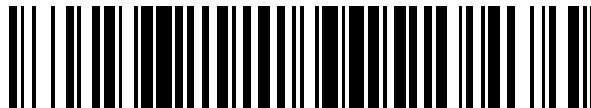


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 940**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/404** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2006 E 06826203 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1945206**

54 Título: **Derivados de indol como inhibidores de receptor de histamina 3 para el tratamiento de trastornos cognitivos y del sueño, obesidad y otros trastornos del SNC**

30 Prioridad:

**14.10.2005 US 726793 P**

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

**18.11.2013**

73 Titular/es:

**ATHERSYS, INC. (100.0%)  
3201 CARNEGIE AVENUE  
CLEVELAND OH 44115, US**

72 Inventor/es:

**BENNANI, YOUSSEF L.;  
CAMPBELL, MICHAEL G.;  
DASTRUP, DAVID y  
PORTER HUCK, EMILIE**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 429 940 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de indol como inhibidores de receptor de histamina 3 para el tratamiento de trastornos cognitivos y del sueño, obesidad y otros trastornos del SNC

5

**Campo técnico**

Esta invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica, a composiciones que contienen estos compuestos y a un método de tratamiento que emplea los compuestos y las composiciones. Más particularmente, esta invención se refiere a determinados derivados de indol y a sus sales y solvatos. Estos compuestos alteran la actividad de receptor de histamina H<sub>3</sub>. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a un método de tratamiento de trastornos en los que es beneficioso el bloqueo de receptor de histamina H<sub>3</sub>.

10

15 **Antecedentes de la invención**

La histamina es un mensajero químico implicado en diversas acciones biológicas complejas. Cuando se libera, la histamina interacciona con receptores macromoleculares específicos sobre la superficie celular o dentro de una célula diana para provocar cambios en muchas funciones corporales diferentes. Diversos tipos de células incluyendo células sanguíneas, de músculo liso, células del sistema inmunitario, células endocrinas y exocrinas así como neuronas responden a la histamina modulando la formación de señales intracelulares, incluyendo de fosfatidilinositol o adenilato ciclasa. Se establecieron evidencias de que la histamina desempeña un papel como neurotransmisor entre mediados y finales de la década de 1970 (Schwartz, 1975) *Life Sci.* 17:503-518. Estudios inmunohistoquímicos identificaron cuerpos celulares histaminérgicos en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior con proyecciones extendidas en el diencefalo y telencefalo (Inagaki et al., 1998) *J. Comp. Neurol.* 273:283-300.

20

25

Se notificó que dos receptores de histamina (H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>) mediaban en las acciones bioquímicas de histamina en neuronas. Más recientemente, estudios han demostrado la existencia de un tercer subtipo de receptor de histamina, el receptor de histamina H<sub>3</sub> (Schwartz et al., 1986) *TIPS* 8: 24-28. Ahora, diversos estudios han demostrado que se encuentran receptores de histamina H<sub>3</sub> en las terminaciones nerviosas histaminérgicas en los cerebros de varias especies, incluyendo de ser humano (Arrang et al., 1983) *Nature* 302: 832-837. El receptor H<sub>3</sub> encontrado en la terminación nerviosa histaminérgica se definió como un autorreceptor y podía controlar íntimamente la cantidad de histamina liberada de las neuronas. La histamina, el compuesto natural, pudo estimular este autorreceptor pero pruebas de antagonistas y agonistas de receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> conocidos sugirieron que el receptor H<sub>3</sub> tiene un perfil farmacológico diferenciado. Además, se han identificado receptores H<sub>3</sub> en terminaciones nerviosas colinérgicas, serotoninérgicas y de monoamina en el sistema nervioso periférico (SNP) y sistema nervioso central incluyendo la corteza cerebral y vasos cerebrales. Estas observaciones sugieren que los receptores H<sub>3</sub> se ubican excepcionalmente para modular la liberación de histamina así como de otros neurotransmisores, y compuestos que se unen a receptores H<sub>3</sub> pueden ser mediadores importantes de la actividad neuronal.

30

35

40

Tal como se mencionó, se encuentran cuerpos celulares histaminérgicos del SNC en los núcleos magnocelulares de la región mamilar hipotalámica y estas neuronas se proyectan de manera difusa a grandes zonas del prosencéfalo. La presencia de cuerpos celulares histaminérgicos en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior, una zona del cerebro implicada en el mantenimiento del estado de vigilia, y sus proyecciones a la corteza cerebral sugieren un papel en la modulación del estado de alerta o del ciclo de sueño-vigilia. La proyección histaminérgica a muchas estructuras límbicas tales como la formación hipocámpica y el complejo amigdalino sugiere papeles en funciones tales como regulación autónoma, control de emociones y comportamientos motivados y procesos de memoria.

45

El concepto de que la histamina es importante para el estado de alerta, tal como se sugiere por la ubicación de rutas histaminérgicas, se apoya por otros tipos de evidencias. Se sabe bien que lesiones del hipotálamo posterior producen sueño. Estudios neuroquímicos y electrofisiológicos también han indicado que la actividad de neuronas histaminérgicas es máxima durante periodos de estado de vigilia y se suprime por barbitúricos y otros agentes hipnóticos. La histamina intraventricular induce las apariciones de un patrón de EEG de activación en conejos y un aumento de la actividad locomotora espontánea, comportamiento explorador y de limpieza tanto en ratas tratadas con solución salina como con pentobarbital.

50

55

Por el contrario, se ha mostrado que un inhibidor altamente selectivo de histidina descarboxilasa, la única enzima responsable de la síntesis de histamina, altera el despertar en ratas. Estos datos apoyan la hipótesis de que la histamina puede funcionar en la modulación de la activación conductual. Se ha demostrado el papel del receptor H<sub>3</sub> en parámetros de sueño-vigilia (Lin et al., 1990) *Brain Res.* 592: 325-330. La administración oral de RAMHA, un agonista de H<sub>3</sub>, provocó una disminución significativa en sueño profundo de ondas lentas en el gato. A la inversa, tioperamida, un agonista inverso/antagonista de H<sub>3</sub>, potenció el estado de vigilia de manera dependiente de la dosis. También se ha mostrado que la tioperamida aumenta el estado de vigilia y disminuye el sueño REM y de ondas lentas en ratas. Estos hallazgos concuerdan con estudios in vivo que demuestran que la tioperamida provocó un aumento en la síntesis y liberación de histamina. En conjunto, estos datos demuestran que agonistas inversos o antagonistas selectivos de H<sub>3</sub> pueden ser útiles en el tratamiento de estados de alerta y trastornos del sueño.

60

65

Se ha demostrado que todas de serotonina, histamina y acetilcolina están disminuidas en el cerebro con enfermedad de Alzheimer (EA). Se ha demostrado que el receptor de histamina H<sub>3</sub> regula la liberación de cada uno de estos neurotransmisores. Por tanto, se esperaría que un agonista inverso o antagonista de receptor H<sub>3</sub> incrementase la liberación de estos neurotransmisores en el cerebro. Puesto que se ha demostrado que la histamina es importante en el estado de alerta y vigilancia, agonistas inversos o antagonistas de receptor H<sub>3</sub> podrían potenciar el estado de alerta y vigilancia mediante un aumento de niveles de liberación de neurotransmisores y mejorar así el conocimiento. Por tanto, se apoyaría el uso de compuestos que se unen al uso de receptor H<sub>3</sub> en EA, trastornos por déficit de atención (TDA), disfunción de memoria relacionada con la edad y otros trastornos cognitivos.

Agonistas inversos o antagonistas de receptor H<sub>3</sub> pueden ser útiles en el tratamiento de varios otros trastornos del SNC. Se ha sugerido que la histamina puede estar implicada en la circulación cerebral, metabolismo de energía y secreción de hormonas hipotalámicas. Por ejemplo, se ha demostrado que agonistas inversos o antagonistas de receptor H<sub>3</sub> afectan al consumo de alimentos y al aumento de peso corporal en roedores. Evidencias recientes han indicado el posible uso de agonistas inversos o antagonistas de H<sub>3</sub> en el tratamiento de epilepsia. El trabajo ha demostrado una correlación inversa entre la duración de convulsiones clónicas y los niveles de histamina en el cerebro. También se mostró que la tioperamida disminuye de manera significativa y dependiente de la dosis las duraciones de cada fase convulsiva tras convulsiones inducidas eléctricamente y aumenta el umbral electroconvulsivo.

A pesar de su baja densidad, pueden detectarse sitios de unión de receptor H<sub>3</sub> fuera del cerebro. Varios estudios han revelado la presencia de heterorreceptores H<sub>3</sub> en el tracto gastrointestinal, así como en neuronas de las vías respiratorias. Por consiguiente, un compuesto de unión a receptor H<sub>3</sub> puede ser útil en el tratamiento de enfermedades y estados tales como asma, rinitis, congestión de las vías respiratorias, inflamación, hiper e hipomotilidad y secreción de ácidos del tracto gastrointestinal. El bloqueo periférico o central de receptores H<sub>3</sub> también puede contribuir a cambios en la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y el gasto cardiovascular y podría usarse en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, y en el tratamiento de enfermedades o estados tales como obesidad, migraña, inflamación, cinetosis, dolor, TDAH, demencia, depresión, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, epilepsia, narcolepsia, infarto de miocardio agudo y asma.

En las patentes estadounidenses n.<sup>os</sup> 5.631.381 y 6.630.496 B1; los documentos WO 93/25524; WO 99/43672 y WO 2004/099192, se dan a conocer diversos derivados de indol.

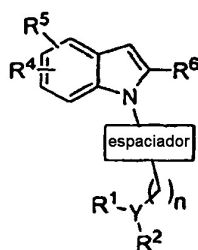
El artículo de Battaglia S. et al. ("Indole amide derivatives: synthesis, structure-activity relationship and molecular modelling studies of a new series of histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonists", European Journal of Medicinal Chemistry, Editions Scientifique Elsevier, París, FR, vol. 34, n.<sup>o</sup> 2, 1 de febrero de 1999, páginas 93-105) da a conocer la preparación de varios derivados de indolamida que portan una cadena lateral básica, en los que el anillo de indol sustituye al núcleo isoéster de bencimidazol típico de algunos antihistamínicos, y sus pruebas para determinar la actividad antihistamínica de H<sub>1</sub>.

El documento WO 03/099807 A1 describe derivados de indolilpiperidina como antagonista de receptores de histamina H<sub>1</sub>, los procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso como agentes antialérgicos.

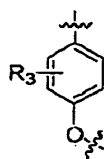
El documento WO 02/06273 A1 da a conocer 1-(4-aminofenil)indoles sustituidos que inhiben la producción de IL-2 en linfocitos T.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona, en su aspecto principal, compuestos de fórmula general:



en la que el espaciador es



A

Y es N, n es 2 - 4;

- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillos heterocíclico de 5-7 miembros con 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S que está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), fluoroalquilo o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados juntos son -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-NR<sup>11</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, en el que a es 2-3, que cuando se toma junto con Y forma un anillo de piperazina u homopiperazina que está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de fluoro, fluoroalquilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

10 R<sup>3</sup> es 0-2 grupos seleccionados de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

- 15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub> y halógeno;

R<sup>6</sup> es CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-O-R<sup>9</sup>, alquilo, fluoroalquilo o SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

- 20 x es 1 - 4;

- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillos heterocíclico de 5-7 miembros con 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N(R<sup>10</sup>), en el que el anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);


- 30 R<sup>10</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>11</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), fluoroalquilo o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros individuales de los mismos.

- 35 Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable en combinación con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I).

- La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de estados en los que la modulación de receptores de histamina H<sub>3</sub> puede ser de importancia terapéutica tales como inflamación, migraña, cinetosis, dolor, enfermedad de Parkinson, epilepsia, enfermedad cardiovascular (es decir hiper o hipotensión, infarto de miocardio agudo), trastornos gastrointestinales (secreción de ácido, motilidad) y trastornos del SNC que implican trastornos cognitivos o de atención (es decir, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención, disfunción de memoria relacionada con la edad, accidente cerebrovascular, etc.), trastornos psiquiátricos (es decir, depresión, esquizofrenia, trastornos obsesivo-compulsivos, etc.); trastornos del sueño (es decir narcolepsia, apnea del sueño, insomnio, ritmos circadianos y biológicos alterados, hiper e hiposomnolencia) y trastornos tales como obesidad, anorexia/bulimia, termorregulación, liberación de hormonas que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un paciente que necesita tal tratamiento

#### Descripción detallada de la invención

- 50 Preferiblemente para compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup>-Y-R<sup>2</sup> es ; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es H; 5-metoxilo, 5-fluoro o metilo; R<sup>5</sup> es H; y R<sup>6</sup> es -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

Los compuestos actualmente preferidos incluyen:

- 55 2-metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;  
2-metil-1-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

- 2-metil-1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol;
- 1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 5 5-metoxi-2-metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 5-metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 10 5-bromo-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 4-cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 5-metoxi-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 15 5-cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 2,5-dimetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 20 6-cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 2-metil-5-fluoro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 1-[3-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-2-metil-1H-indol;
- 25 1-[3-cloro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-2-metil-1H-indol;
- 2-propil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 30 5-metoxi-2-metil-1-[4-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-inil)fenil]-1H-indol;
- (5-metoxi-1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-ilmetanona;
- ciclobutilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;
- 35 ciclopentilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;
- ciclohexilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;
- 40 cicloheptilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;
- 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-ilmetanona;
- 2-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol;
- 45 (1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-il)morfolin-4-ilmetanona;
- butilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;
- 50 isobutilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;
- ciclohexilmetilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;
- ciclohexilamida del ácido 5-metoxi-1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;
- 55 éster etílico del ácido 1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-carboxílico;
- {1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}metanol;
- 60 2-metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 2-ciclohexiloximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 2-isopropoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 65 2-ciclopentiloximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

{5-metoxi-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}metanol;

2-ciclopropil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

5

2-propil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

2-ciclopropil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)ciclohexil]-1H-indol;

10

2-(2-metoxietil)-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol; y

2-{1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}etanol.

15

Determinados compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (por ejemplo enantiómeros y diastereoisómeros). La invención contempla todos de tales isómeros tanto en forma pura como en una mezcla, incluyendo mezclas racémicas. También se incluyen formas enol y tautoméricas.

20

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas, incluyendo formas hidratadas, por ejemplo, hemi-hidrato. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la invención.

25

Determinados compuestos de la invención también forman sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición de ácido. Por ejemplo, los átomos de nitrógeno pueden formar sales con ácidos. Ejemplos de ácidos adecuados para formación de sales son ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos carboxílicos minerales bien conocidos por los expertos en la técnica. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de manera convencional. Las formas de base libre pueden regenerarse tratando la sal con una disolución acuosa diluida de base adecuada tal como bicarbonato de sodio, amoníaco, carbonato de potasio e hidróxido acuosos diluidos. Las formas de base libre se diferencian algo de sus formas de sal respectivas en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero las sales de ácido son equivalentes a sus formas de base libre respectivas para fines de la invención. Véase, por ejemplo S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977) que se incorpora al presente documento como referencia.

35

Como a lo largo de la totalidad de esta la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los significados atribuidos a los mismos:

40

El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada, derivados de hidrocarburos saturados mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo y similares.

45

El término "cicloalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos alifático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 1 a 3 anillos, incluyendo, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y adamantilo entre otros. Los grupos cicloalquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, haloalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, halo, mercapto, nitro, carboxaldehído, carboxilo, alcoxicarbonilo y carboximida.

50

"Cicloalquilo" incluye formas cis o trans. Además, los sustituyentes pueden estar en las posiciones o bien endo o bien exo en los sistemas bicíclicos que forman un puente.

55

El término "halo" o "halógeno" tal como se usa en el presente documento se refiere a I, Br, Cl o F.

60

El término "heterociclilo" tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un anillo de 3 a 10 miembros no aromático que contiene al menos un átomo de N, O o S endocíclico. El heterociclo puede estar opcionalmente fusionado con arilo. El heterociclo también puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente que se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo, aralquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, ciano, carboxilo, carboalcoxilo, carboxialquilo, oxo, arilsulfonilo y aralquilaminocarbonilo entre otros.

65

Tal como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o

indirectamente, de una combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

Pueden usarse los compuestos de la presente invención en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" significa las sales que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin respuesta alérgica, irritación, toxicidad excesivas y similares y están acorde con una razón riesgo/beneficio razonable. Se conocen bien en la técnica sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 y siguientes. Las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención o por separado haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Se obtienen de ese modo productos dispersables en agua o solubles en aceite. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

Pueden prepararse in situ sales de adición básicas durante el aislamiento final y la purificación de compuestos de esta invención haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes de amina y amoniaco cuaternario no tóxicos incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, dietilamonio y etilamonio entre otros. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelente necesario que puede requerirse. También se contempla que formulaciones oftálmicas, pomadas oftálmicas, polvos y disoluciones están dentro del alcance de esta invención.

Pueden variarse los niveles de dosificación reales de principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención para obtener una cantidad del/de los compuesto(s) activo(s) que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración particulares. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la vía de administración, la gravedad del estado que está tratándose y el estado y la historia clínica previa del paciente que está tratándose. Sin embargo, está dentro de la experiencia en la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores al requerido para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta lograrse el efecto deseado.

Cuando se usa en los tratamientos anteriores u otros, puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención en forma pura o, cuando tales formas existan, en forma de sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, puede administrarse el compuesto como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, a una razón riesgo/beneficio razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención lo decidirá el médico encargado dentro del alcance del criterio médico sensato. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que está tratándose y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está bien dentro de la experiencia de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores al requerido para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta lograrse el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un ser humano o animal inferior puede

oscilar entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 1000 mg/kg/día. Para fines de administración oral, dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 5 mg/kg/día. Si se desea, puede dividirse la dosis diaria eficaz en dosis múltiples para fines de administración; por consiguiente, composiciones de dosis individuales pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, formulados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (como en polvos, pomadas o gotas), por vía bucal o como una pulverización oral o nasal. El término "por vía parenteral", tal como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración que incluyen infusión e inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un componente de la presente invención y un diluyente fisiológicamente tolerable. La presente invención incluye uno o más compuestos tal como se describieron anteriormente formulados en composiciones junto con uno o más diluyentes, portadores, adyuvantes o vehículos fisiológicamente tolerables o aceptables no tóxicos que se denominan colectivamente en el presente documento diluyentes, para inyección parenteral, para administración intranasal, para administración oral en forma sólida o líquida, para administración rectal o tópica, entre otros.

También pueden administrarse las composiciones mediante un catéter para administración local a un sitio diana, mediante una endoprótesis intracoronaria (un dispositivo tubular compuesto por una malla de alambre fino) o mediante un polímero biodegradable. También pueden complejarse los compuestos con ligandos, tales como anticuerpos, para administración dirigida.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones fisiológicamente aceptables, estériles, acuosas o no acuosas y polvos estériles para reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), aceites vegetales (tal como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo y mezclas adecuadas de los mismos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse mediante el uso de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, tales como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma tragacanto, o mezclas de estas sustancias y similares.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Se preparan formas de depósito inyectables formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la razón de fármaco con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poliortoésteres y polianhídridos. También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrampando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Pueden esterilizarse las formulaciones inyectables, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y



gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, inerte, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o productos de relleno tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes que retardan la disolución tales como parafina; (f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes de humectación tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberan el/los principio(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustamiento que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

También pueden administrarse compuestos de la presente invención en forma de liposomas. Tal como se conoce en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Se forman liposomas mediante cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido metabolizable y fisiológicamente aceptable, no tóxico, que pueda formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son fosfatidilcolinas (lecitinas) y fosfolípidos naturales y sintéticos usados por separado o juntos.

Se conocen en la técnica métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), pág. 33 y siguientes.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se usa en el presente documento representa los profármacos de los compuestos de la presente invención que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin respuesta alérgica, irritación, toxicidad excesivas y similares, acordes con una razón riesgo/beneficio razonable, y eficaces para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. Pueden transformarse rápidamente profármacos de la presente invención in vivo para dar el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Se proporciona una discusión completa en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), incorporados al presente documento como referencia.

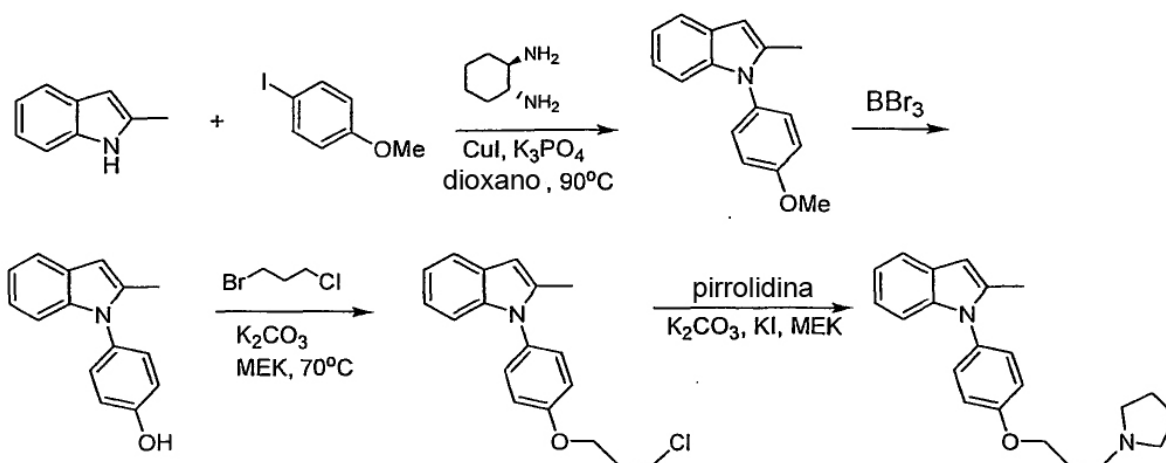
Se pretende que compuestos de la presente invención que se forman mediante conversión in vivo de un compuesto diferente que se administró a un mamífero se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Pueden existir compuestos de la presente invención como estereoisómeros en los que están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Pueden prepararse sintéticamente estereoisómeros individuales de compuestos de la presente invención a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido por resolución que conocen bien los expertos habituales en la técnica. Estos métodos de resolución se muestran a modo de ejemplo mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un compuesto auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del compuesto auxiliar o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemi-hidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol entre otros son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la invención.

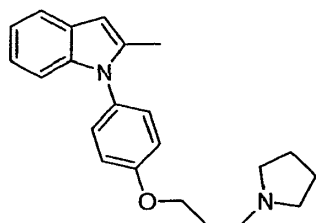
La invención puede ilustrarse mediante los siguientes ejemplos y esquemas representativos.

### Esquema 1



### Ejemplo 1

25 2-Metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



1-(4-Metoxifenil)-2-metil-1H-indol. Se sintetizó 1-(4-metoxifenil)-2-metil-1H-indol según Buchwald et al. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727. Se agitaron 2-metilindol (157 mg, 1,2 mmol), 4-yodoanisol (234 mg, 1 mmol), yoduro de cobre (I) (2 mg, 0,01 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (11,4 mg, 0,1 mmol) y fosfato de potasio tribásico (446 mg, 2,1 mmol) en dioxano (1 ml) a 90°C durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de sílice y se lavó con acetato de etilo. La cromatografía en SiO<sub>2</sub> con el 5-20% de acetato de etilo/hexanos dio 175 mg del producto deseado (rendimiento del 74%). CL-EM (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO calculado 237) m/z 238 (M+H).

4-(2-Metilindol-1-il)fenol. Se disolvió 1-(4-metoxifenil)-2-metil-1H-indol (175 mg, 0,73 mmol) en diclorometano (2 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota tribromuro de boro (2,19 ml, disolución 1 M en diclorometano, 2,19 mmol) y se agitó la reacción durante 2 horas. Se extinguió la reacción mediante la adición de disolución saturada de bicarbonato de sodio, luego se extrajo con diclorometano seguido por acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. Se supuso que la reacción fue cuantitativa. CL-EM (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO calculado

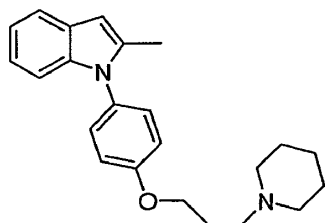
223) m/z 224 (M+H).

1-[4-(3-Cloropropoxi)fenil]-2-metil-1H-indol. Se calentó 4-(2-metilindol-1-il)fenol (0,36 mmol) a 70°C en 2-butanona (3 ml) con 1-bromo-3-cloropropano (0,107 ml, 1,08 mmol) y carbonato de potasio (0,15 g, 1,08 mmol) durante la noche. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de cloruro de amonio. Se reextrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La cromatografía en SiO<sub>2</sub> con el 5-20% de acetato de etilo/hexanos dio el producto deseado como un aceite incoloro, 60 mg (rendimiento del 56%, 2 etapas). CL-EM (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNO calculado 299) m/z 300, 302 (M+H).

2-Metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol. Se disolvió 1-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-2-metil-1H-indol (20 mg, 0,067 mmol) en N-metilpirrolidina (0,5 ml) y se añadieron pirrolidina (0,017 ml, 0,2 mmol), carbonato de potasio (46 mg, 0,34 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio. Se calentó la reacción hasta 70°C durante la noche. Se diluyó la reacción con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. Se purificó el residuo mediante CL-EM semipreparativa para dar 9,6 mg del producto deseado (rendimiento del 43%). CL-EM (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O calculado 334) m/z 335 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,26 - 7,25 (m, 3H), 7,12 - 6,99 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 4,10 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,22 - 2,14 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 6H).

### Ejemplo 2

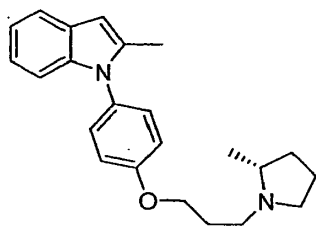
2-Metil-1-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



Se sintetizó 2-metil-1-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 1 usando piperidina en lugar de pirrolidina en la etapa final. CL-EM (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O calculado 348) m/z 349 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,23 - 7,21 (m, 3H), 7,12 - 6,99 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 4,09 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 4H), 1,56 - 1,52 (m, 2H).

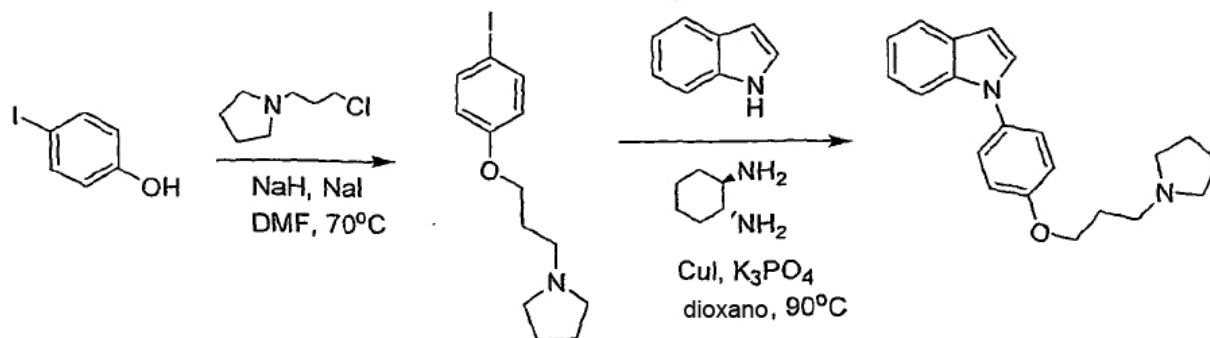
### Ejemplo 3

2-Metil-1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol



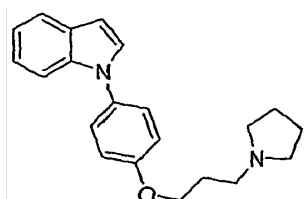
Se sintetizó 2-metil-1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 1 usando (R)-2-metilpirrolidina en lugar de pirrolidina en la etapa final. CL-EM (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O calculado 348) m/z 349 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,26 - 7,25 (m, 3H), 7,12 - 7,00 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,21-1,55 (m, 6H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

## Esquema 2



## Ejemplo 4

## 5 1-[4-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol

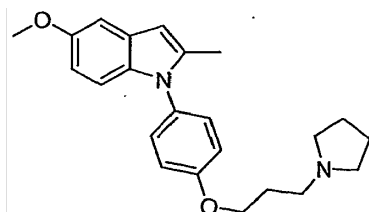


1-[3-(4-Yodofenoxi)propil]pirrolidina. Se disolvió 4-yodofenol (2,2 g, 10 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) bajo  $N_2$  y se añadió hidruro de sodio (0,48 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 12 mmol) en porciones. Se añadieron 1-(3-cloropropil)pirrolidina (1,77 g, 12 mmol) y yoduro de sodio (1,8 g, 12 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se lavó la disolución de acetato de etilo con HCl 1 N (2 x). Se hicieron básicos los extractos ácidos con NaOH 2 N, luego se extrajeron con acetato de etilo (2 x). Se combinaron todos los extractos de acetato de etilo, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron para dar un aceite de color amarillo, 2,98 g (rendimiento bruto del 90%). CL-EM ( $C_{13}H_{18}NO$  calculado 331) m/z 332 (M+H).

1-[4-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol. Se agitaron 1-[3-(4-yodofenoxi)propil]-pirrolidina (66 mg, 0,2 mmol), indol (28 mg, 0,24 mmol), yoduro de cobre (I) (0,4 mg, 0,002 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (0,0024 mmol, 0,02 mmol) y fosfato de potasio tribásico (89 mg, 0,42 mmol) a 90°C en dioxano durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó con diclorometano. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo resultante mediante CL-EM semipreparativa para dar 22,4 mg del producto deseado (rendimiento del 35%). CL-EM ( $C_{21}H_{24}N_2O$  calculado 320) m/z 321 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,67 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,27 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 4H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,83 - 1,78 (m, 4H).

## Ejemplo 5

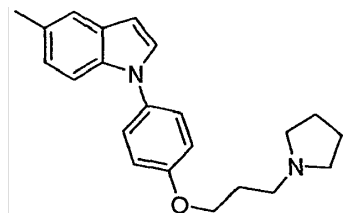
## 30 5-Metoxi-2-metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



Se sintetizó 5-metoxi-2-metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4 usando 5-metoxi-2-metilindol en lugar de indol en la etapa final. CL-EM ( $C_{23}H_{28}N_2O_2$  calculado 364) m/z 365 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,23 - 7,20 (m, 2H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,97 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,10 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,03 - 2,96 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 2H), 1,99 - 1,94 (m, 4H).

## Ejemplo 6

## 5-Metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



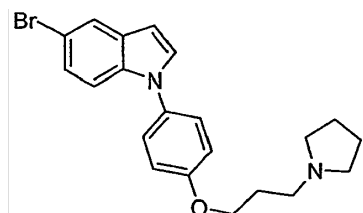
5

Se sintetizó 5-metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4 usando 5-metilindol en lugar de indol en la etapa final. CL-EM ( $C_{22}H_{26}N_2O$  calculado 334) m/z 335 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,46 (s, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,23 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 2H), 6,56 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 6H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 1,88 - 1,84 (m, 4H).

10

Ejemplo 7

## 5-Bromo-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



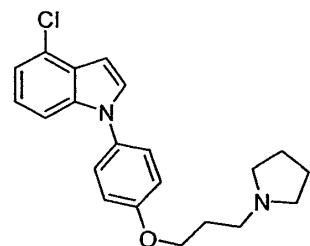
15

Se sintetizó 5-bromo-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4 usando 5-bromoindol en lugar de indol en la etapa final. CL-EM ( $C_{21}H_{23}BrN_2O$  calculado 399) m/z 400, 402 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,79 (s, 1H), 7,37 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 6H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,94 - 1,89 (m, 4H).

20

Ejemplo 8

## 4-Cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



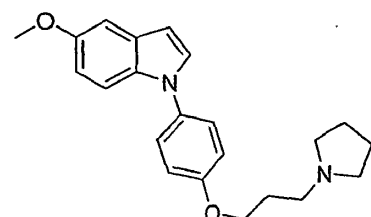
25

Se sintetizó 4-cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4 usando 4-cloroindol en lugar de indol en la etapa final. CL-EM ( $C_{21}H_{23}ClN_2O$  calculado 354) m/z 355, 357 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 6H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 1,96 - 1,92 (m, 4H).

30

Ejemplo 9

## 5-Metoxi-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol

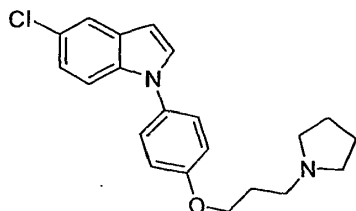


35

Se sintetizó 5-metoxi-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4 usando 5-metoxiindol en lugar de indol en la etapa final. CL-EM ( $C_{22}H_{26}N_2O_2$  calculado 350) m/z 351 (M+H).

#### 5 Ejemplo 10

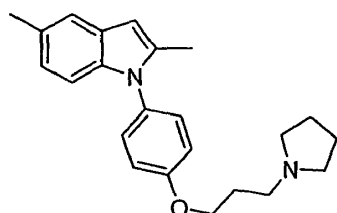
5-Cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



10 Se sintetizó 5-cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4 usando 5-cloroindol en lugar de indol en la etapa final. CL-EM ( $C_{21}H_{23}ClN_2O$  calculado 354) m/z 355, 357 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 3H), 7,28 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,58 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,83 - 2,73 (m, 6H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 1,90 - 1,85 (m, 4H).

#### Ejemplo 11

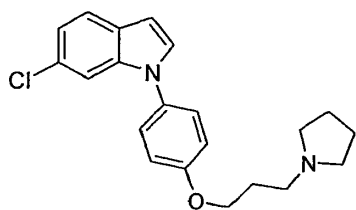
2,5-Dimetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



20 Se sintetizó 2,5-dimetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4 usando 2,5-dimetilindol en lugar de indol en la etapa final. CL-EM ( $C_{23}H_{28}N_2O$  calculado 348) m/z 349 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,40 (s, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,95 - 6,90 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 4H).

#### Ejemplo 12

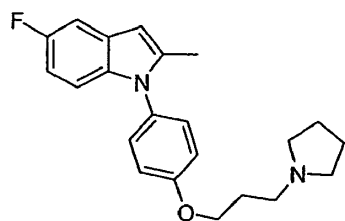
6-Cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



35 Se sintetizó 6-cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4 usando 6-cloroindol en lugar de indol en la etapa final. CL-EM ( $C_{21}H_{23}ClN_2O$  calculado 354) m/z 355, 357 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,26 - 7,25 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 6,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,88 - 1,78 (m, 4H).

#### Ejemplo 13

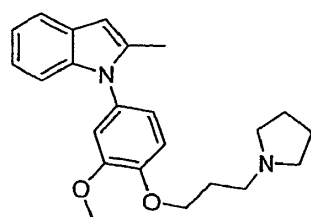
2-Metil-5-fluoro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



Se sintetizó 2-metil-5-fluoro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4 usando 5-fluoro-2-metilindol en lugar de indol en la etapa final. CL-EM ( $C_{22}H_{25}FN_2O$  calculado 352) m/z 353 (M+H).

#### Ejemplo 14

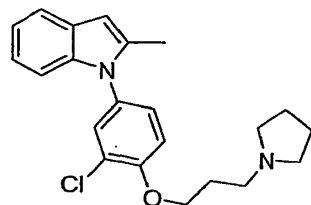
1-[3-Metoxi-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-2-metil-1H-indol



Se sintetizó 1-[3-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-2-metil-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4, usando 4-bromoguayaacol en la primera etapa en vez de 4-yodofenol y 2-metilindol en la etapa final. CL-EM ( $C_{23}H_{28}N_2O_2$  calculado 364) m/z 365 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,17 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,02 - 2,94 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,27 - 2,20 (m, 2H), 1,97 - 1,93 (m, 4H).

#### Ejemplo 15

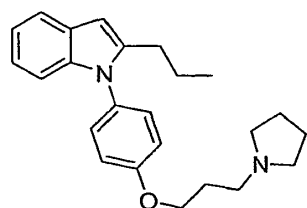
1-[3-Cloro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-2-metil-1H-indol



Se sintetizó 1-[3-cloro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-2-metil-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4, usando 4-bromo-2-clorofenol en la primera etapa en vez de 4-yodofenol y 2-metilindol en la etapa final. CL-EM ( $C_{22}H_{25}ClN_2O$  calculado 368) m/z 369, 371 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 4,19 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 4H).

#### Ejemplo 16

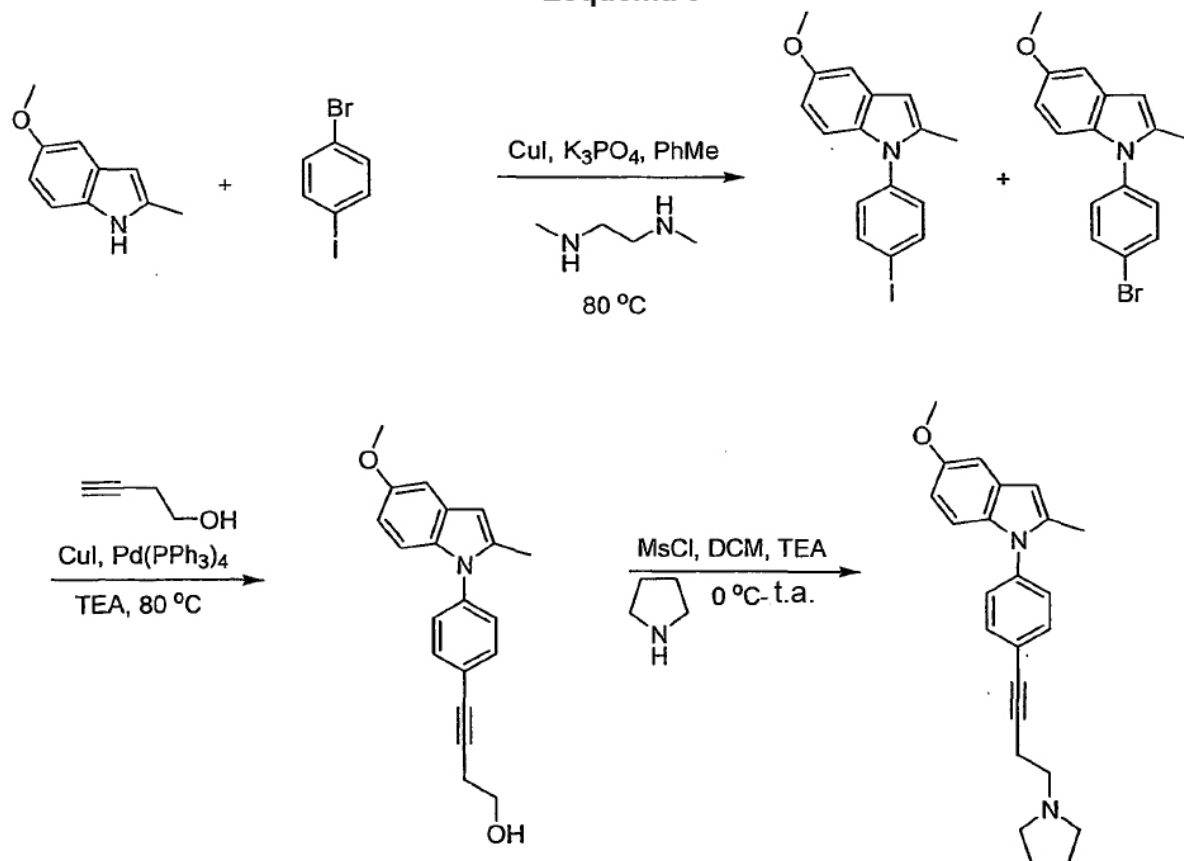
2-Propil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



Se sintetizó 2-propil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4 usando 2-propilindol en lugar de indol en la etapa final. Se preparó 2-propilindol según Kuyper et al. (J. Med. Chem. 1996, 39, 892). CL-EM ( $C_{24}H_{30}N_2O$  calculado 362) m/z 363 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,58

(m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,12 - 6,99 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 4,10 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 6H), 2,55 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 4H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

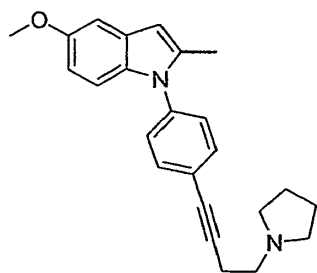
## Esquema 3



5

## Ejemplo 17

5-Metoxi-2-metil-1-[4-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-inil)fenil]-1H-indol



10

1-(4-Bromofenil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1-(4-yodofenil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol. Se disolvieron 5-metoxi-2-metilindol (500 mg, 3,1 mmol) y 1-bromo-4-yodobenceno (877 mg, 3,1 mmol) en tolueno (6 ml). A la disolución resultante se le añadieron yoduro de cobre (I) (12 mg, 0,062 mmol), fosfato de potasio tribásico (1,32 g, 6,2 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (6,6  $\mu$ l, 0,062 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante la noche, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de sílice. Se concentró la disolución resultante para dar una mezcla de los halofenilindoles tanto de bromo como de yodo, que se usaron sin purificación adicional (supuestos cuantitativos).

15

4-[4-(5-Metoxi-2-metilindol-1-il)fenil]but-3-in-1-ol. A una disolución de la mezcla anterior de indoles (50 mg) en trietilamina (1 ml) se le añadieron yoduro de cobre (I) (6 mg, 0,03 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (17 mg, 0,015 mmol). Tras añadirse 3-butin-1-ol (15  $\mu$ l, 0,20 mmol), se calentó la mezcla resultante a 80°C durante la noche. Se dejó enfriar la reacción y se filtró a través de un lecho de sílice. Se lavó la sílice con acetato de etilo. La concentración dio el alcohol deseado, que se usó sin purificación adicional (supuesto cuantitativo).

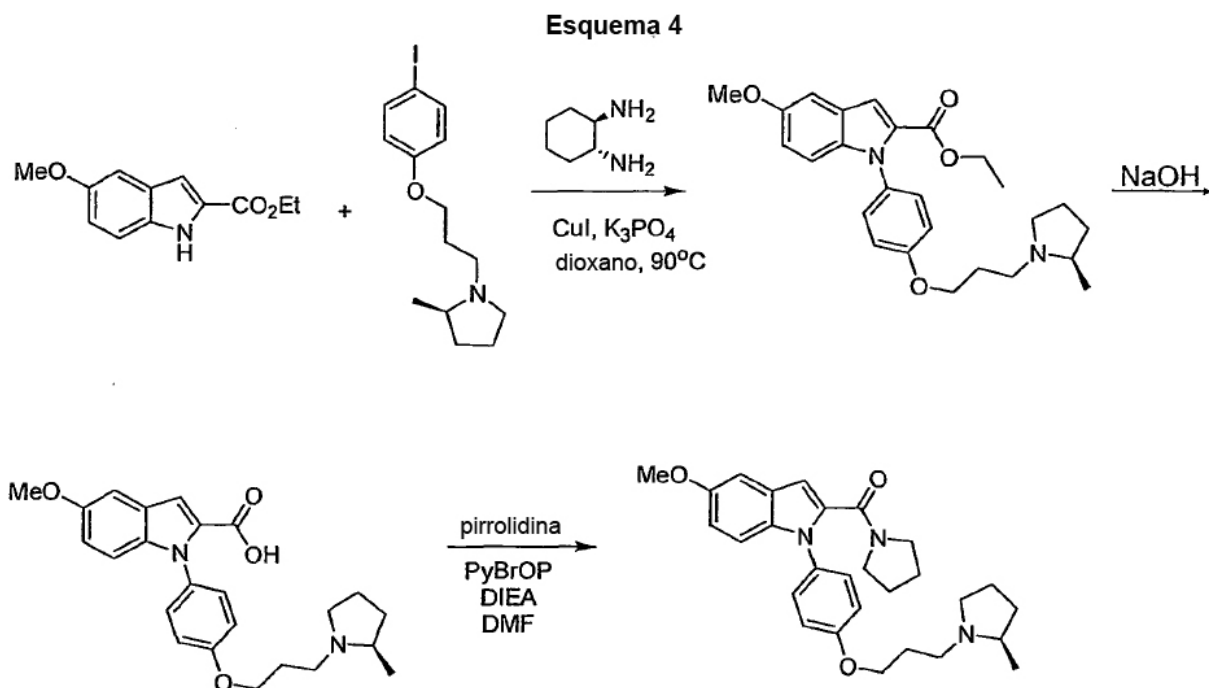
25



5-Metoxi-2-metil-1-[4-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-inil)fenil]-1H-indol. A una disolución de 4-[4-(5-metoxi-2-metilindol-1-il)fenil]but-3-in-1-ol (60 mg, 0,19 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (54 µl, 0,39 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (18 µl, 0,39 mmol). Tras agitarse la disolución a 0°C durante 2 horas, se añadió pirrolidina (163 µl, 1,95 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche.

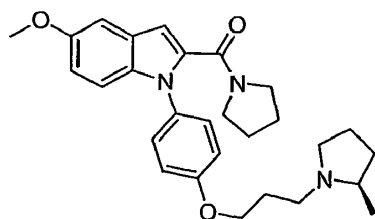
5 Tras extinguirse la reacción con agua, se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC para dar el indol deseado (2,8 mg). CL-EM (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O calculado 358) m/z 359 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,92-2,83 (m, 4H), 2,76 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,88 (m, 4H).

10



## Ejemplo 18

15 (5-Metoxi-1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-ilmetanona



Se sintetizó éster etílico del ácido 1-{4-[3-(2R-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4 comenzando a partir de 5-metoxiindol-2-carboxilato de etilo. Se disolvió éster etílico del ácido 1-{4-[3-(2R-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico (0,43 mmol) en THF (2,4 ml), metanol (1,2 ml) y agua (0,4 ml) y se añadió hidróxido de sodio (103 mg, 2,58 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante la noche. Se añadió una disolución 1 N de HCl hasta el pH medido de 7 y se evaporaron los disolventes. Se disolvió una porción del residuo (aproximadamente 0,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se añadieron pirrolidina (0,017 ml, 0,2 mmol), PyBrOP (0,14 g, 0,3 mmol) y diisopropiletilamina (0,104 ml, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y luego se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante CL-EM semipreparativa para dar el producto deseado y un producto secundario relacionado con PyBrOP. Se purificó adicionalmente el residuo mediante cromatografía en SiO<sub>2</sub> con acetato de etilo, luego el 10% de metanol/acetato de etilo, luego el 2% de trietilamina/el 10% de metanol/acetato de etilo para dar el producto deseado, 15,1 mg. CL-EM (C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> calculado 461) m/z 462 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,09 - 4,04 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,22 (dt, J = 2,7 Hz, 8,7 Hz, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,36 - 1,65 (m, 12 H), 1,51-1,39 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6 Hz, 3H).

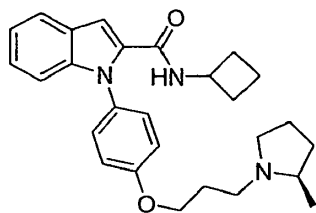
20

25

30

Ejemplo 19

Ciclobutilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico



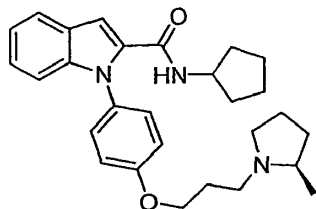
5

Se sintetizó ciclobutilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico mediante un método análogo al usado para el ejemplo 18 usando ciclobutilamina en lugar de pirrolidina. CL-EM ( $C_{27}H_{33}N_3O_2$  calculado 431) m/z 432 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,02 (m, 8H), 5,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 1H), 4,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 4H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,40 - 1,60 (m, 11H), 1,51 - 1,38 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6 Hz, 3H).

10

Ejemplo 20

15 Ciclopentilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico

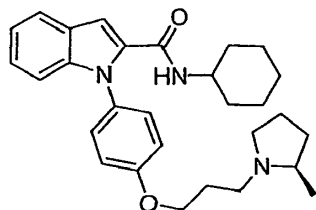


20

Se sintetizó ciclopentilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico mediante un método análogo al usado para el ejemplo 18 usando ciclopentilamina en lugar de pirrolidina. CL-EM ( $C_{28}H_{35}N_3O_2$  calculado 445) m/z 446 (M+H).

Ejemplo 21

25 Ciclohexilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico

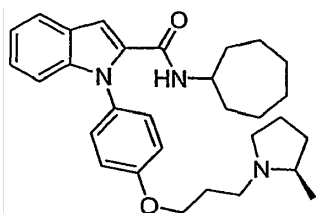


30

Se sintetizó ciclohexilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico mediante un método análogo al usado para el ejemplo 18 usando ciclohexilamina en lugar de pirrolidina. CL-EM ( $C_{29}H_{37}N_3O_2$  calculado 459) m/z 460 (M+H).

Ejemplo 22

35 Cicloheptilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico



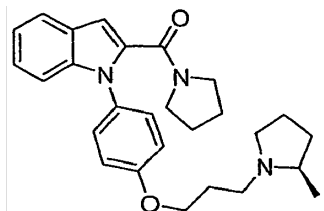
40

Se sintetizó cicloheptilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico mediante un método análogo al usado para el ejemplo 18 usando cicloheptilamina en lugar de pirrolidina. CL-EM ( $C_{30}H_{39}N_3O_2$

calculado 473) m/z 474 (M+H).

Ejemplo 23

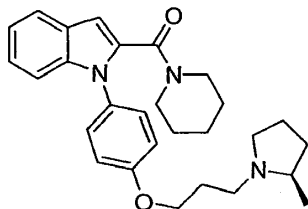
5 (1-{4-[3-(2R-Metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-ilmetanona



10 Se sintetizó (1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-ilmetanona mediante un método análogo al usado para el ejemplo 18. CL-EM (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> calculado 431) m/z 432 (M+H).

Ejemplo 24

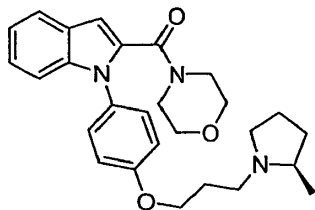
15 2-(3-Morfolin-4-ilpropoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol



20 Se sintetizó (1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-il)piperidin-1-ilmetanona mediante un método análogo al usado para el ejemplo 18 usando piperidina en lugar de pirrolidina. CL-EM (C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> calculado 445) m/z 446 (M+H).

Ejemplo 25

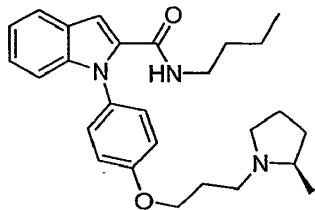
25 (1-{4-[3-(2R-Metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-il)morfolin-4-ilmetanona



30 Se sintetizó (1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-il)morfolin-4-ilmetanona mediante un método análogo al usado para el ejemplo 18 usando morfolina en lugar de pirrolidina. CL-EM (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> calculado 447) m/z 448 (M+H).

Ejemplo 26

35 Butilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico

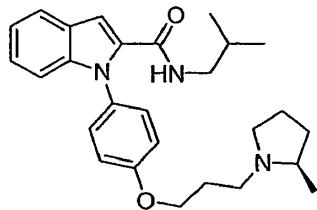


40 Se sintetizó butilamida del ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico mediante un método análogo al usado para el ejemplo 18 usando butilamina en lugar de pirrolidina. CL-EM (C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> calculado 433) m/z 434 (M+H).

Ejemplo 27

Isobutilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico

5



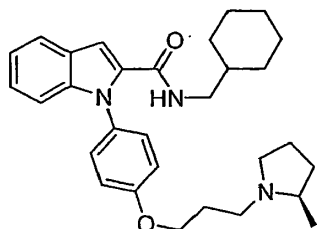
Se sintetizó isobutilamida del ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico mediante un método análogo al usado para el ejemplo 18 usando isobutilamina en lugar de pirrolidina. CL-EM ( $C_{27}H_{35}N_3O_2$  calculado 433) m/z 434 (M+H).

10

Ejemplo 28

Ciclohexilmetilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico

15



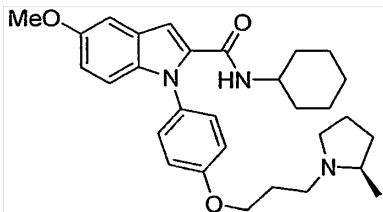
Se sintetizó ciclohexilmetilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico mediante un método análogo al usado para el ejemplo 18 usando ciclohexilmetilamina en lugar de pirrolidina. CL-EM ( $C_{30}H_{39}N_3O_2$  calculado 473) m/z 474 (M+H).

20

Ejemplo 29

Ciclohexilamida del ácido 5-metoxi-1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico

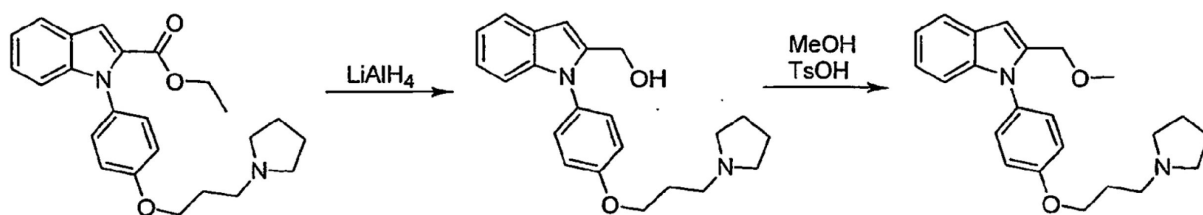
25



Se sintetizó ciclohexilamida del ácido 5-metoxi-1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico mediante un método análogo al usado para el ejemplo 18 usando ciclohexilamina en lugar de pirrolidina. CL-EM ( $C_{30}H_{39}N_3O_3$  calculado 489) m/z 490 (M+H).

30

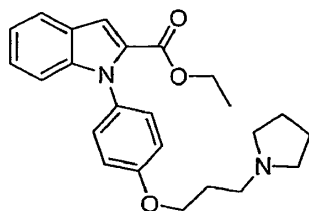
**Esquema 5**



Ejemplo 30

Éster etílico del ácido 1-{4-[3-pirrolidin-1-ilpropoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico

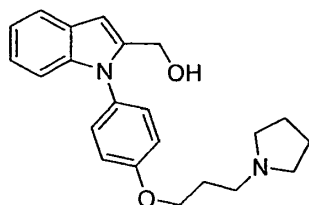
35



5 Se sintetizó éster etílico del ácido 1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-carboxílico mediante un método análogo al usado para el ejemplo 4 comenzando a partir de indol-2-carboxilato de etilo. CL-EM ( $C_{24}H_{28}N_2O_3$  calculado 392) m/z 393 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 - 7,15 (m, 4H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,06 - 3,01 (m, 4H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 6H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

### 10 Ejemplo 31

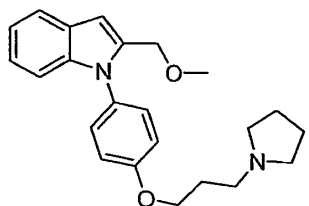
{1-[4-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}metanol



15 Se disolvió éster etílico del ácido (1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-carboxílico (0,5 g, 1,27 mmol) en THF (10 ml) y se añadió gota a gota a hidruro de litio y aluminio (1,53 ml, disolución 1 M en THF, 1,53 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la reacción a 60°C durante 2 horas. Se añadieron agua (0,3 ml), NaOH 2 N (0,3 ml) y agua (0,9 ml) y se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo resultante con agua y se extrajo con diclorometano. Se secaron los extractos de diclorometano sobre  $MgSO_4$  y se concentraron para dar un sólido de color blanco, 0,36 g. Se purificó una pequeña cantidad del producto mediante CL-EM semipreparativa para dar 3,5 mg de producto deseado puro. CL-EM ( $C_{22}H_{26}N_2O_2$  calculado 350) m/z 351 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,10 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 6H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 1,94 - 1,90 (m, 4H).

### 25 Ejemplo 32

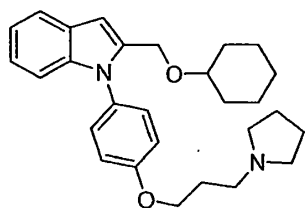
2-Metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



30 Se disolvió {1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}metanol (15 mg) en una mezcla de metanol, acetonitrilo y HCl 1 N. Tras reposar a temperatura ambiente durante 2 horas, se purificó la disolución mediante CL-EM semipreparativa para dar 1,1 mg del producto deseado. CL-EM ( $C_{23}H_{28}N_2O_2$  calculado 364) m/z 365 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,20 - 6,75 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,82 - 2,71 (m, 6H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,87 (m, 4H).

### Ejemplo 33

40 2-Ciclohexiloximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol

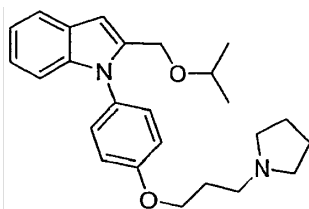


Se sintetizó 2-ciclohexiloximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 32 usando ciclohexanol en lugar de metanol. CL-EM ( $C_{28}H_{36}N_2O_2$  calculado 432) m/z 433 (M+H).

5

#### Ejemplo 34

2-Isopropoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



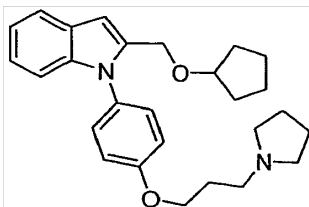
10

Se sintetizó 2-isopropoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 32 usando isopropanol en lugar de metanol. CL-EM ( $C_{25}H_{32}N_2O_2$  calculado 392) m/z 393 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,63 - 7,61 (m, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 2,76 - 2,38 (m, 6H), 2,08 - 2,02 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 4H), 1,08 (d, J = 6 Hz, 6H).

15

#### Ejemplo 35

20 2-Ciclopentiloximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol

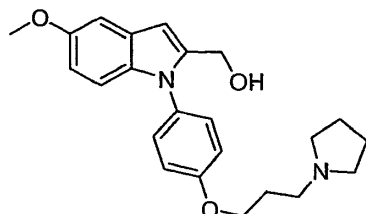


25

Se sintetizó 2-ciclopentiloximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 32 usando ciclopentanol en lugar de metanol. CL-EM ( $C_{27}H_{34}N_2O_2$  calculado 418) m/z 419 (M+H).

#### Ejemplo 36

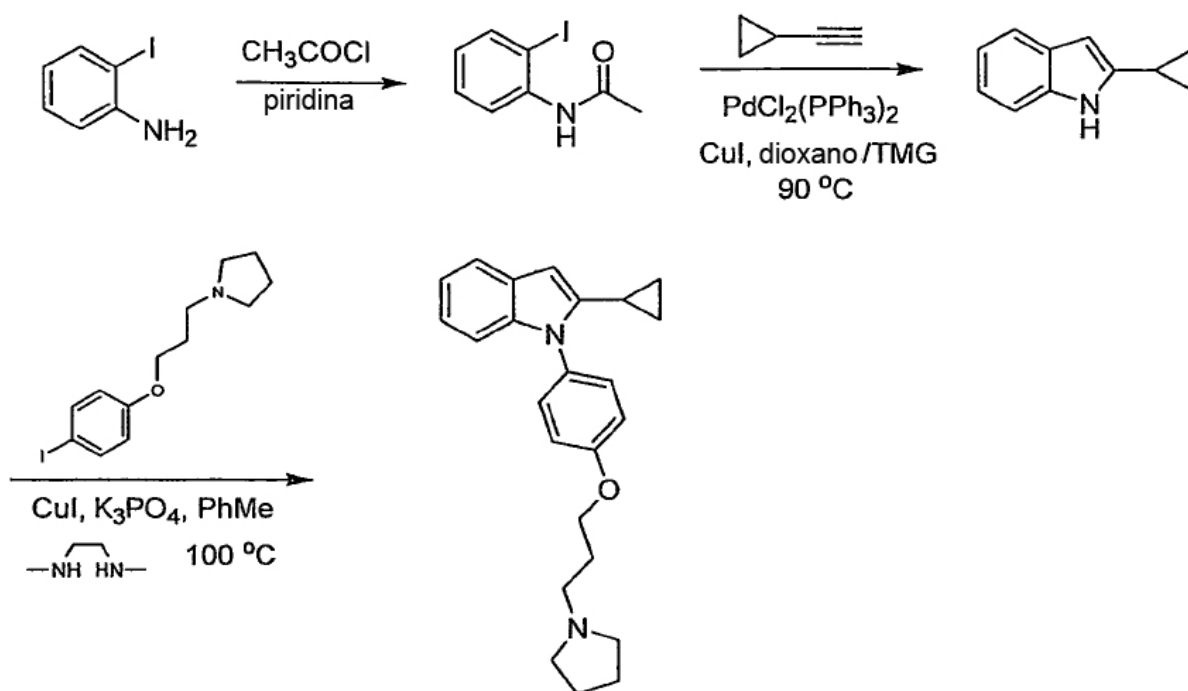
30 {5-Metoxi-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}metanol



35

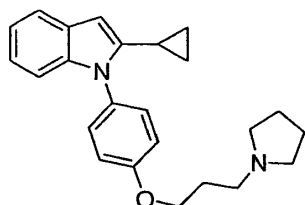
Se sintetizó {5-metoxi-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}metanol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 31 comenzando con 5-metoxiindol-2-carboxilato de etilo. CL-EM ( $C_{23}H_{28}N_2O_3$  calculado 380) m/z 381 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,83 (m, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 4H).

## Esquema 6



## Ejemplo 37

## 5 2-Ciclopropil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



10 N-(2-Yodofenil)acetamida. Se disolvió 2-yodoanilina (1,00 g, 4,56 mmol) en piridina (5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Tras añadirse cloruro de acetilo (314 µl, 5,94 mmol), se agitó la reacción a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la reacción con HCl 1 N y se extrajo con éter. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar la acetamida deseada (supuesta cuantitativa), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

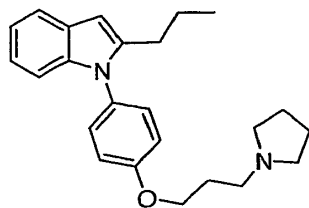
15 2-Ciclopropil-1H-indol. A una disolución de N-(2-yodofenil)acetamida (100 mg, 0,38 mmol) en dioxano (750 ml) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (750 ml) se le añadieron ciclopropilacetileno (41 ml, 0,49 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (35 mg, 0,05 mmol) y yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,05 mmol). Se agitó la reacción durante la noche a 80°C. Se enfrió la disolución y se repartió entre agua y cloruro de metileno. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar el producto de acoplamiento de Sonogashira no ciclizado. Se añadieron dioxano (750 ml) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (750 ml) y se agitó la reacción durante la noche a 90°C. Se repartió de nuevo la disolución entre agua y cloruro de metileno. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar el indol deseado, que se usó sin purificación adicional.

25 2-Ciclopropil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol. A una disolución de 2-ciclopropil-1H-indol (17 mg, 0,11 mmol) y 1-[3-(4-yodofenoxy)propil]pirrolidina (36 mg, 0,11 mmol) en tolueno (0,2 ml) se le añadieron yoduro de cobre (0,2 mg), fosfato de potasio (47 mg, 0,22 mmol) y N, N-dimetiletildiamina (1,2 µl, 0,11 mmol). Se agitó la reacción a 100°C durante la noche. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, se filtró la reacción a través de un lecho de sílice. Se concentró la reacción y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 1,6 mg del indol deseado. CL-EM (C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O calculado 360) m/z 361 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55-7,52 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 4,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,08 (quint., J = 7,0 Hz, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 0,88-0,81 (m, 2H), 0,79-0,73 (m, 2H).

30

## Ejemplo 38

2-Propil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol

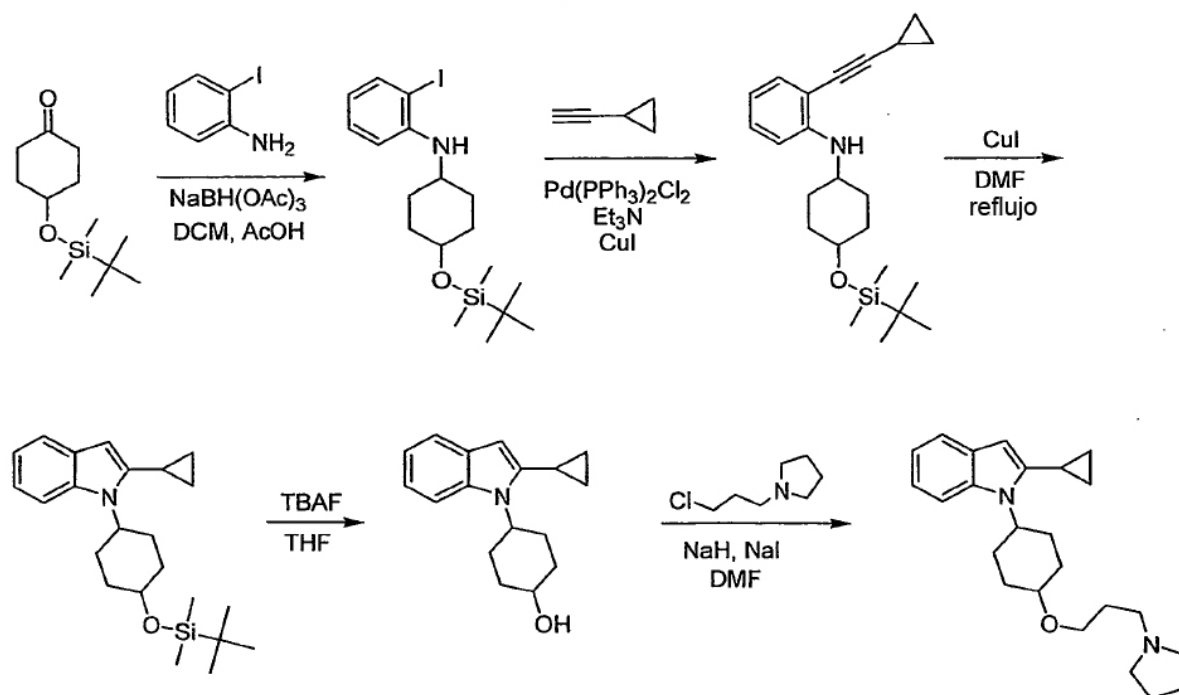


5

Se sintetizó 2-propil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 37 usando 1-pentino en la segunda etapa. CL-EM ( $C_{24}H_{30}N_2O$  calculado 362) m/z 363 (M+H);  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,09 - 6,99 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 4,10 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 6H), 2,55 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 1,98 - 1,93 (m, 4H), 1,60 (sexteto, J = 7,5 Hz, 2H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

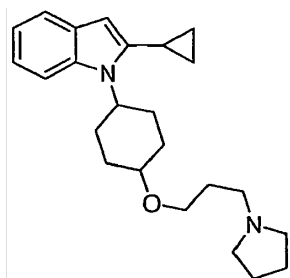
10

## Esquema 7



## 15 Ejemplo 39

2-Ciclopropil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)ciclohexil]-1H-indol



20

4-(terc-Butildimetilsilaniloxi)ciclohexanona. Sintetizada mediante el procedimiento de la bibliografía. Carreño, M. C.; Urbano, A.; Di Vitta C. J. Org. Chem. 1998, 63, 8320.

[4-(terc-Butildimetilsilaniloxi)ciclohexil]-(2-yodofenil)amina. A una disolución de 2-yodoanilina (2,5 g, 10,9 mmol) en



diclorometano (160 ml) se le añadieron 4-(terc-butildimetilsilaniloxi)ciclohexanona (2,39 g, 10,9 mmol) y ácido acético (8 ml). Tras agitarse la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,47 g, 16,4 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la reacción con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Se secó (MgSO<sub>4</sub>) la disolución orgánica y se concentró para dar 4,47 g de la amina deseada, que se usó sin purificación adicional. CL-EM (C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>INOSi calculado 431) m/z 432 (M+H).

[4-(terc-Butildimetilsilaniloxi)ciclohexil]-(2-ciclopropiletinilfenil)amina. A una disolución de [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)ciclohexil]-(2-yodofenil)amina (4,47 g, 10,4 mmol) en trietilamina (70 ml) se le añadió yoduro de cobre (I) (198 mg, 1,04 mmol), seguido por cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (730 mg, 1,04 mmol) y ciclopropilacetileno (1,73 ml, 20,8 mmol). Se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Tras concentrarse la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en éter y se filtró a través de Celite. La concentración dio el producto bruto, que se usó sin purificación adicional en rendimiento cuantitativo. CL-EM (C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NOSi calculado 369) m/z 370 (M+H).

1-[4-(terc-Butildimetilsilaniloxi)ciclohexil]-2-ciclopropil-1H-indol. A una disolución de [4-(terc-butildimetilsilaniloxi)ciclohexil]-(2-ciclopropiletinilfenil)amina (3,84 g, 10,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se le añadió yoduro de cobre (I) (100 mg, 0,525 mmol). Tras someterse a reflujo la reacción durante 48 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre agua y diclorometano. Se secó (MgSO<sub>4</sub>) el diclorometano y se concentró para dar un residuo oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NOSi calculado 369) m/z 370 (M+H).

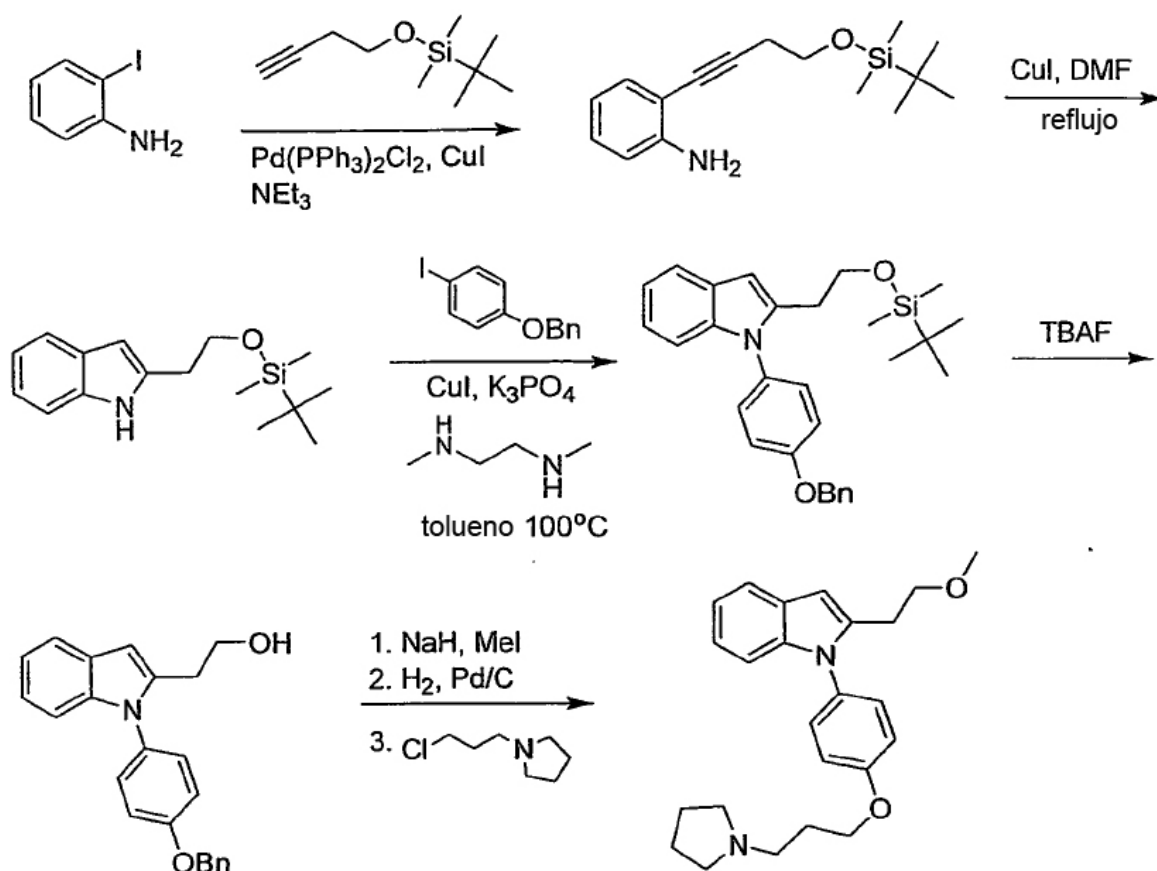
4-(2-Ciclopropilindol-1-il)ciclohexanol. Se disolvió 1-[4-(terc-butildimetilsilaniloxi)ciclohexil]-2-ciclopropil-1H-indol bruto anterior (10,4 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (21 ml, 1 M en THF, 21 mmol). Tras agitarse la reacción durante 72 horas, se concentró y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se secó (MgSO<sub>4</sub>) la fase orgánica, se concentró y se purificó mediante cromatografía en SiO<sub>2</sub> (el 10-50% de acetato de etilo/hexanos) para dar dos isómeros (cis/trans) (355 mg del isómero más polar, 681 mg del isómero menos polar) del alcohol deseado. CL-EM (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO calculado 255) m/z 256 (M+H).

2-Ciclopropil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)ciclohexil]-1H-indol. A una disolución de 4-(2-ciclopropilindol-1-il)ciclohexanol (25 mg, 0,098 mmol, isómero más polar) en N,N'-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron yoduro de sodio (8 mg) e hidruro de sodio (6 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 0,15 mmol). Tras dejarse agitar la reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió 1-(3-cloropropil)pirrolidina (22 mg, 0,15 mmol) y se agitó la reacción a 85°C durante 3 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. Se secó (MgSO<sub>4</sub>) la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo mediante CL-EM preparativa para dar 8,0 mg de la amina deseada. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 3H), 3,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,42 (tt, J = 3,9, 10,8 Hz, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,00 - 1,79 (m, 9H), 1,45 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,74 (m, 2H); CL-EM (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O calculado 366) m/z 367 (M+H).

Datos espectrales para el producto formado a partir del isómero menos polar de 4-(2-ciclopropilindol-1-il)ciclohexanol:

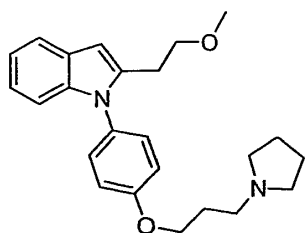
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,10 - 6,96 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,58 (tt, J = 4,2, 12,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,78 - 2,62 (m, 7H), 2,15 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 8H), 1,69 - 1,25 (m, 4H), 0,984 - 0,873 (m, 2H), 0,764 - 0,713 (m, 2H); CL-EM (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O calculado 366) m/z 367 (M+H).

## Esquema 8



## Ejemplo 40

5 2-(2-Metoxietil)-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



10 2-[4-(terc-Butildimetilsilaniloxi)but-1-inil]fenilamina. Se disolvió 2-yodoanilina (1,76 g, 8 mmol) en trietilamina (50 ml) y se colocó bajo N<sub>2</sub>. Se añadió terc-butylbut-3-iniloxidimetilsilano (2,58 g, 14 mmol), seguido por cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (30 mg, 0,042 mmol) y yoduro de cobre (I) (7 mg, 0,036 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó la trietilamina y se diluyó el residuo con éter y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en SiO<sub>2</sub> (el 5-20% de acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado. Se supuso que la reacción fue cuantitativa.

15 2-[2-(terc-Butildimetilsilaniloxi)etil]-1H-indol. Se calentó 2-[4-(terc-butildimetilsilaniloxi)but-1-inil]fenilamina (8 mmol) a reflujo en N,N-dimetilformamida (30 ml) con yoduro de cobre (I) (5 mg, 0,026 mmol) durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo con éter y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en SiO<sub>2</sub> (el 5-20% de acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado, 0,88 g. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (a, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,92 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

25 1-(4-Benciloxifenil)-2-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)etil]-1H-indol. Se disolvieron 2-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)etil]-1H-indol (0,44 g, 1,6 mmol) y (4-benciloxi)yodobenceno (0,6 g, 1,92 mmol) en tolueno (1,6 ml) y se añadieron N,N-dimetiletildiamina (0,034 ml, 0,32 mmol) yoduro de cobre (I) (16 mg, 0,08 mmol) y fosfato de potasio (0,72 g,

3,36 mmol). Se calentó la mezcla a 100°C durante la noche, luego se filtró a través de un lecho de sílice con éter. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en SiO<sub>2</sub> (el 0-10% de acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado, 0,62 g. CL-EM (C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>Si calculado 457) m/z 458 (M+H).

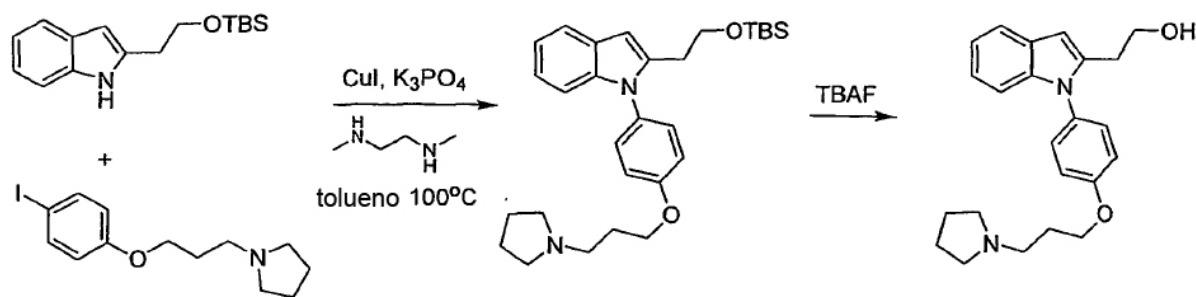
5 2-[1-(4-Benciloxifenil)-1H-indol-2-il]etanol. Se disolvió 1-(4-benciloxifenil)-2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)etil]-1H-indol (0,62 mmol, 1,35 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) bajo N<sub>2</sub> y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,49 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 1,49 mmol). Se agitó la reacción durante 2 horas, luego se extinguió con acetato de amonio saturado. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se hizo pasar el residuo a través de un lecho de sílice con acetato de etilo. Se concentró el filtrado para dar el producto deseado. Se supuso que la reacción fue cuantitativa. CL-EM (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> calculado 343) m/z 344 (M+H).

15 1-(4-Benciloxifenil)-2-(2-metoxietil)-1H-indol. Se disolvió 2-[1-(4-benciloxifenil)-1H-indol-2-il]etanol (0,675 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) bajo N<sub>2</sub> y se añadió hidruro de sodio (81 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 2,03 mmol). Se calentó la reacción hasta reflujo, momento en el cual se añadió yodometano (0,42 ml, 6,75 mmol). Se agitó la reacción a reflujo durante 3 horas, luego se extinguió cuidadosamente con agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en SiO<sub>2</sub> (el 5-20% de acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado, 0,14 g. CL-EM (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> calculado 357) m/z 358 (M+H).

20 4-[2-(2-Metoxietil)indol-1-il]fenol. Se disolvió 1-(4-benciloxifenil)-2-(2-metoxietil)-1H-indol (0,14 g, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (1 ml). Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbono (húmedo, al 10% en base seca) y su purgó el matraz con N<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>. Se agitó la reacción bajo 1 atm. de H<sub>2</sub> durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró el filtrado para dar el producto deseado. Se supuso que la reacción fue cuantitativa. CL-EM (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> calculado 267) m/z 266 (M-H).

25 2-(2-Metoxietil)-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol. Se disolvió 4-[2-(2-metoxietil)indol-1-il]fenol (0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y se añadieron 1-(3-cloropropil)pirrolidina (58 mg, 0,39 mmol), hidruro de sodio (19 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 0,47 mmol) y yoduro de sodio (59 mg, 0,39 mmol). Se calentó la reacción a 70°C durante 1,5 horas, luego se extinguió cuidadosamente con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en SiO<sub>2</sub> para dar 70 mg del producto deseado. CL-EM (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> calculado 378) m/z 379 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,10 - 7,00 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,89 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 4H).

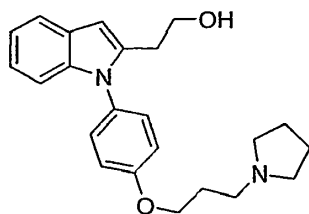
Esquema 9



35

## Ejemplo 41

40 2-[1-[4-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il]etanol



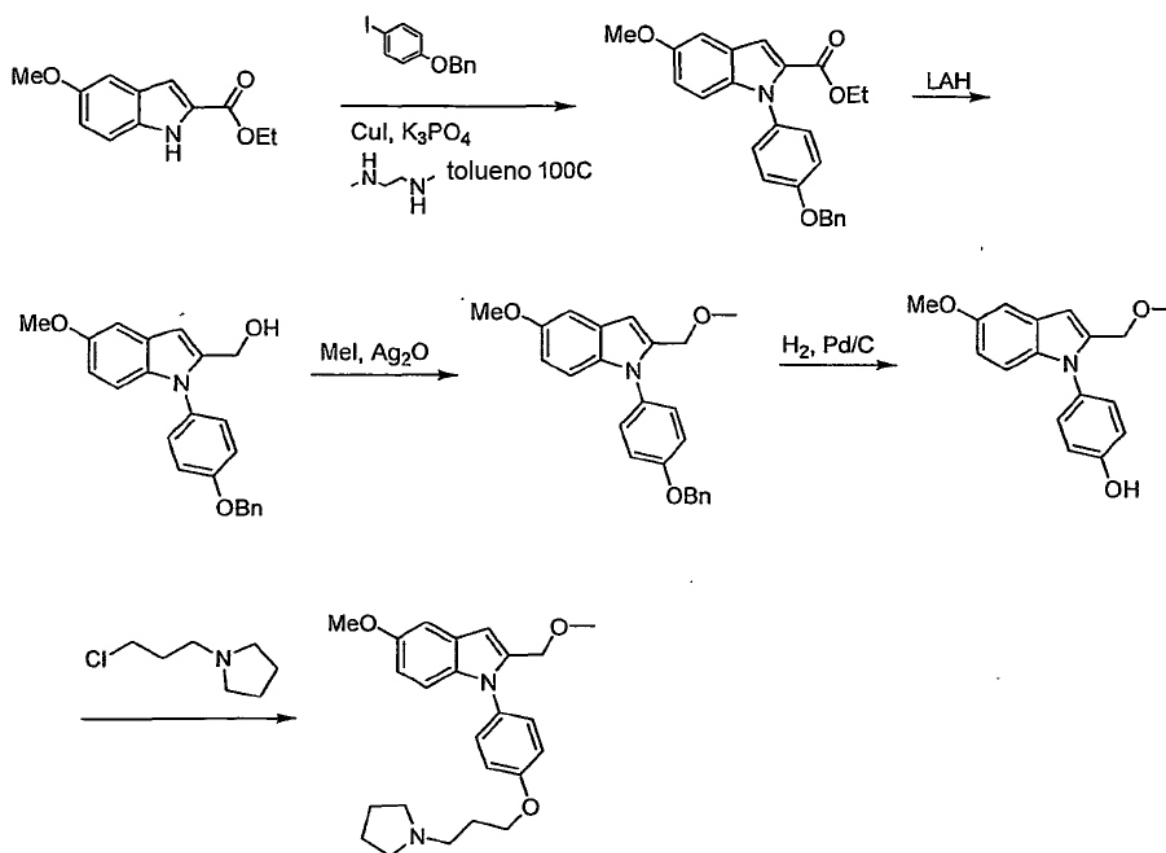
45

2-[2-(terc-Butildimetilsilanilo)etil]-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol. Se disolvieron 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)etil]-1H-indol (0,11 g, 0,4 mmol) y 1-[3-(4-yodofenoxi)propil]pirrolidina (0,16 g, 0,48 mmol) en tolueno (0,4 ml) y se añadieron N,N-dimetiletilendiamina (0,017 ml, 0,16 mmol), yoduro de cobre (I) (30 mg, 0,16 mmol) y fosfato de potasio (0,18 g, 0,84 mmol). Se calentó la reacción a 100°C durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite con diclorometano. Se concentró el filtrado y se continuó sin purificación (el producto bruto

contiene algo de material de partida). CL-EM (C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si calculado 478) m/z 479 (M+H).

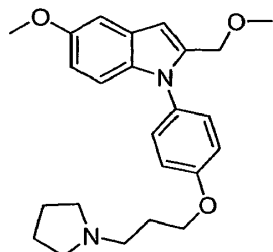
2-[1-[4-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il]etanol. Se disolvió 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)etil]-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol (0,4 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) bajo N<sub>2</sub> y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,44 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 0,44 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se extinguió con cloruro de amonio saturado. Se diluyó la mezcla con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. Se purificó el residuo mediante CL-EM semipreparativa para dar el producto deseado, 15,8 mg. CL-EM (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> calculado 364) m/z 365 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 - 7,59 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,03 - 7,00 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 4,09 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60 - 2,49 (m, 4H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 4H).

### Esquema 10



### 15 Ejemplo 42

5-Metoxi-2-metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



20

Éster etílico del ácido 1-(4-benciloxifenil)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico. Se calentaron éster 5-metoxiindol-2-etílico (0,59 g, 2,7 mmol), 1-benciloxi-4-yodobenceno (1 g, 3,23 mmol), N,N-dimetiletildiamina (0,057 ml, 0,54 mmol), yoduro de cobre (I) (0,1 g, 0,54 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1,2 g, 5,67 mmol) en tolueno a 100°C durante 24 horas. Se filtró la mezcla a través de un lecho de sílice con acetato de etilo y se concentró el filtrado. La

5 cromatografía en SiO<sub>2</sub> con el 5-20% de acetato de etilo/hexanos dio el producto deseado (0,51 g, rendimiento del 57%), junto con algunas fracciones mezcladas (0,36 g) que se guardaron para su futura purificación. CL-EM (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> calculado 401) m/z 402 (M+H).

- 5 [1-(4-Benciloxifenil)-5-metoxi-1H-indol-2-il]metanol. Se diluyó hidruro de litio y aluminio (1,53 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 1,53 mmol) con tetrahidrofurano (5 ml) bajo N<sub>2</sub> y se añadió gota a gota éster etílico del ácido 1-(4-benciloxifenil)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (0,51 g, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agitó la reacción a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió cuidadosamente agua (0,3 ml), seguido por NaOH 2 N (0,3 ml) y agua (0,9 ml). Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar 0,41 g (rendimiento del 88%) del producto bruto. CL-EM (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> calculado 359) m/z 360 (M+H).

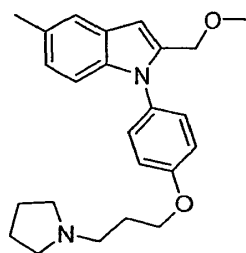
- 15 1-(4-Benciloxifenil)-5-metoxi-2-metoximetil-1H-indol. Se disolvió [1-(4-benciloxifenil)-5-metoxi-1H-indol-2-il]metanol (0,2 g, 0,56 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y se añadieron yodometano (0,35 ml, 5,6 mmol) y óxido de plata (I) (0,39 g, 1,68 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a 40°C, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado. La cromatografía en SiO<sub>2</sub> con el 3-50% de acetato de etilo/hexanos dio 0,16 g (rendimiento del 77%) del producto deseado. CL-EM (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> calculado 373) m/z 374 (M+H).

- 20 4-(5-Metoxi-2-metoximetilindol-1-il)fenol. Se disolvió 1-(4-benciloxifenil)-5-metoxi-2-metoximetil-1H-indol (0,16 g, 0,43 mmol) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron paladio sobre carbono (0,32 g, el 10% en húmedo) y formiato de amonio (0,14 g, 2,14 mmol) y se agitó la reacción a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado y se continuó con el material bruto sin purificación. CL-EM (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> calculado 283) m/z 284 (M+H).

- 25 5-Metoxi-2-metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol. Se disolvió 4-(5-metoxi-2-metoximetilindol-1-il)fenol (0,43 mmol) en N,N-dimetilformamida bajo N<sub>2</sub>. Se añadieron 1-(3-cloropropil)pirrolidina (74 mg, 0,5 mmol), hidruro de sodio (20 mg, dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 0,5 mmol) y yoduro de sodio (75 mg, 0,5 mmol) y se calentó la mezcla a 70°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación mediante CL-EM semipreparativa dio el producto deseado, 67,4 mg (rendimiento del 40%, 2 etapas). CL-EM (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> calculado 394) m/z 395 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 3H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 4H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,83 - 1,79 (m, 4H).

#### Ejemplo 43

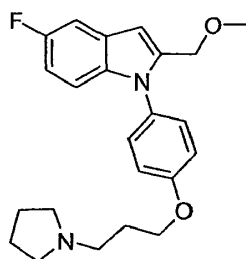
- 40 5-Metil-2-metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



- 45 Se sintetizó 5-metil-2-metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 42. CL-EM (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> calculado 378) m/z 379 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 - 7,41 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,04 - 6,95 (m, 4H), 6,57 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,09 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,83 - 1,79 (m, 4H).

#### Ejemplo 44

- 50 5-Fluoro-2-metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol



Se sintetizó 5-fluoro-2-metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol mediante un método análogo al usado para el ejemplo 42. CL-EM (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> calculado 382) m/z 383 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,03 - 6,99 (m, 3H), 6,88 (td, J = 9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 4H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,83 - 1,79 (m, 4H).

Se evaluaron compuestos representativos de la presente invención que se prepararon mediante los procedimientos de los ejemplos 1-41 en ensayos de unión frente a células que expresan receptor H<sub>3</sub> humano mediante el siguiente procedimiento.

### CULTIVO CELULAR

#### Materiales

Se obtuvo [<sup>125</sup>I]yodoproxifan (2000 Ci/mmol) de Amersham Bioscience Piscataway, NJ. Se adquirió [<sup>3</sup>H]N $\alpha$ -metilhistamina (85 Ci/mmol) de Perkin Elmers Life Science (Boston, MA). El kit de colorante de calcio 3 fue de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Los demás productos químicos fueron o bien de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) o bien de Tocris Cookson Inc. (Ellisville, MO).

#### Metodología RAGE

Se expresó el receptor de histamina H<sub>3</sub> humano de manera estable en células HT1080 que contenían la proteína G quimérica, Gq $\alpha$ i5 (Coward et al., Anal Biochem 1999; 270:242-8). Se hicieron crecer células HT1080-Gq $\alpha$ i5 en MEM modificado alfa que contenía suero bovino fetal al 10% y blasticidina 7  $\mu$ g/ml a 37°C en el 5% de CO<sub>2</sub>/el 95% de atmósfera. Se irradiaron células (4,8x10<sup>9</sup>) con 50 rad de una fuente de <sup>137</sup>Cs y posteriormente se integró el vector de RAGE (activación aleatoria de expresión génica, Random Activation of Gene Expression; véase Harrington et al., Nature Biotechnology. 2001; 19:440-45) pFG8-HH3 en las células mediante electroporación (250 V, 600  $\mu$ F, 50  $\Omega$ ). El vector de RAGE pFG8-HH3 contenía una secuencia de ADNc que codificaba para el primer exón (83 aminoácidos) de receptor H<sub>3</sub> humano. Tras la electroporación, se sembraron células en matraces T75 y se hicieron crecer en MEM modificado alfa. Se sustituyó el medio de cultivo 48 horas tras la electroporación por MEM modificado alfa, suero bovino fetal al 10%, higromicina B 500  $\mu$ g/ml y puromicina 3  $\mu$ g/ml. Se sustituyó el medio cada cuatro días durante la expansión celular. Para identificar células activadas con RAGE que expresaban el receptor H<sub>3</sub>, se examinaron combinaciones de aproximadamente 10.000 colonias (5x10<sup>7</sup>-1,5x10<sup>8</sup> células totales) mediante PCR para determinar el producto génico deseado (usando cebadores específicos para el vector de RAGE y exón 2 del receptor H<sub>3</sub>). Se subclonaron combinaciones que se encontró que contenían el transcrito apropiado, tal como se confirmó mediante secuenciación, en combinaciones de 100 células/pocillo. Se identificaron combinaciones de 100 células/pocillo positivas mediante PCR, se confirmaron mediante secuenciación y se subclonaron posteriormente para dar 0,8 células/pocillo. Una vez identificados los clones que expresaban el receptor H<sub>3</sub> mediante análisis de PCR, se realizaron ensayos (FLIPR o unión a radioligando) para confirmar que el gen activado producía proteína funcional. Se aumentó la expresión de proteína en los clones iniciales obtenidos a partir de la biblioteca de RAGE mediante crecimiento en presencia de metotrexato. Puesto que el vector de RAGE integrado contiene el gen de DHFR, tal tratamiento selecciona células que han amplificado el locus genético que contiene el inserto de RAGE. Se sometieron a prueba subclones obtenidos tras amplificación con metotrexato para determinar actividad funcional en ensayos FLIPR para identificar el clon que era el más adecuado para HTS. Se hizo crecer el clon de RAGE HT1080-Gq $\alpha$ i5 (RAGE-H3) final que expresaba el receptor de histamina H<sub>3</sub> humano en MEM modificado alfa que contenía suero bovino fetal al 10%, puromicina 3  $\mu$ g/ml, higromicina B 500  $\mu$ g/ml, metotrexato 3,2  $\mu$ M a 37°C en el 5% de CO<sub>2</sub>/el 95% de atmósfera.

#### Preparación de membrana

Se lavaron dos veces células RAGE-H<sub>3</sub> (10<sup>9</sup>) con PBS frío, se retiraron mediante raspado de las placas y se centrifugaron a 1000 x g durante 5 minutos. Volvieron a suspenderse las células en Tris HCl 10 mM enfriado con hielo, pH 7,4, que contenía EDTA 5 mM y comprimidos de cóctel de inhibidor de proteasa (Roche Molecular Biochemicals). Tras la incubación en hielo durante 10 minutos, se homogeneizaron las células con un homogeneizador Dounce o un triturador de tejido Polytron y se centrifugaron a 1000 x g durante 10 minutos a 4°C. Se centrifugó el sobrenadante resultante a 32.000 x g durante 30 minutos a 4°C. Volvieron a suspenderse los

sedimentos de membrana en Tris HCl 50 mM, pH 7,4 y se almacenaron a -80°C hasta su uso. Se determinó la concentración de proteína mediante el método de Bradford (Bio-Rad Laboratories, CA).

Ensayos de unión a radioligando

5 Se llevaron a cabo ensayos de unión en placas de polipropileno de 96 pocillos en Tris HCl 50 mM, pH 7,4, que contenía EDTA 1 mM. Las mezclas de reacción contenían 100 µl de suspensión de membrana, 50 µl de DMSO al 4% y 50 µl de cantidades crecientes de [<sup>125</sup>I]yodoproxifan (concentración final de 0,0005-1,8 nM para ensayo de unión por saturación a receptor H3 humano). Se definió la unión no específica añadiendo clobenpropit 10 µM a las mezclas de reacción. Se realizaron ensayos de unión por competición en una mezcla de reacción que contenía 100 µl de suspensión de membrana (~ 20 µg de proteína/pocillo), 50 µl de [<sup>125</sup>I]yodoproxifan (concentración final de ~ 0,15 nM) y 50 µl de compuesto de prueba. Se disolvieron los compuestos en DMSO y luego se diluyeron con DMSO al 4%; la concentración de DMSO máxima final en los ensayos de unión fue del 1%. Se realizaron incubaciones durante 1,5 horas a temperatura ambiente y se terminaron las reacciones mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio GF/C (Perkin Elmer, MA) usando un colector de células Brandel. Se empaparon previamente los filtros en polietilimimina al 0,3% durante 30 minutos y se lavaron con 500 ml de Tris HCl 50 mM enfriado con hielo, pH 7,4. Se secaron los filtros, se impregnaron con cera de centelleo Meltilex (Perkin Elmer, MA) y se contaron con un contador de centelleo Betaplate (Perkin Elmer, MA).

20 Ensayos de movilización de calcio

Se sembraron células RAGE-H3 o HT1080-mH3 en placas de 384 pocillos negras y se incubaron durante la noche a 37°C en el 5% de CO<sub>2</sub>/el 95% de atmósfera. Tras eliminar el medio, se trataron las células con tampón de Ringer con CsCl (CsCl 136 mM, KCl 5,4 mM, D-glucosa 5,5 mM, Hepes 20 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 2,1 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,2 mM) que contenía el colorante de calcio 3 (Molecular Device, CA) y probenecida (3,75 mM) durante 60 minutos, según las instrucciones del fabricante. Se diluyeron los compuestos en tampón de Ringer con CsCl que contenía albúmina de suero bovino al 0,2% y DMSO al 1,0%. Se midió la respuesta a la dosis de flujo de Ca<sup>2+</sup> estimulado por (R)- α-metilhistamina en un lector de placas por obtención de imágenes fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices, CA) y se usó la concentración de (R)- α-metilhistamina para estimular el 75% de respuesta máxima para someter a prueba el efecto inhibitor de los compuestos.

Análisis de datos

35 Se analizaron todos los datos mediante ajuste de curva de mínimos cuadrados no lineal usando el software Prism 4.0. Se derivaron K<sub>D</sub> y B<sub>máx</sub> para [<sup>125</sup>I]yodoproxifan de la ecuación  $RL = R_t L / (K_D + L)$ , en la que RL es la concentración de ligando unido a receptor en equilibrio, L es la concentración de ligando libre y R<sub>t</sub> es la concentración de receptor total (es decir, B<sub>máx</sub>). Para experimentos de unión por competición, se derivaron los valores de CI<sub>50</sub> (la concentración de compuesto que produce una inhibición del 50% de la unión específica) y los coeficientes Hill (nH) del ajuste de los datos con respecto a una ecuación logística de 4 parámetros. Se calcularon los valores de K<sub>i</sub> aparente usando la ecuación de Cheng-Prussoff de  $K_i = CI_{50} / (1 + (L/K_D))$ , en la que L es la concentración de ligando. Se ajustaron la estimulación de agonista y la inhibición de antagonista en FLIPR a curvas de respuesta a la dosis sigmoideas usando la ecuación  $Y = \text{Mínimo} + (\text{Máximo} - \text{Mínimo}) / (1 + 10^{-(\text{Log}CE_{50} - X)})$ , en la que X es el logaritmo de la concentración de los compuestos e Y es la respuesta fluorescente. Se derivaron valores de Z' [15] para evaluar la calidad de los ensayos. Las cifras son representativas de dos a tres experimentos separados realizados por triplicado o cuadruplicado.

Los resultados de este ensayo se exponen en la siguiente tabla 1.

Tabla 1  
Ejemplos seleccionados

Nombre químico	H <sub>3</sub> humano (uM)
2-Metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 1	K <sub>i</sub> <0,01
2-Metil-1-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 2	K <sub>i</sub> <0,01
2-Metil-1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol Ejemplo 3	K <sub>i</sub> <0,01
1-[4-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 4	CI <sub>50</sub> <0,1
5-Metoxi-2-metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 5	CI <sub>50</sub> <0,1

ES 2 429 940 T3

5-Metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 6	Cl <sub>50</sub> <1
5-Bromo-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 7	Cl <sub>50</sub> <1
4-Cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 8	Cl <sub>50</sub> <1
5-Metoxi-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 9	Cl <sub>50</sub> <1
5-Cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 10	Cl <sub>50</sub> <1
2,5-Dimetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 11	K <sub>i</sub> <0,1
6-Cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 12	K <sub>i</sub> <0,1
2-Metil-5-fluoro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 13	K <sub>i</sub> <0,01
1-[3-Metoxi-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-2-metil-1H-indol Ejemplo 14	Cl <sub>50</sub> <1
1-[3-Cloro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-2-metil-1H-indol Ejemplo 15	Cl <sub>50</sub> <1
2-Propil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 16	K <sub>i</sub> <0,01
5-Metoxi-2-metil-1-[4-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-inil)fenil]-1H-indol Ejemplo 17	Cl <sub>50</sub> <0,1
(5-Metoxi-1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-ilmetanona Ejemplo 18	K <sub>i</sub> <0,01
Ciclobutilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico Ejemplo 19	K <sub>i</sub> <0,01
Ciclopentilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico Ejemplo 20	K <sub>i</sub> <0,01
Ciclohexilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico Ejemplo 21	K <sub>i</sub> <0,1
Cicloheptilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico Ejemplo 22	K <sub>i</sub> <0,1
(1-{4-[3-(2R-Metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-ilmetanona Ejemplo 23	K <sub>i</sub> <0,01
2-(3-Morfolin-4-ilpropoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol Ejemplo 24	K <sub>i</sub> <0,01
(1-{4-[3-(2R-Metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-il)morfolin-4-ilmetanona Ejemplo 25	K <sub>i</sub> <0,01
Butilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico Ejemplo 26	K <sub>i</sub> <0,01
Isobutilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico Ejemplo 27	K <sub>i</sub> <0,01
Ciclohexilmetilamida del ácido 1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico Ejemplo 28	K <sub>i</sub> <0,01
Ciclohexilamida del ácido 5-metoxi-1-{4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-indol-2-carboxílico Ejemplo 29	K <sub>i</sub> <0,01
Éster etílico del ácido 1-{4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil}-1H-indol-2-carboxílico Ejemplo 30	K <sub>i</sub> <0,01



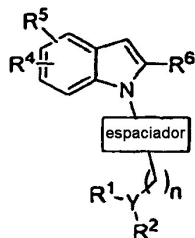
ES 2 429 940 T3

{1-[4-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}metanol Ejemplo 31	$K_i < 0,01$
2-Metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 32	$K_i < 0,01$
2-Ciclohexiloximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 33	$K_i < 0,01$
2-Isopropoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 34	$K_i < 0,01$
2-Ciclopentiloximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 35	$K_i < 0,01$
{5-Metoxi-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}metanol Ejemplo 36	$K_i < 0,01$
2-Ciclopropil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 37	$Cl_{50} < 0,1$
2-Propil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 38	$K_i < 0,01$
2-Ciclopropil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)ciclohexil]-1H-indol Ejemplo 39	$K_i < 0,01$
2-(2-Metoxietil)-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol Ejemplo 40	$K_i < 0,01$
2-{1-[4-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}etanol Ejemplo 41	$K_i < 0,01$
5-Metoxi-2-metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-1H-indol Ejemplo 42	$K_i < 0,01$
5-Fluoro-2-metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-1H-indol Ejemplo 43	$K_i < 0,01$
5-Metil-2-metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-1H-indol Ejemplo 44	$K_i < 0,01$

<sup>a)</sup> Los valores de  $Cl_{50}$  se determinaron usando FLIPR

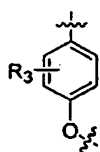
## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



5

en la que el espaciador es



A

10

Y es N y n es 2-4;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillos heterocíclico de 5-7 miembros con 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S que está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), fluoroalquilo o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados juntos son -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-NR<sup>11</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, en el que a es 2-3, que cuando se toma junto con Y forma un anillo de piperazina u homopiperazina que está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de fluoro, fluoroalquilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

R<sup>3</sup> es 0-2 grupos seleccionados de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>);

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub> y halógeno;

R<sup>6</sup> es CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-O-R<sup>9</sup>, alquilo, fluoroalquilo o SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

x es 1 - 4;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillos heterocíclico de 5-7 miembros con 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N(R<sup>10</sup>), en el que el anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

R<sup>10</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>11</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), fluoroalquilo o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros individuales del mismo,

o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5-metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

5-bromo-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

4-cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

5-metoxi-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

5-cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

6-cloro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;


5

2-ciclopropil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

2-ciclopropil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)ciclohexil]-1H-indol;

10 2-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol;

y las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros individuales de los mismos.

15 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup>-Y-R<sup>2</sup> es , R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es H; 5-metoxilo, 5-fluoro o metilo; R<sup>5</sup> es H; y R<sup>6</sup> es -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

3. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

20 2-metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

2-metil-1-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

2-metil-1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol;

25 1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

5-metoxi-2-metil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

30 2,5-dimetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

2-metil-5-fluoro-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

1-[3-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-2-metil-1H-indol;

35 1-[3-cloro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-2-metil-1H-indol;

2-propil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;

5-metoxi-2-metil-1-[4-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-inil)fenil]-1H-indol;

40

(5-metoxi-1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-ilmetanona;

ciclobutilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;

45 ciclopentilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;

ciclohexilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;

50 cicloheptilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;

1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-ilmetanona;

(1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-il)morfolin-4-ilmetanona;

55 butilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;

isobutilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;

ciclohexilmetilamida del ácido 1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;

60

ciclohexilamida del ácido 5-metoxi-1-[4-[3-(2R-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-1H-indol-2-carboxílico;

éster etílico del ácido 1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-carboxílico;

65 {1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}metanol;

- 2-metoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 5 2-ciclohexiloximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 2-isopropoximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 2-ciclopentiloximetil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 10 {5-metoxi-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}metanol;
- 2-propil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol;
- 15 2-(2-metoxietil)-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol; y
- 2-{1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-2-il}etanol.
4. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 5. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso como medicamento.
6. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que consiste en inflamación, migraña, cinetosis, dolor, enfermedad de Parkinson, epilepsia, enfermedad cardiovascular, trastornos gastrointestinales, trastornos del SNC que implican trastornos cognitivos o de atención, trastornos psiquiátricos, trastornos del sueño, obesidad, anorexia/bulimia, termorregulación y liberación de hormonas administrando una cantidad eficaz de al menos uno de dicho compuesto según la reivindicación 1 a un paciente que necesita tal tratamiento.
- 25