, presentan el significado anterior, y R^{IV} y R^V, que pueden ser idénticos o diferentes, son un grupo alquilo (C₁-C₃);

siempre que

35 cuando G₁, G₂ y G₃ son todos un grupo CH, R₁ es un grupo alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo, W es un enlace σ, y el enlace entre los átomos de carbono en la posición 2 y 3 es un doble enlace,

40 R₂ no sea un grupo fenilo o piridina, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino, di(alquil (C₁-C₃))amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₃), COOH, COOR^{II}, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR^{IV}R^V, OPOR^{IV}R^V, alquil (C₁-C₆)-COOH y alqueniil (C₂-C₆)-COOH,

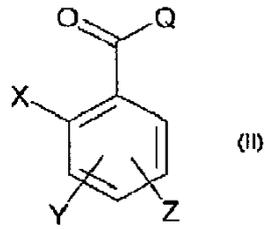
y siempre que

45 cuando G₁ es N, y G₂ y G₃ son un grupo CH, R₂ no sea un grupo aromático divalente sustituido con un grupo L-M representado por un grupo O-alquilo (C₁-C₆), O-alqueniil (C₂-C₆) y O-alquinilo (C₂-C₆);

y sus sales de adición, estereoisómeros, enantiómeros, hidratos, solvatos y formas polimórficas fisiológicamente aceptables del mismo

50 caracterizado porque presenta las etapas siguientes:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



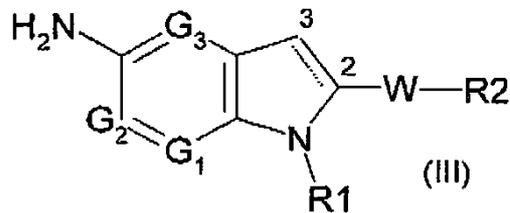
en la que

5 X, Y y Z presentan los significados proporcionados anteriormente, y

Q es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo,

con un compuesto de fórmula (III):

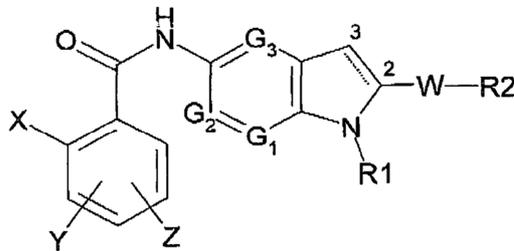
10



en la que

15 G1, G2, G3, R1, W y R2 presentan los significados proporcionados anteriormente,

para proporcionar un compuesto de fórmula (I):



20

Fórmula (I)

en la que

25 X, Y, Z, G1, G2, G3, R1, R2 y W presentan los significados proporcionados anteriormente, y

b) formar, si se desea, una sal de adición fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula (I) de la etapa (a).

30 16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque la etapa (a) se realiza haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en el que Q es Cl con una amina de fórmula (III) en presencia de un aceptor de ácido adecuado.

35 17. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque dicha etapa (a) se realiza haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en el que Q es OH con una amina de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado.

18. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque dicha etapa (a) se realiza en fase sólida que comprende el compuesto de fórmula (III) unido a una resina preparativa.

40 19. Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque dicha resina preparativa es una resina basada en aldehído.

20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 y 19, caracterizado porque dicho procedimiento comprende además una etapa de escisión para extraer dicho compuesto de fórmula (I) de dicha resina.

21. Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque dicha etapa de escisión se realiza mediante tratamiento con ácido trifluoroacético.

5 22. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque dicho procedimiento comprende además una etapa reductora para convertir el doble enlace entre la posición 2 y 3 en un enlace sencillo.

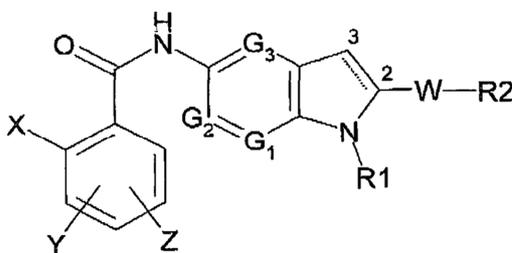
23. Procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado porque dicha etapa reductora se realiza mediante tratamiento con un elemento reductor en presencia de un ácido fuerte.

10 24. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque, cuando dicho grupo R1 es un grupo $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{\text{II}}$, en el que R^{II} es un grupo alquilo, dicho procedimiento comprende además una etapa de hidrólisis para obtener el ácido correspondiente.

15 25. Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque dicha etapa de hidrólisis se realiza en presencia de una base fuerte.

26. Composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un derivado de (aza)indol sustituido en la posición 5, de fórmula (I):

20



Fórmula (I)

en la que:

25

X es un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, ciano, di(alquilo (C₁-C₃))amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₃), fenilo o alquilfenilo (C₁-C₃);

30

Y y Z, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, di(alquilo (C₁-C₃))amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₃), fenilo, COOH, alquilo (C₁-C₃)-COOH, alquenil (C₂-C₃)-COOH, COOR, en el que R es un grupo hidroxialquilo o alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, CONH₂, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃ o NHSO₂CH₃;

35

G1, G2 y G3, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

40

R1 es un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquilo (C₁-C₆)-OR^I, (CH₂)_nNR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCONR^{II}R^{III}, (CH₂)_nCOR^I, (CH₂)_nCOOR^{II}, (CH₂)_nOCOR^I, SO₂R^I, (CH₂)_nNR^{II}SO₂R^I, (CH₂)_nSO₂R^I, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo, en los que n es un entero de 1 a 6, R^I es un grupo alquilo (C₁-C₃) o alquilo (C₁-C₃)-OH, y R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃);

45

W es un enlace σ, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-alquenilo (C₂-C₆), C(O)NH, (CH₂)_pCO(CH₂)_q o (CH₂)_pC(OH)(CH₂)_q, en los que p y q, que pueden ser idénticos o diferentes, son un entero de 0 a 3;

50

R2 es un grupo fenilo, piridina o cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, representados por un grupo L-M, en el que L es un enlace σ, o un grupo alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-alquenilo (C₂-C₆), O-alquinilo (C₂-C₆), y M es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo OH, CF₃, NO₂, CN, COOR^{II}, SO₂NHR^{II}, CH₂CONR^{II}R^{III}, NR^{II}R^{III}, SO₂R^{IV}, NHSO₂R^{IV}, POR^{IV}R^V u OPOR^{IV}R^V, en los que R^{II} y R^{III}, que pueden ser idénticos o diferentes, presentan el significado anterior, y R^{IV} y R^V, que pueden ser idénticos o diferentes, son un grupo alquilo (C₁-C₃),

siempre que

55

cuando G1, G2 y G3 son todos un grupo CH, R1 es un grupo alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇), opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos hidroxilo, W es un enlace σ, y el enlace entre los átomos de carbono en la posición 2 y 3 es un doble enlace,

R2 no sea un grupo fenilo o piridina, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino, di(alquil (C₁-C₃))amino, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₃), COOH, COOR^{II}, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR^{IV}R^V, OPOR^{IV}R^V, alquil (C₁-C₆)-COOH y alquenil (C₂-C₆)-COOH,

5

y siempre que

cuando G1 es N, y G2 y G3 son un grupo CH, R2 no sea un grupo aromático divalente sustituido con un grupo L-M representado por un grupo O-alquilo (C₁-C₆), O-alquenilo (C₂-C₆) y O-alquinilo (C₂-C₆);

10

y sus sales de adición, estereoisómeros, enantiómeros, hidratos, solvatos y formas polimórficas fisiológicamente aceptables, y al menos un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable.