

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 164**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2010 E 10747364 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 2480232**

54 Título: **[4-(5-aminometil-fenil-piperidin-1-il)]1H-indol-3-il]-metanonas disustituidas**

30 Prioridad:

20.08.2009 US 235482 P
15.01.2010 FR 1050258

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

09.01.2014

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

CHOI-SLEDESKI, YONG-MI;
GARDNER, CHARLES J.;
LIANG, GUYAN;
POLI, GREGORY B.;
SHUM, PATRICK WAI-KWOK;
STOKLOSA, GREGORY T. y
ZHAO, ZHICHENG

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 437 164 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

[4-(5-aminometil-fenil-piperidin-1-il)1H-indol-3-il]-metanonas disustituidas

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a compuestos de [4-(5-aminometil-fenil-piperidin-1-il)1H-indol-3-il]-metanona disustituidos, a su preparación, a una composición farmacéutica que comprende estos compuestos, a su uso y a intermedios de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las afecciones inflamatorias mediadas por mastocitos, en particular, el asma, suponen una preocupación cada vez mayor para la salud pública. El asma a menudo se caracteriza por el desarrollo progresivo de una hiperrespuesta de la tráquea y los bronquios tanto a alérgenos inmunoespecíficos como a estímulos químicos o físicos generalizados, lo cual conduce al inicio de una inflamación crónica. Los leucocitos que contienen receptores de IgE, particularmente los mastocitos y basófilos, están presentes en el epitelio y en el tejido de músculo liso subyacente de los bronquios. Estos leucocitos inicialmente se activan por la unión de antígenos inhalados específicos a los receptores de IgE que después liberan varios mediadores químicos. Por ejemplo, la desgranulación de mastocitos conduce a la liberación
15 de proteoglicanos, peroxidasa, arilsulfatasa B, quimasa y triptasa, lo cual produce una constricción de los bronquiolos.

20 La triptasa se almacena en los gránulos secretores de los mastocitos y es la proteasa secretora de los mastocitos humanos. La triptasa se ha implicado en una diversidad de procesos biológicos, incluyendo la degradación de neuropéptidos vasodilatadores y broncodilatadores (Caughey et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 244, páginas 133-137; Franconi, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 248, páginas 947-951; y Tam, et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1990, 3, páginas 27-32) y la modulación de la sensibilidad bronquial a la histamina (Sekizawa, et al., J. Clin. Invest., 1989, 83, páginas 175-179).

25 Como resultado, los inhibidores de triptasa pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios (K Rice, P.A. Sprengler, Current Opinion en Drug Discovery and Development, 1999, 2(5), páginas 463-474) particularmente en el tratamiento de asma crónico (M.Q. Zhang, H. Timmerman, Mediators Inflamm., 1997, 112, páginas 311-317), y también puede ser útiles en el tratamiento o prevención de la rinitis alérgica (S. J. Wilson et al, Clin. Exp. Allergy, 1998, 28, páginas 220-227), enfermedad inflamatoria del intestino (S.C. Bischoff et al, Histopathology, 1996, 28, páginas 1-13), psoriasis (A. Naukkarinen et al, Arch. Dermatol. Res., 1993, 285, páginas 341-346), conjuntivitis (A.A.Irani et al, J. Allergy Clin. Immunol., 1990, 86, páginas 34-40), dermatitis atópica (A. Jarvikallio et al, Br. J. Dermatol., 1997, 136, páginas 871-877), artritis reumatoide (L.C Tetlow et al, Ann. Rheum. Dis., 1998, 54, paginas 549-555), osteoartritis (M.G. Buckley et al, J. Pathol., 1998, 186, páginas 67-74), artritis gotosa, espondilitis reumatoide, y enfermedades de la destrucción del cartílago de las articulaciones.

35 Además, se ha demostrado que la triptasa es un potente mitógeno para fibroblastos, lo que sugiere su implicación en la fibrosis pulmonar en el asma y en enfermedades pulmonares intersticiales (Ruoss et al., J. Clin. Invest., 1991, 88, páginas 493-499).

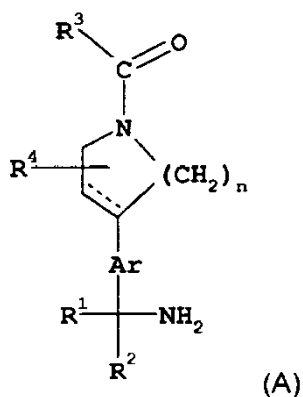
Por lo tanto, los inhibidores de triptasa pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de trastornos fibróticos (J.A. Cairns, A.F. Walls, J. Clin. Invest., 1997, 99, páginas 1313-1321), por ejemplo, fibrosis, esclerodermia, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, fibrosis miocárdica, neurofibromas y cicatrices hipertróficas.

40 Además, los inhibidores de triptasa pueden ser útiles en el tratamiento o prevención del infarto de miocardio, ictus, angina y otras consecuencias de la ruptura de placas ateroscleróticas (M. Jeziorska et al, J. Pathol., 1997, 182, páginas 115-122).

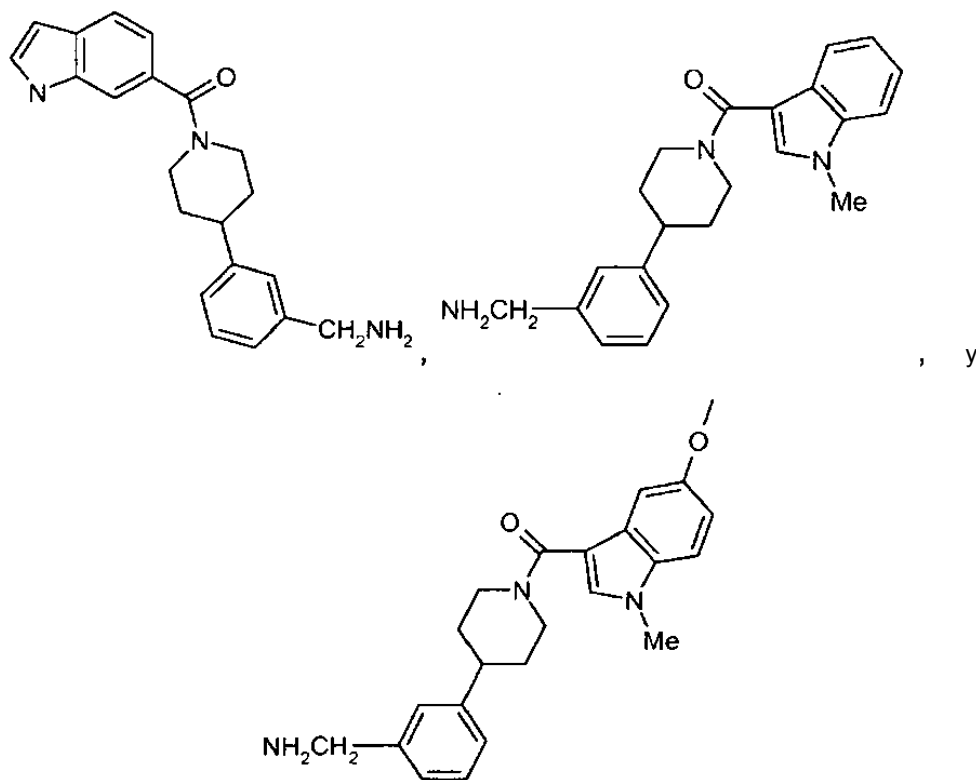
También se ha descubierto que la triptasa activa la prostomelisinasa, que a su vez activa la colagenasa, iniciándose de esta manera la destrucción del cartílago y el tejido conectivo periodontal, respectivamente.

45 Por lo tanto, los inhibidores de triptasa podrían ser útiles en el tratamiento o prevención de la artritis, enfermedad periodontal, retinopatía diabética y crecimiento tumoral (W.J. Beil et al, Exp. Hematol., (1998) 26, páginas 158-169). Además, los inhibidores de triptasa pueden ser útiles en el tratamiento de la anafilaxis (L.B. Schwarz et al, J. Clin. Invest., 1995, 96, páginas 2702-2710), esclerosis múltiple (M. Steinhoff et al, Nat. Med. (N. Y.), 2000, 6(2), páginas 151-158), úlceras pépticas e infecciones por virus sincitiales.

En la Patente de Estados Unidos 6977263 se informa sobre arilmetilaminas sustituidas, representadas por un compuesto de fórmula (A), su preparación,

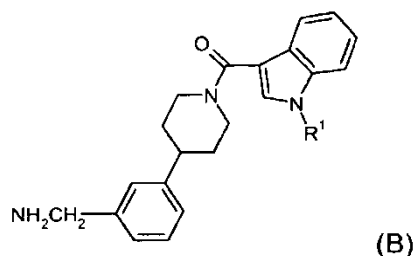


5 composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso farmacéutico en el tratamiento de patologías que pueden modularse por la inhibición de triptasa. En la Patente de Estados Unidos 6977263 se describen específicamente compuestos de las siguientes fórmulas

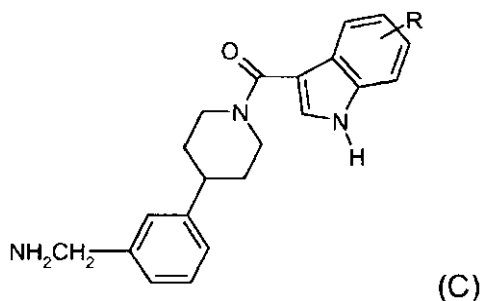


10 La Patente de Estados Unidos 6977263, sin embargo, no describe ninguna de las especies de [(aminometil-fenil)-piperidin-1-il]-[indolil]-metanona mencionadas anteriormente en las que la posición para con respecto al grupo aminometilo del resto fenilo del mismo también está sustituida con un grupo flúor. Además, la Patente de Estados Unidos 6977263 sólo describe un compuesto de [(aminometil-fenil)-piperidin-1-il]-[indolil]-metanona en el que un carbono aromático en el resto indol del mismo, distinto del que está unido al carbonilo, está sustituido; más específicamente, solamente en el que la posición 5 del indol está sustituida con metoxi.

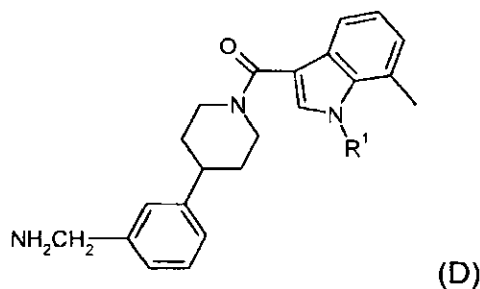
Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 2734 (2005) describe tres tipos de [(aminometil-fenil)-piperidin-1-il]-[1H-indolil-3-il]-metanonas como inhibidores de triptasa. Un tipo de los inhibidores se refiere a un compuesto de fórmula B donde ninguno de los carbonos aromáticos en el resto indol



- 5 del mismo, distinto del que está unido al carbonilo, está sustituido, mientras que el nitrógeno del indol está sustituido con R¹ como hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, propilo, isobutilo, butilo, hexilo, 2-metoxietilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilmetilo, 3-piridilo, 2-tiazol, acetilo, tiofeno-2-carbonilo, bencenosulfonilo o metanosulfonilo. El segundo tipo de los inhibidores se refiere a un compuesto de fórmula C donde el nitrógeno del indol está sustituido únicamente por hidrógeno y un solo carbono aromático



- 10 en el resto indol del mismo, distinto del que está unido al carbonilo, está sustituido con R como metilo en la posición 4, 5, 6 ó 7, o flúor en la posición 7. El tercer tipo de los inhibidores se refiere a un compuesto de fórmula D donde un solo carbono aromático en el resto indol del mismo,

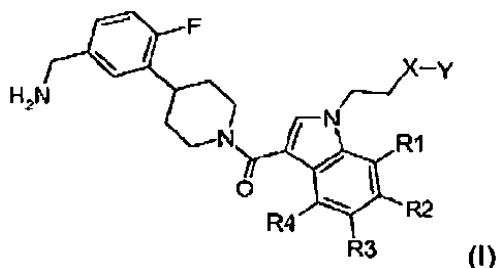


- 15 distinto del que está unido al carbonilo, está sustituido con metilo en la posición 7, y el nitrógeno del indol está sustituido con R¹ como metilo, etilo, propilo, butilo o 2-metoxietilo. Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 2734 (2005) también describe que se permite la sustitución en un carbono aromático del indol en la posición 5 ó 7 mientras que la sustitución en la posición 4 ó 6 da compuestos menos activos.

- 20 No existe ninguna descripción en la Patente de Estados Unidos 6977263 o en Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 2734 (2005) de inhibidores de triptasa que contengan indol en los que: (1) la posición para con respecto al grupo aminometilo en el resto fenilo del mismo esté también sustituida con un grupo flúor; (2) el nitrógeno del indol esté sustituido con 2-metoxietilo; o (3) dos o más carbonos aromáticos en el resto indol del mismo, distintos del que está unido al carbonilo, estén sustituidos, y que tengan propiedades farmacéuticas particularmente valiosas como un inhibidor de triptasa. Dicho compuesto debería tener utilidad fácilmente en el tratamiento de un paciente que padece
- 25 afecciones que pueden mejorarse por la administración de un inhibidor de triptasa, por ejemplo, afecciones inflamatorias mediadas por mastocitos, inflamación y enfermedades o trastornos relacionados con la degradación de neuropéptidos vasodilatadores y broncodilatadores, y tiene una menor susceptibilidad al metabolismo de amina oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención incluye el compuesto de fórmula I:



o un profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto.

- 5 En una realización particular, la presente invención incluye el compuesto de fórmula I en la que:

en la que cada uno de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se selecciona, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi, de tal forma que exactamente dos de los sustituyentes son hidrógeno;

X se elige entre el grupo que consiste en un enlace, CH_2 y O;

- 10 Y se elige entre el grupo que consiste en CH_3 y CF_3 ;

con la condición de que cuando R_1 es F, R_2 y R_3 son H, R_4 es trifluorometoxi, y X es O, Y no pueda ser CH_3 ;

o un profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

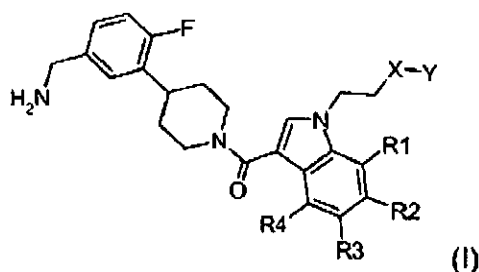
- 15 Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como un inhibidor de triptasa, que comprende introducir el compuesto en una composición que comprende un receptor del inhibidor de triptasa. Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para tratar a un paciente que padece, o es propenso a padecer, una afección fisiológica que necesita mejora con un inhibidor de triptasa, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

- 20 La presente invención también se refiere a la preparación de un compuesto de fórmula I y a intermedios útiles en ella.

Los aspectos, características y ventajas de la presente invención se entenderán mejor a partir de la siguiente descripción detallada, que se da únicamente a modo de ilustración, y no limita la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 25 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I



en la que cada uno de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se selecciona, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi, de tal forma que exactamente dos de los sustituyentes son hidrógeno;

- 30 X se elige entre el grupo que consiste en un enlace, CH_2 y O;

Y se elige entre el grupo que consiste en CH_3 y CF_3 ;

con la condición de que cuando R_1 es F, R_2 y R_3 son H, R_4 es trifluorometoxi, y X es O, Y no pueda ser CH_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

- [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-metanona;
 [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-metanona;
 5 [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-metanona;
 [4-(5-Aminometil-4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-metanona;
 [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona;
 [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-metanona;
 [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[1-butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona; ;
 10 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,7-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;
 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-cloro-4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;
 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-cloro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona;
 15 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[1-propil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona ;
 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona;
 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1H-indol-3-il]-metanona;
 20 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1H-indol-3-il]-metanona;
 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1H-indol-3-il]-metanona;
 25 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,6-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;
 [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,7-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;
 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,6-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;
 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,5-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;
 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5,6-dimetoxi-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;
 30 [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-4-trifluorometoxi-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;
 [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-fluoro-7-metil-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;

Lista de Abreviaturas

35 Tal como se han usado anteriormente y como se usa a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

NH ₄ Cl	cloruro de amonio
<i>n</i> -BuOAc	acetato de <i>n</i> -butilo
<i>sec</i> -BuLi	<i>sec</i> -butil litio
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
40 <i>t</i> -BuOH	<i>terc</i> -butanol
CuI	yoduro de cobre

ES 2 437 164 T3

	DCM	diclorometano, CH ₂ Cl ₂ o cloruro de metileno
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida HCl
5	eq	equivalente(s)
	Et	etilo
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOH	etanol
	EtOAc	acetato de etilo
10	EtOC(O)Cl	cloroformato de etilo
	HCl	ácido clorhídrico
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LC/MS	cromatografía líquida - espectrometría de masas
15	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	MS	espectroscopía de masas
	N ₂	nitrógeno
20	NaHCO ₃	bicarbonato sódico
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	NaH	hidruro de sodio
	NaOH	hidróxido sódico
	Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
25	NMR	resonancia magnética nuclear
	PdCl ₂ dppf	dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II)
	Pt/C	platino sobre carbono
	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	KOH	hidróxido potásico
30	¹ H	protón
	LC	cromatografía líquida
	Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
	Raney Ni	níquel Raney
	TA	temperatura ambiente
35	SiO ₂	sílice
	TFAA	anhídrido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

TLC	cromatografía de capa fina
TEA	trietilamina
TMS-acetileno	trimetilsilil-acetileno

Definiciones

- 5 Como se ha usado anteriormente y como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva y la reivindicaciones adjuntas, se entenderá que las siguientes expresiones, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

10 Como se usa en la presente memoria, se entiende que la expresión "compuesto de la presente invención", y expresiones equivalentes, incluye el compuesto de fórmula I, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, incluyendo la expresión el profármaco, la sal farmacéuticamente aceptable y el solvato, por ejemplo el hidrato. De forma similar, se entiende que la referencia a los intermedios, se reivindiquen o no se reivindiquen, incluye las sales y solvatos cuando lo permita el contexto. Por claridad, cuando el contexto lo permite, algunas veces ciertos casos particulares están indicados en el texto, pero estos casos son puramente ilustrativos y no pretenden excluir otros casos cuando el contexto lo permite.

- 15 Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" o "tratar" incluye la terapia profiláctica así como el tratamiento de una afección establecida.

"Paciente" significa un ser humano u otro mamífero.

"Cantidad eficaz" pretende describir una cantidad de un compuesto eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

- 20 "Profármaco" significa un compuesto que es adecuado para administrarse a un paciente sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y se puede convertir in vivo por medios metabólicos (por ejemplo por hidrólisis) en el compuesto de la presente invención. Un análisis minucioso de profármacos se proporciona en T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A. C. S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en la presente memoria como referencia.

25 "Sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal de estos ingredientes activos con un ácido que no da lugar a efectos tóxicos o secundarios indeseados. Estos ácidos son bien conocidos para los expertos en la farmacia. Lo siguiente son ejemplos no limitantes de sales adecuadas: cloruro; bromuro; yoduro; aspartato, particularmente aspartato ácido; benzoato, particularmente benzoato ácido; citrato, particularmente citrato ácido; tartrato; fosfato, particularmente fosfato ácido; fumarato, particularmente fumarato ácido; glicerofosfato; glucosa fosfato; lactato; maleato, particularmente maleato ácido; orotato; oxalato, particularmente oxalato ácido; sulfato, particularmente sulfato ácido; tricloroacetato; trifluoroacetato; besilato; tosilato y metanosulfonato. Una lista de sales farmacéuticamente aceptables aprobadas por la FDA se da en Philip L. Gould, "Salt Selection for Basic Drugs" 33 Int'l J. Pharm. 201, 202, 214-216 (1986); con información adicional en Stephen M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 66, Nº 1, enero de 1977, páginas 1-19; siendo conocidos en la técnica los métodos para fabricar dichas sales en Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), IUPAC Wiley-VCH, 2002.

Realizaciones particulares o preferidas

- 40 Además, la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I para tratar a un paciente que padece una afección fisiológica que puede mejorarse por medio de la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I. Las realizaciones particulares de afecciones fisiológicas que pueden tratarse con el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin duda no se limitan a, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, inflamación articular, artritis, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis traumática, artritis por rubeola, artritis psoriática y otras enfermedades inflamatorias de las articulaciones crónicas y asma y otras afecciones respiratorias inflamatorias. Otras realizaciones de afecciones fisiológicas que pueden tratarse por la presente invención incluyen afecciones fisiológicas tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), exacerbaciones de COPD, destrucción del cartílago de las articulaciones, conjuntivitis ocular, conjuntivitis vernal, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis, esclerodermia, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, fibrosis de miocardio, neurofibromas, cicatrices hipertróficas, diversas afecciones dermatológicas, por ejemplo, dermatitis atópica y psoriasis, infarto de miocardio, ictus, angina y otras consecuencias de la ruptura de placas ateroscleróticas, así como enfermedad periodontal, retinopatía diabética, crecimiento tumoral, anafilaxis, esclerosis múltiple, úlceras pépticas e infecciones por virus sincitiales.

En una realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para tratar a un paciente que padece asma y otras enfermedades respiratorias inflamatorias, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

5 En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para tratar a un paciente que padece COPD, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para tratar a un paciente que padece exacerbaciones de COPD, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

10 En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para tratar a un paciente que padece rinitis alérgica, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

15 En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para tratar a un paciente que padece inflamación de las articulaciones, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para tratar a un paciente que padece enfermedad inflamatoria del intestino, que comprende administrar al paciente una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto.

20 Además, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I, un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un agonista beta adrenérgico, un anticolinérgico, un corticosteroide anti-inflamatorio y un agente antiinflamatorio, y un vehículo farmacéuticamente aceptable de los mismos. En tal composición, el compuesto de fórmula I y el segundo compuesto están presentes en cantidades que proporcionan una actividad terapéuticamente eficaz, es decir, un efecto aditivo o sinérgico. Las enfermedades o trastornos inflamatorios particulares que pueden tratarse con tal composición farmacéutica incluyen, pero sin limitación, asma.

25 Además, la presente invención se refiere a un método para tratar a un paciente que padece un trastorno inflamatorio, que comprende administrar al paciente el compuesto de fórmula I y un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un agonista beta adrenérgico, un anticolinérgico, un corticosteroide antiinflamatorio y un agente antiinflamatorio. En tal método, el compuesto de fórmula I y el segundo compuesto están presentes en cantidades que proporcionan una actividad terapéuticamente eficaz, es decir, un efecto aditivo o sinérgico. En tal método de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse al paciente antes que un segundo compuesto, el segundo compuesto puede administrarse al paciente antes que el compuesto de la presente invención, o el compuesto de la presente invención y el segundo compuesto pueden administrarse conjuntamente. Más adelante se describen ejemplos particulares de agonistas adrenérgicos, anticolinérgicos, corticosteroides antiinflamatorios y agentes antiinflamatorios que tienen aplicación de acuerdo con el método.

Composiciones farmacéuticas

30 Como se ha explicado anteriormente, el compuesto de la presente invención presenta actividad farmacológica útil y, por consiguiente, puede incorporarse en una composición farmacéutica y usarse en el tratamiento de pacientes que padecen ciertos trastornos médicos. De esta manera, la presente invención proporciona, de acuerdo con un aspecto adicional, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se usa en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" preferiblemente significa que está aprobado por una agencia reguladora gubernamental, en particular el gobierno federal o un gobierno estatal, o indicado en la farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para uso en animales, y más particularmente en seres humanos. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin.

35 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos habituales usando uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, entre otros diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, tensioactivos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación sostenida, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes, y pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que comprende edulcorantes, aromatizantes, colorantes o estabilizadores para obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables. La elección del vehículo y el contenido de la sustancia activa en el vehículo se determinan, en general, de acuerdo con la solubilidad y propiedades químicas del compuesto activo, la vía concreta de administración y las disposiciones que deben observarse en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, para preparar comprimidos pueden usarse excipientes tales como lactosa, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón no modificado, celulosa microcristalina silicificada, manitol, sorbitol, xilitol, dextratos,

fructosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato dicálcico anhidro, sulfato cálcico, junto con aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, almidón pregelatinizado, almidón, polietilenglicoles, poli(óxido de etileno), polycarbofilos, gelatina y goma arábiga, y agentes disgregantes tales como croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona, almidón, celulosa microcristalina, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos junto con lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicoles, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, laurilsulfato sódico y deslizantes tales como dióxido de silicio, talco, almidón, junto con algunos agentes humectantes adecuados tales como laurilsulfato sódico, ésteres de sorbitán, ésteres de ácidos grasos o de ácido graso de polioxietileno, poloxámero, éter de polioxietileno, docusato sódico, aceite de ricino polietoxilado, y cloruro de benzalconio. Para preparar una cápsula, es ventajoso usar cargas tales como lactosa, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón no modificado, celulosa microcristalina silicificada sola o una mezcla de dos o más cargas, con y sin aglutinantes como se han descrito anteriormente junto con uno o más agentes humectantes adecuados, disgregantes, deslizantes, lubricantes, etc, como se ha indicado anteriormente. Cuando se usan suspensiones acuosas, éstas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión. También pueden usarse diluentes tales como sacarosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol y cloroformo o mezclas de los mismos. Tales vehículos farmacéuticamente aceptables también pueden ser agua estéril y aceites, incluyendo los de petróleo, de origen vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen manitol, albúmina de suero humano (HSA), almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de sílice, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada deshidratada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares.

Naturalmente, una composición farmacéutica de la presente invención contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma para la administración apropiada al paciente. Aunque la inyección intravenosa es una forma muy eficaz de administración, pueden emplearse otros modos, tales como inyección, o administración oral, nasal o parenteral, que se describen más adelante.

Métodos de tratamiento

El compuesto de fórmula I posee actividad de inhibición de la triptasa de acuerdo con ensayos descritos en la bibliografía y descritos más adelante en la presente memoria, considerándose que los resultados de los ensayos se correlacionan con la actividad farmacológica en seres humanos y otros mamíferos. De esta manera, en una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de la fórmula I o una composición que la comprende para tratar a un paciente que padece o es propenso a padecer, una afección que puede mejorar por medio de la administración de un inhibidor de triptasa. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I es útil para tratar una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, inflamación de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide y otras afecciones artríticas tales como espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis traumática, artritis por rubeola, artritis psoriática, osteoartritis u otra enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones, o enfermedades de la destrucción del cartílago de las articulaciones, conjuntivitis ocular, conjuntivitis vernal, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis, esclerodermia, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, fibrosis miocárdica, neurofibromas, cicatrices hipertroóficas, diversas afecciones dermatológicas, por ejemplo, dermatitis atópicas y psoriasis, infarto de miocardio, ictus, angina, u otras consecuencias de la ruptura de placas ateroscleróticas, así como enfermedad periodontal, retinopatía diabética, crecimiento tumoral, anafilaxis, esclerosis múltiple, úlceras pépticas o una infección producida por un virus sincitial.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de un paciente humano o animal que padece, o es propenso a padecer, afecciones que pueden mejorar por medio de la administración de un inhibidor de triptasa, por ejemplo, las afecciones descritas anteriormente en la presente memoria, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de compuesto de la invención o una composición que contiene un compuesto de la invención.

Terapia de Combinación

Como se ha explicado anteriormente, dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar en combinación con el compuesto de fórmula I, pueden emplearse otros agentes farmacéuticamente activos. Por ejemplo, en el tratamiento del asma, pueden incluirse agonistas beta-adrenérgicos tales como albuterol, terbutalina, formoterol, fenoterol o prenalina, así como anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio, corticosteroides anti-inflamatorios tales como dipropionato de beclometasona, triancinolona acetónida, flunisolida o dexametasona, y agentes anti-inflamatorios tales como cromoglicato sódico y nedocromil sódico. Por lo tanto, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un agonista beta adrenérgico, un anticolinérgico, un corticosteroide anti-inflamatorio y un agente anti-

inflamatorio; y un vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos. En la presente memoria se describen vehículo farmacéuticos particulares que tienen aplicaciones en esta composición farmacéutica.

Además, la presente invención incluye un método para tratar a un paciente que padece asma, que comprende administrar al paciente el compuesto de la presente invención y un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un agonista beta adrenérgico, un anticolinérgico, un corticosteroide anti-inflamatorio y un agente anti-inflamatorio. En tal método de combinación, el compuesto de la presente invención puede administrarse antes de la administración del segundo compuesto, el compuesto de la presente invención puede administrarse después de la administración del segundo compuesto, o el compuesto de la presente invención y el segundo compuesto puede administrarse conjuntamente.

10 Modos de Administración

De acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto, puede introducirse por vía parenteral, transmucosa, por ejemplo, oral, nasal, pulmonar o rectal, o por vía transdérmica a un paciente.

Administración Oral

15 Para el uso en la presente memoria se contemplan formas de dosificación oral sólidas, que se describen de manera general en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed.1990 (Mack Publishing Co. Easton PA 18042) en el capítulo 89, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Las formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos o grageas, obleas o gránulos. Además, puede usarse la encapsulación liposomal o en proteinoides para formular las presentes composiciones (por ejemplo, como microesferas
20 proteinoides presentadas en la Patente de Estados Unidos N° 4,925,673). Puede usarse encapsulación liposómica, y los liposomas pueden modificarse con diversos polímeros (por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 5,013,556). Marshall, K. En: Modern Pharmaceutics Editado por by G.S. Banker y C.T. Rhodes Capítulo 10, 1979, incorporado a este documento como referencia. En general, la formulación incluirá un compuesto de la presente invención e ingredientes inertes que permiten la protección frente al medio de estómago, y la liberación del material biológicamente activo, es decir, un compuesto de la presente invención, en el intestino.
25

También se contemplan específicamente formas de dosificación oral del compuesto de la presente invención. Dicho compuesto puede modificarse químicamente de forma que la administración oral sea más eficaz. Generalmente, la modificación química contemplada es la unión de al menos un resto a la propia molécula componente, donde dicho resto permite (a) la inhibición de la proteólisis; y (b) la absorción en la corriente sanguínea desde el estómago o el
30 intestino. También se desea el aumento de la estabilidad global del compuesto de la presente invención y el aumento del tiempo de circulación en el cuerpo. Los ejemplos de dichos restos incluyen: polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y poliprolina. Abuchowski y Davis, 1981, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts" en: Enzymes as Drugs, Hocenberg y Roberts, eds., Wiley-Interscience, New York, NY, pág. 367-383; Newmark, et al., 1982, J. Appl. Biochem. 4:185-189 Otros polímeros que podría usarse son poli-1,3-dioxolano y poli-1,3,6-tioxocano. Para usos farmacéuticos, como se indicado anteriormente, se prefieren restos de polietilenglicol.
35

Para el compuesto de la presente invención, la localización de liberación puede ser el estómago, el intestino delgado (el duodeno, el yeyuno o el ileo) o el intestino grueso. Un experto en la materia dispone de formulaciones que no se disolverán en el estómago, liberando el material en el duodeno o en cualquier parte del intestino. Preferiblemente, la liberación evitará los efectos perjudiciales del medio del estómago, bien por medio de la protección del compuesto de la presente invención o por medio de la liberación del compuesto más allá del medio del estómago, tal como en el intestino.
40

Para asegurar una resistencia gástrica completa, es esencial un recubrimiento impermeable a un valor de pH de al menos 5. Son ejemplos de los ingredientes inertes más comunes que se usan como recubrimientos entéricos acetato trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, acetato ftalato de polivinilo (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, acetato ftalato de celulosa (CAP), Eudragit L, Eudragit S, y goma laca. Estos recubrimientos pueden usarse como películas mixtas.
45

También se puede usar un recubrimiento o mezcla de recubrimientos en comprimidos, que no están destinados a la protección frente al estómago. Éste puede incluir recubrimientos de azúcar o recubrimientos que hacen que el comprimido sea más fácil de tragar. Las cápsulas pueden constar de una cubierta dura (tal como gelatina) para suministrar el agente terapéutico seco, es decir, en forma de polvo; en el caso de la formas líquidas, puede usarse una cubierta de gelatina blanda. El material de la cubierta de obleas podría ser almidón espeso u otro papel comestible. En el caso de las píldoras, grageas, comprimidos moldeados o triturados de comprimidos, pueden usarse técnicas de amasado en húmedo.
50

55 El agente terapéutico puede incluirse en la formulación como multiparticulados finos en forma de gránulos o bolitas con un tamaño de partículas de aproximadamente 1 mm. La formulación del material para la administración en cápsulas también podría ser como un polvo, tabletas ligeramente comprimidas o incluso como comprimidos. El agente terapéutico podría prepararse por compresión.

Pueden incluirse agentes colorantes y aromatizantes. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede formularse (tal como por medio de encapsulación en liposomas o microesferas) y después introducirse en un producto comestible, tal como una bebida refrigerada que contiene agentes colorantes y aromatizantes.

5 Se puede diluir o aumentar el volumen del agente terapéutico con un material inerte. Estos diluyentes podrían incluir carbohidratos, especialmente manitol, α -lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, dextranos modificados y almidón. También pueden usarse ciertas sales inorgánicas como cargas, incluyendo trifosfato de calcio, carbonato de magnesio y cloruro de sodio. Algunos diluyentes disponibles en el mercado son Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress y Avicell.

10 En la formulación de los agentes terapéuticos en una forma de dosificación sólida pueden incluirse disgregantes. Los materiales usados como disgregantes incluyen, pero sin limitación, almidón, incluyendo el disgregante comercial basado en almidón, Explotab. También pueden usarse almidón glicolato sódico, Amberlite, carboximetilcelulosa sódica, ultramilopectina, alginato sódico, gelatina, piel de naranja, carboximetil celulosa ácida, esponja natural y bentonita. Otra forma de los disgregantes son las resinas de intercambio catiónico insolubles. Como disgregantes y como aglutinantes puede usarse gomas en polvo y éstas pueden incluir gomas en polvo tales como agar, Karaya o tragacanto. También son útiles como disgregantes el ácido algínico y su sal de sodio.

Puede usarse aglutinantes para mantener unido el agente terapéutico para formar un comprimido duro e incluyen materiales procedentes de productos naturales tales como goma arábiga, tragacanto, almidón y gelatina. Otros incluyen metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC) y carboximetilcelulosa (CMC). En soluciones alcohólicas para granular el agente terapéutico puede usarse tanto polivinilpirrolidona (PVP) como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

20 En las formulaciones del agente terapéutico se puede incluir un agente contra la fricción para impedir la adherencia durante el proceso de formulación. Pueden usarse lubricantes como una capa entre el agente terapéutico y la pared de la matriz, y estos pueden incluir, pero sin limitación; ácido esteárico, incluyendo sus sales de calcio y de magnesio, politetrafluoroetileno (PTFE), parafina líquida, aceites vegetales y ceras. También pueden usarse lubricantes solubles tales como laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, Carbowax 4000 y 6000.

Podrían añadirse deslizantes que mejoren las propiedades de fluidez del fármaco durante la formulación y que ayuden a la redistribución durante la compresión. Los deslizantes pueden incluir almidón, talco, sílice pirogénica y silicoaluminato hidratado.

30 Para ayudar a la disolución del agente terapéutico en el medio acuoso, podría añadirse un tensioactivo como agente humectante. Los tensioactivos pueden incluir detergentes aniónicos tales como laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio y dioctilsulfonato de sodio. Se podrían usar detergentes catiónicos e incluirían cloruro de benzalconio o cloruro de bencetonio. La lista de detergentes no iónicos potenciales que podrían incluirse en la formulación como tensioactivos es lauromacrogol 400, estearato de polioxilo 40, polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado 10, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, éster de ácido graso de sacarosa, metilcelulosa y carboximetil celulosa. Estos tensioactivos podrían estar presentes en la formulación de un compuesto de la presente invención solos o como una mezcla en diferentes relaciones.

35 Son aditivos que potencialmente aumentan la absorción del compuesto de la presente invención, por ejemplo, los ácidos grasos ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico. Puede ser deseable una formulación oral de liberación controlada. El fármaco podría incorporarse en un matriz inerte que permita la liberación por mecanismos de difusión o infiltración, *por ejemplo gomas*. En la formulación también pueden incorporarse matrices de degeneración lenta. Algunos recubrimientos entéricos también tienen un efecto de liberación retardada.

Otra forma de liberación controlada de este agente terapéutico es por medio de un método basado en el sistema terapéutico Oros (Alza Corp.), es decir, el fármaco se encierra en una membrana semipermeable que permite la entrada de agua y expulsa el fármaco a través de una sola abertura pequeña debido a efectos osmóticos.

45 Para la formulación pueden usarse otros recubrimientos. Éstos incluyen una diversidad de azúcares que podrían aplicarse en una bandeja de recubrimiento. El agente terapéutico también podría proporcionarse en un comprimido recubierto con película y los materiales usados en este caso se dividen en dos grupos. Los primeros son los materiales no entéricos e incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietil celulosa, metilhidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil-metil celulosa, carboxi-metil celulosa sódica, povidona y los polietilenglicoles. El segundo grupo consta de los materiales entéricos que son comúnmente ésteres de ácido ftálico.

50 Podría usarse una mezcla de materiales para proporcionar el recubrimiento de película óptimo. El recubrimiento de película puede realizarse en un recubridor de bandeja o un lecho fluidizado o por medio de recubrimiento por comprensión.

Administración Pulmonar

55 En la presente memoria también se contempla la administración pulmonar del compuesto de la presente invención, sólo o en una composición farmacéutica. El compuesto se administra a los pulmones de un mamífero mientras se

inhala y atraviesa el revestimiento del epitelio pulmonar hasta llegar a la corriente sanguínea. Otros informes de esto incluyen Adjei et al., 1990, Pharmaceutical Research, 7:565-569; Adjei et al., 1990, International Journal of Pharmaceutics, 63:135-144 (acetato de leuprolida); Braquet et al., 1989, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 13 (supl. 5):143-146 (endotelin-1); Hubbard et al., 1989, Annals of Internal Medicine, Vol. III, pp. 206-212 (a1-antitripsina); Smith et al., 1989, J.Clin. Invest. 84:1145-1146 (a-1-proteinasa); Oswein et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, Marzo, (hormona de crecimiento humana recombinante); Debs et al., 1988, J. Immunol. 140:3482-3488 (interferón- γ y factor de necrosis tumoral alfa) y Platz et al., Patente de Estados Unidos N° 5.284.656 (factor estimulador de colonias de granulocitos). En la Patente de Estados Unidos N° 5.451.569, expedida del 19 de septiembre de 1995 a Wong et al se describe un método y composición para la administración pulmonar de fármacos para conseguir un efecto sistémico.

Para uso en la práctica de esta invención se contempla una amplia serie de dispositivos mecánicos diseñados para la administración pulmonar de productos terapéuticos, incluyendo, pero sin limitación, nebulizadores, inhaladores de dosis medidas e inhaladores de polvo, con los que estarán familiarizados los expertos en la materia.

Algunos ejemplos específicos de dispositivos disponibles en el mercado adecuados para la práctica de esta invención son el nebulizador Ultravent fabricado por Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Missouri; el nebulizador Acorn II, fabricado por Marquest Medical Products, Englewood, Colorado; el inhalador de dosis medidas Ventolin fabricado por Glaxo Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; y el inhalador de polvo Spinhaler, fabricado por Fisons Corp., Bedford, Massachusetts, por nombrar algunos. Todos estos dispositivos requieren el uso de formulaciones adecuadas para la distribución del compuesto de la presente invención. Típicamente, cada formulación es específica para el tipo de dispositivo empleado y puede implicar el uso de un material propulsor apropiado, además de los diluyentes, adyuvantes y/o vehículos habituales útiles en terapia. Además, se contempla el uso de liposomas, microcápsulas o microesferas, complejos de inclusión u otros tipos de vehículos. Un compuesto modificado químicamente de la presente invención también puede prepararse en diferentes formulaciones dependiendo del tipo de modificación química o del tipo de dispositivo empleado.

Las formulaciones adecuadas para uso con un nebulizador, en chorro o ultrasónico, típicamente comprenderán el compuesto de la presente invención disuelto en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 a 25 mg de compuesto por ml de disolución. La formulación también puede incluir un tampón y un azúcar sencillo (p.ej. para la estabilización y regulación de la presión osmótica). La formulación del nebulizador también puede contener un tensioactivo para reducir o prevenir la agregación inducida en la superficie del compuesto producida por la atomización de la disolución para formar el aerosol.

Las formulaciones para uso con un dispositivo inhalador de dosis medida generalmente comprenderán un polvo finamente dividido que contiene el compuesto de la invención suspendido en un propulsor con la ayuda de un tensioactivo. El propelente puede ser cualquier material convencional empleado para este fin, tal como un clorofluorocarburo, hidrocloreofluorocarburo, hidrofloreofluorocarburo o hidrocarburo, incluyendo triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetanol y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, o combinaciones de los mismos. Los tensioactivos adecuados incluyen trioleato de sorbitán y lecitina de soja. También puede ser útil como tensioactivo el ácido oleico.

Las formulaciones para distribuir desde un dispositivo inhalador de polvo comprenderán un polvo seco finamente dividido que contiene el compuesto de la invención, y también pueden incluir un agente para proporcionar volumen, tal como lactosa, sorbitol, sacarosa o manitol en cantidades que facilitan la dispersión del polvo desde el dispositivo, por ejemplo, de 50 a 90% en peso de la formulación. Lo más ventajoso es que el compuesto de la presente invención se prepare en forma de partículas con un tamaño medio de partículas menor de 10 μ m (o micrómetros), siendo el tamaño más preferiblemente de 0,5 a 5 μ m, para proporcionar una administración eficaz en un sitio distal del pulmón.

45 Administración Nasal

También se contempla la administración nasal de compuesto de la presente invención. La administración nasal permite el paso del compuesto a la corriente sanguínea directamente después de administrar el producto terapéutico en la nariz, sin la necesidad de la deposición del producto en el pulmón. Las formulaciones para administración nasal incluyen las que tienen dextrano o ciclodextrano.

50 Administración Transdérmica

En la técnica se conocen diversos y numerosos métodos para la administración transdérmica de un fármaco, por ejemplo, a través de un parche transdérmico, y tienen aplicaciones en la presente invención. Los parches transdérmicos se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 5.407.713, 5.352.456, 5.332.213, 5.336.168, 5.290.561, 5.254.346, 5.164.189, 5.163.899, 5.088.977, 5.087.240, 5.008.110 y 4.921.475, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Puede apreciarse fácilmente que una vía de administración transdérmica puede mejorarse mediante el uso de un potenciador de la penetración dérmica, por ejemplo, potenciadores tales como los descritos en las Patentes de

Estados Unidos N° 5.164.189, 5.008.110 y 4.879.119, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Administración Tópica

5 Para la administración tópica, pueden usarse geles (basados en agua o en alcohol), cremas o pomadas que contienen compuestos de la invención. Los compuestos de la invención también pueden incorporarse en una base de gel o matriz para aplicación en un parche, que permitiría una liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica.

Administración rectal

10 Las composiciones sólidas para administración rectal incluyen supositorios formulados de acuerdo con métodos conocidos y que contienen el compuesto de la invención.

Dosificaciones

15 El porcentaje de ingrediente activo en la composición de la invención puede variarse, siendo necesario que constituya una proporción tal que se obtenga una dosificación adecuada. Obviamente, pueden administrarse varias formas de dosificación unitaria aproximadamente al mismo tiempo. Las dosis empleada se determinará por el médico y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y el estado del paciente. En el adulto, las dosis generalmente son de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día por inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferiblemente de 0,1 a 70 y más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal al día por administración oral, y de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10, preferiblemente de 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal al día por administración intravenosa. Las dosis se determinarán en cada caso particular conforme a los factores distintivos del individuo a tratar, como edad, peso, estado general de salud y otras características que pueden influir en la eficacia del producto medicinal.

25 Además, el compuesto de acuerdo con la invención puede administrarse tan frecuentemente como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder con rapidez a una dosis mayor o menor y pueden encontrar adecuada una dosis de mantenimiento mucho más débil. En el caso de otros pacientes, puede ser necesario proporcionar tratamientos a largo plazo en la proporción de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de cada paciente en particular. Generalmente, el producto activo puede administrarse por vía oral de 1 a 4 veces al día. Por supuesto, para algunos pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis al día.

30 Naturalmente, un paciente en el que la administración del compuesto de la presente invención es un régimen terapéutico eficaz es preferiblemente un ser humano, pero puede ser cualquier animal. De esta manera, como puede apreciarse fácilmente por un experto en la materia, los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente adecuados para la administración a cualquier animal, particularmente un mamífero, e incluyendo pero sin limitación animales domésticos, tales como gatos o perros, animales de granja tales como, pero sin limitación, vacas, caballos, cabras, ovejas y cerdos, animales silvestres (tanto en estado silvestre como en un zoológico, animales de investigación tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, etc, especies aviares tales como pollos, pavos, pájaros cantores, etc, es decir, para uso veterinario.

Detalles de preparación

40 El compuesto de fórmula I puede prepararse por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por lo que se entiende métodos usados en la presente memoria o descritos en la bibliografía, por ejemplo los descritos por R.C.Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989, o como se describe en la presente memoria.

45 En las reacciones descritas en lo sucesivo, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos amino, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales conforme a la práctica convencional, véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley y Sons, 1991,

En particular, el compuesto de fórmula I puede prepararse como se muestra a lo largo de los Esquemas I-III.

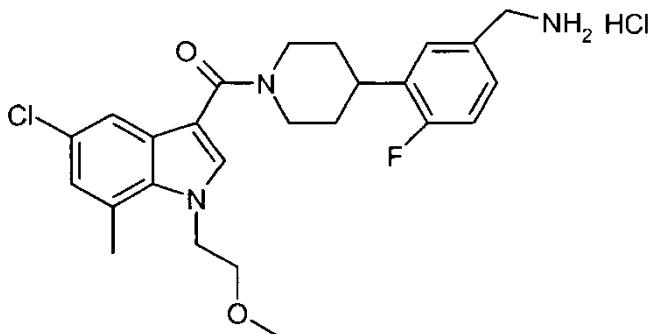
Ejemplos

50 La presente invención pueden entenderse mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes, que se proporcionan a modo ejemplar de la invención. Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar con más detalle realizaciones particulares de la invención. Sin embargo, no deben considerarse de ninguna manera limitantes del amplio alcance de la invención. Los Ejemplos de Referencia que se muestran a continuación se proporcionan para describir cómo fabricar un intermedio usado para la fabricación del compuesto de fórmula I.

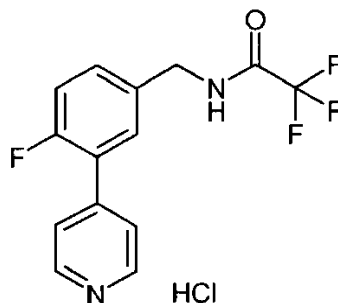
En los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), presentados más adelante, los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto al tetrametilsilano. Las abreviaturas tienen los siguientes significados: a = ancho, dd = doble doblete, s = singlete, m = multiplete.

EJEMPLO 1

- 5 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-metanona

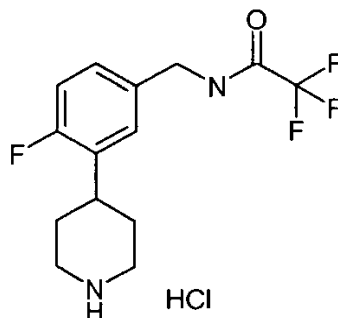


- A. Hidrocloruro de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piridin-4-il-bencil)-acetamida

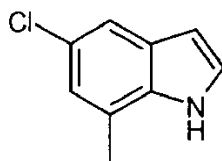


- 10 Un matraz se carga con NaHCO₃ (126 g, 1,5 mol), hidrocloruro de 3-bromo-4-fluorobencilamina (120 g, 0,5 mol), ácido piridin-4-borónico (67,6 g, 0,55 mmol), alcohol isopropílico (750 ml) y agua (375 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se desgasifica con N₂ durante 1,0 h a 10°C. A la mezcla se le añade complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (PdCl₂dppf-CH₂Cl₂, 16,4 g, 20 mmol). La temperatura de la mezcla de reacción se aumenta hasta 80°C mientras se retira por destilación parte de la misma hasta que la temperatura interna alcanza 80°C, y se agita durante 10 h. Después de que se complete la reacción (análisis por HPLC), la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se añade HCl acuoso 2 N (750 ml) y se agita durante 0,5 h. La disolución se lava con CH₂Cl₂ (750 ml y 500 ml). En la fase acuosa se carga NaOH acuoso al 50% (100 ml) para ajustar el pH a >13. Después de añadir *n*-BuOAc (2,0 l), a la capa orgánica se le añade carbón activado (50 g). Esta mezcla se filtra a través de una capa de celite (50 g). Se realiza la destilación azeotrópica. Después de añadir más cantidad de *n*-BuOAc (1,0 l), la reacción se enfría a 5°C. A la disolución se le añade lentamente acético trifluoroanhídrido (157 g, 0,6 mol) a 5°C. Después de que se complete la reacción (análisis por HPLC), la mezcla de reacción se lava con Na₂CO₃ acuoso al 10% (1,0 l). En la capa orgánica en bruto se introduce una disolución de HCl 5-6 N en isopropanol (120 ml) a 10°C. Después, se añade más cantidad de *n*-BuOAc (1,0 l) y la suspensión se deja durante una noche a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtra a 10°C y se seca en una estufa a 50°C para dar 124 g (75%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: p.f. = 220 °C. Anál. calc. para C₁₄H₁₀F₄N₂O-HCl: C, 50,24; H, 3,31; N, 8,37. Encontrado: C, 50,16; H, 3,08; N, 8,38. MS (ESI) m/z 299 (M + H). ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 8,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 8,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,56-7,20 (m, 3H), 4,51 (s, 2H).

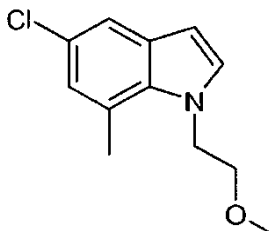
- B. Hidrocloruro de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida



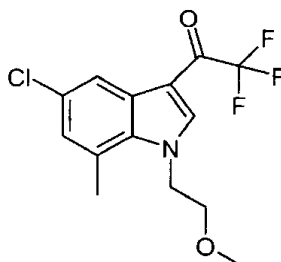
Un matraz Parr se carga con hidrocloreuro de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piridin-4-il-bencil)-acetamida (123 g, 0,37 mol) y MeOH (740 ml) a temperatura ambiente. Después, se añade Pt al 5%/C (36,9 g, al 30% p/p). El matraz de reacción se pone en un sistema de hidrogenación Parr y se carga con H₂ a 344,74-413,68 kPa (50-60 psi). La mezcla se agita durante >48 h mientras se carga H₂ hasta que la presión alcanza un estado constante (se recargó H₂ a 344,74-413,68 kPa (50-60 psi) cada 2-3 horas durante el día mientras se observaba una presión de 68,94-137,89 kPa (10-20 psi) sin ninguna recarga durante la noche). Cuando el análisis por HPLC muestra que la reacción se ha completado, la mezcla de reacción se filtra a través de una capa de celite. El filtrado se destila a 40-50°C mientras se añade *n*-BuOAc (1,25 l). Después de que se complete la destilación del MeOH, se añade más cantidad de *n*-BuOAc (1 l). La suspensión resultante se deja enfriar a ta durante una noche. La suspensión se enfría a 10°C, se filtra y se seca en una estufa a 50°C para dar 112 g (89%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: p.f. = 134 °C. Anál. calc. para C₁₄H₁₀F₄N₂O·HCl: C, 50,24; H, 3,31; N, 8,37. Encontrado: C, 50,16; H, 3,08; N, 8,38. MS (ESI) *m/z* 305,4 (M + H). ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 7,16-6,98 (m, 3 H), 4,34 (s, 2H), 3,42 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 3,14-2,99 (m, 3H), 1,98-1,81 (m, 4H).

C. 5-Cloro-7-metil-1*H*-indol

Se añade 5-cloro-7-metil-1*H*-indol-2,3-diona (1,8 g, 9,23 mmol) pura a una disolución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en éter (92 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactiva con hielo y se diluye con acetato de etilo (600 ml). La fase orgánica se recoge y se lava con NH₄Cl sat. (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con acetato de etilo al 5%/heptano da 1,27 g, (83% de rendimiento) del producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,1 (s a, H), 7,45 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,5 (d, H), 2,5 (s, 3H). LCMS *m/z*: [M+H]⁺=166

D. 5-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol

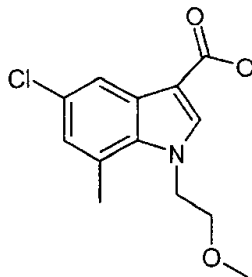
Una mezcla de KOH en polvo (2,97 g, 53 mmol) en DMSO (50 ml) se agita a ta durante 15 min. Se añade 5-cloro-7-metil-1*H*-indol (2,2 g, 13,28 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h y después se añade bromuro de 2-metoxietilo (2,49 ml, 26,5 mmol). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se reparte entre H₂O y EtOAc. La fase orgánica se recoge y se lava con agua (3 x 100 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con acetato de etilo al 20%/heptano da 2,85 g, (96% de rendimiento) del producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,4 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,6 (s, 3H). LCMS *m/z*: [M+H]⁺ = 224

E. 1-[5-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona

A una disolución de 5-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol (1,45 g, 6,5 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se le añade TFAA (0,75 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se vierte en EtOAc y la capa orgánica se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se tritura con CH₂Cl₂ para dar un sólido de color blanco (1,2 g, 58% de rendimiento). ¹H RMN

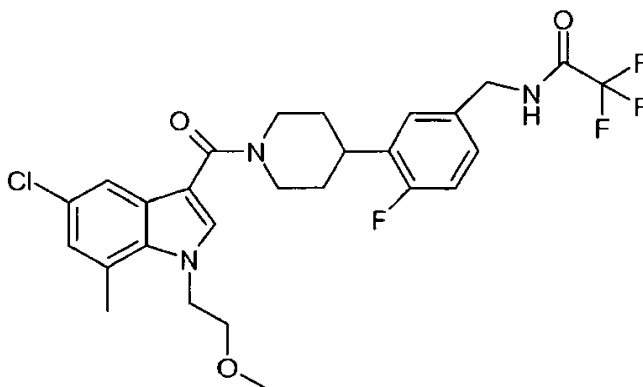
(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,45 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,2 (s, 1 H), 4,7 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,7 (s, 3H). LCMS m/z: $[M+H]^+ = 320$

F. Ácido 5-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carboxílico



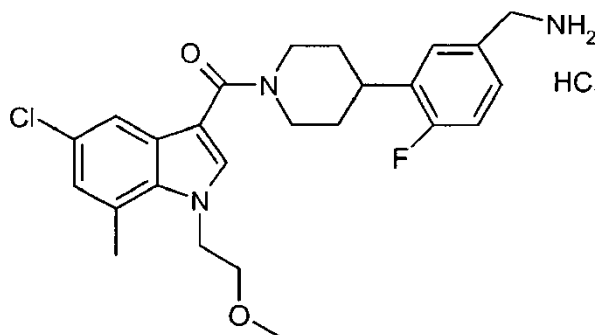
- 5 Se calientan a reflujo 1-[5-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (1,1 g, 3,43 mmol) y 25 ml de una disolución 6 M de NaOH durante 2 días. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (100 ml) y se acidifica a pH = 2 con HCl concentrado. El precipitado blanco resultante se recoge para producir el producto deseado. (0,91 g, 98% de rendimiento). ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 12,2 (bs, 1 H), 8,0 (s, 1 H), 7,8 (s, 1 H), 7,0 (s, 1 H), 4,6 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,6 (s, 3H). LCMS m/z: $[M+H]^+ = 268$

- 10 G. N-(3-{1-[5-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indolo-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida



- 15 A una suspensión de ácido 5-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carboxílico (0,608 g, 2,27 mmol), hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (Ejemplo 1B, 0,774 g, 2,27 mmol) y EDCI (0,523 g, 2,72 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 se le añade Et_3N (0,76 ml, 5,45 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vierte en EtOAc y la capa orgánica se lava con NH_4Cl sat., agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 eluyendo con acetato de etilo al 50%/heptano da 0,72 g, (57% de rendimiento) del producto deseado. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 10,0 (bs, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,7 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,6 (t, 2H), 4,4 (m, 4H), 3,65 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H). LCMS m/z: $[M+H]^+ = 554$

H. Hidrocloreto de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-metanona

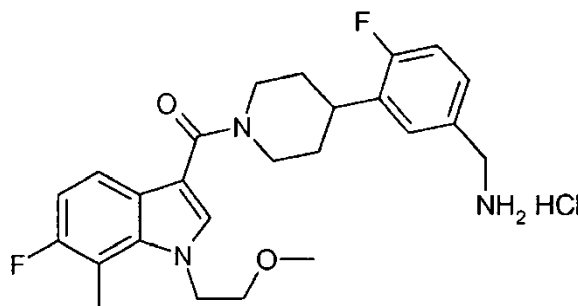


- 25 A una disolución de N-(3-{1-[5-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (0,57 g, 1,03 mmol) en 40 ml de MeOH y 20 ml de H_2O se le añade K_2CO_3 (1,42 g, 10,3 mmol).

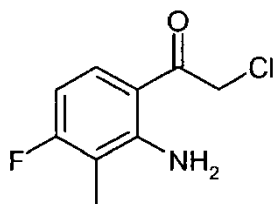
La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío para retirar la mayor parte del metanol. El residuo se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se recoge en 20 ml de éter y se añade gota a gota HCl 2,0 N/Et₂O (5,0 ml, 10,0 mmol). Se forma un precipitado sólido y la disolución etérea se retira por decantación. El sólido se lava con más cantidad de Et₂O y después, se aísla por filtración para dar 0,325 g (64% de rendimiento) del producto deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,4 (s a, 2H), 7,75 (s, H), 7,6 (d, 2H), 7,4 (m, H), 7,2 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,6 (m, 3H), 4,4 (m, 4H), 4,0 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 458

Ejemplo 2

- 10 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-metanona

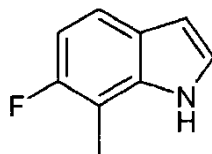


- A. 1-(2-Amino-4-fluoro-3-metil-fenil)-2-cloro-etanona



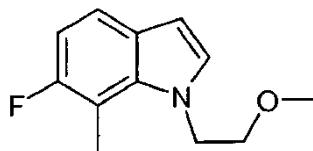
- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento de Glennon, R. A. et al. J. Med. Chem. 1980, 23, 1222-1226 con 3-fluoro-2-metilfenilamina como material de partida. ¹H RMN (CD₃CN) δ 7,65-7,60 (m, H), 6,84 (s a, 2H), 6,44-6,38 (m, H), 4,77 (s, 2H), 2,02 (m, 3H).

- B. 6-Fluoro-7-metil-1*H*-indol



- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento de Glennon, R. A. et al. J. Med. Chem. 1980, 23, 1222-1226 usando 1-(2-amino-4-fluoro-3-metil-fenil)-2-cloro-etanona como material de partida. ¹H RMN (CD₃CN) δ 9,32 (s a, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 6,46-6,44 (m, 1H), 2,38 (s, 3H).

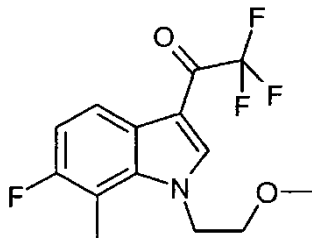
- C. 6-Fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol



- 25 A una disolución de 6-fluoro-7-metil-1*H*-indol (1,9 g, 12,8 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilacetamida a ta se le añade después hidruro sódico (369 mg, 14,61 mmol). La mezcla resultante se agita durante 30 minutos a TA. Se añade 2-bromoetilmetil éter (2,4 ml, 25,54 mmol) y la mezcla resultante se agita a ta durante una noche. La mezcla se diluye con 100 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera y después se separa y se seca (MgSO₄). La fase orgánica se concentra al vacío y el residuo en bruto se somete a cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (eluyendo
- 30

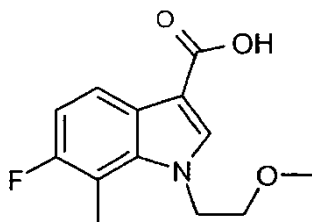
con heptano:EtOAc = 95:5) para producir 2,2 g (83%) del compuesto del título. $^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) δ 7,37-7,32 (m, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,87-6,80 (m, 1 H), 6,40 (d, H), 4,46 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,87 (d, 3H).

D. 2,2,2-Trifluoro-1-[6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-etanona



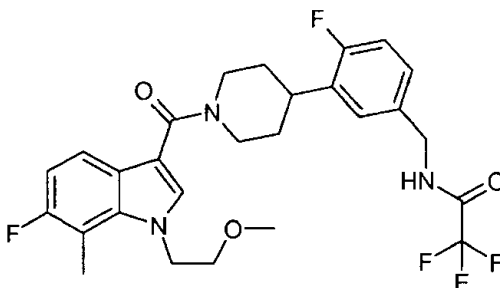
- 5 A una disolución de 6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol (2,20 g, 10,62 mmol) en *N,N*-dimetilformamida a 0°C se le añade anhídrido trifluoroacético (1,8 ml, 12,94 mmol). La mezcla resultante se agita a 0°C hasta que se completa. La mezcla se diluye con 100 ml de agua y la fase acuosa se extrae con 50 ml de acetato de etilo (x 3). La fase orgánica se lava con salmuera y después se separa y se seca (MgSO_4). La fase orgánica se concentra al vacío y el residuo en bruto se somete a cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (eluyendo con heptano:EtOAc = 95:5) para producir 2,95 g (92%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. $^1\text{H RMN}$ (CD_3CN) δ 8,15-8,10 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 4,61 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,58 (m, 3H).

E. Ácido 6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carboxílico



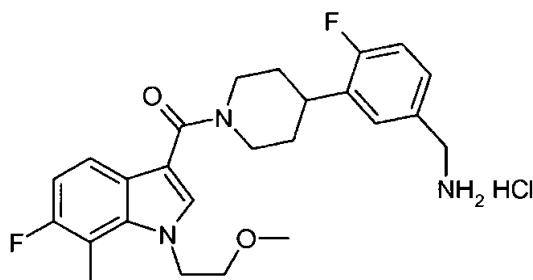
- 15 Una disolución de 2,2,2-trifluoro-1-[6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-etanona (2,77 g, 9,13 mmol) en una disolución de hidróxido sódico 6,25 N (35 ml, 219 mmol) se calienta a reflujo (~150°C) hasta que se completa. La mezcla se enfría a ta y después a 0°C. La mezcla se acidifica con una disolución de HCl 6 N para alcanzar un pH de ~2-3. La suspensión se filtra y la torta se aclara con agua (2 x 15 ml). El sólido se congela de forma ultrarrápida y se liofiliza para producir 2,17 g (95%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6): δ 12,06 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,02 (t, H), 4,58 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,56 (m, 3H).

F. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-encil)-acetamida



- 25 A una disolución de ácido 6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carboxílico (626 mg, 2,49 mmol) en diclorometano (40 ml) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añaden hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (601 mg, 3,13 mmol), 1-hidroxi-benzotriazol (369 mg, 2,73 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,86 mmol). La mezcla resultante se agita durante 20 minutos a ta. Se añade hidrocloreuro de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-fenil)-acetamida [Ejemplo 1B] (936 mg, 2,75 mmol) y se calienta a 40°C durante 4 horas y a ta durante una noche. La mezcla se vierte en agua y la capa orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas se lavan con salmuera y después se separan y se secan (MgSO_4). La fase orgánica se concentra al vacío y el residuo en bruto se somete a cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (eluyendo con heptano:EtOAc = 15:85) para producir 1,31 g (98%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso. $^1\text{H RMN}$ (CD_3CN): δ 8,01 (s a, 1H), 7,57-7,52 (m, 1 H), 7,41 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 4,54-4,38 (m, 6H), 3,68 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,12-3,01 (m, 3H), 2,57 (m, 3H), 1,87-1,62 (m, 4H).

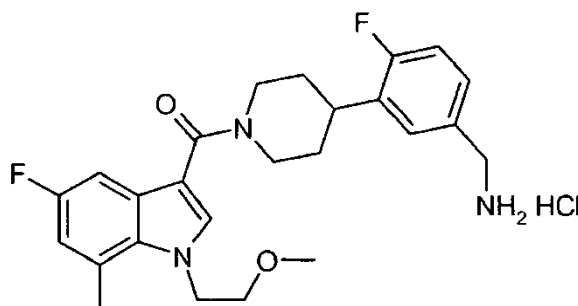
G. Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-metanona



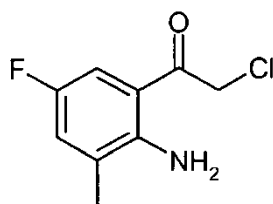
5 A una disolución de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida (1,31 g, 2,44 mmol) en metanol:agua (11:5) se le añade carbonato potásico (3,38 g, 24,49 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante una noche. El disolvente se retira al vacío y el residuo acuoso se reparte entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Todos los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío para producir un aceite viscoso. A este último aceite se le añade HCl en dioxano (10 ml, 40,0 mmol) y se agita durante 20 minutos. La mezcla se seca al vacío y el residuo se tritura con éter durante una noche. La suspensión se filtra y la torta se aclara dos veces con éter. El sólido se seca al vacío para producir 758 mg (65%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,29 (s a, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,43 (d a, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,16-3,06 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,82-1,60 (m, 4H).

15 Ejemplo 3

Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-metanona

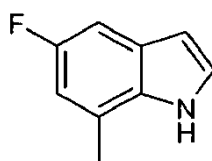


A. 1-(2-Amino-5-fluoro-3-metil-fenil)-2-cloro-etanona



20 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2A usando 4-fluoro-2-metil-fenilamina como material de partida. ¹H RMN (CD₃CN): δ 7,32-7,28 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1 H), 6,51 (bs, 2H), 4,78 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

B. 5-Fluoro-7-metil-1*H*-indol

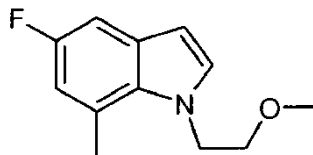


25

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2B usando 1-(2-amino-5-fluoro-3-metil-fenil)-2-cloro-etanona como material de partida. ^1H RMN (CD_3CN): δ 9,32 (bs, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 7,12-7,08 (m, 1 H), 6,78-6,74 (m, 1 H), 6,46-6,44 (m, 1 H), 2,47 (s, 3H).

C. 5-Fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol

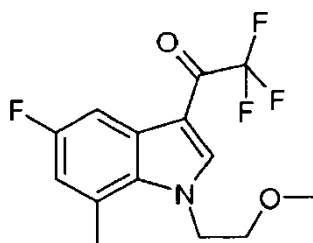
5



El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1D usando 5-fluoro-7-metil-1*H*-indol como material de partida. ^1H RMN (CD_3CN): δ 7,18 (d, 1 H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,72-6,69 (m, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 4,47 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,66 (d, 3H).

D. 2,2,2-Trifluoro-1-[5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-etanona

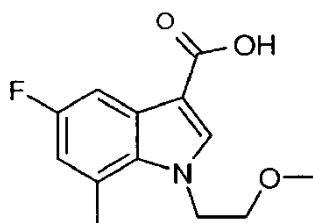
10



El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2D usando 5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol como material de partida. ^1H RMN (CD_3CN): δ 8,16 (m, 1 H), 7,86-7,82 (m, 1 H), 6,96-6,92 (m, 1 H), 4,60 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,69 (m, 3H).

E. Ácido 5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

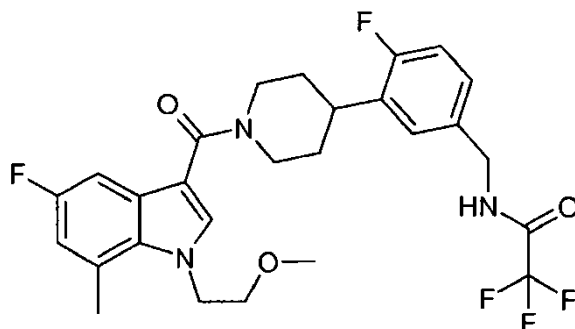
15



El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2E usando 2,2,2-trifluoro-1-[5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-etanona como material de partida. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,08 (bs, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,58-7,55 (m, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 4,56 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

F. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida

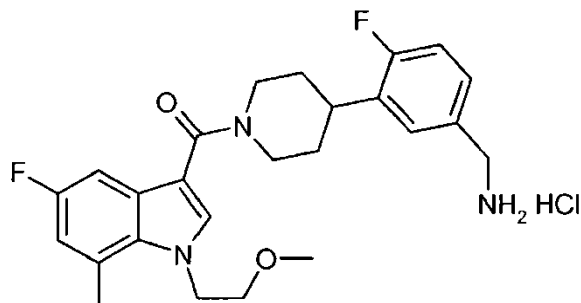
20



El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2F usando ácido 5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carboxílico e hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida como materiales de partida. ^1H RMN (CD_3CN): δ 8,17 (bs, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, H), 7,06-

7,00 (m, 1 H), 6,79-6,75 (m, 1 H), 4,53-4,49 (m, 4H), 4,37 (d, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,19-3,01 (m, 3H), 2,66 (m, 3H), 1,84-1,61 (m, 4H).

G. Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-metanona



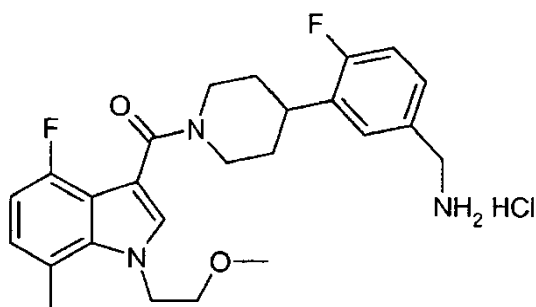
5

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2G usando 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida como material de partida. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,28 (s a, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,42 (d a, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,16-3,07 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,82-1,64 (m, 4H).

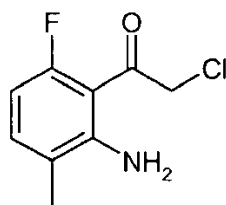
10

Ejemplo 4

Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-metanona

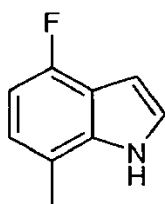


15 A. 1-(2-Amino-6-fluoro-3-metil-fenil)-2-cloro-etanona



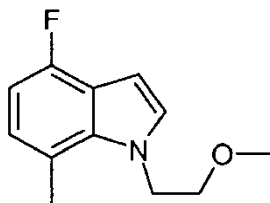
El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2A usando 5-fluoro-2-metil-fenilamina como material de partida. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,15-7,10 (m, 1H), 6,49 (s a, 2H), 6,30 (dd, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

B. 4-Fluoro-7-metil-1*H*-indol

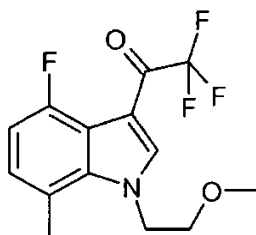


20

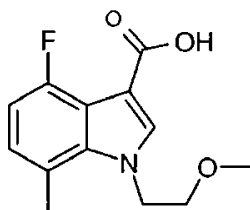
El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2B usando 1-(2-amino-6-fluoro-3-metil-fenil)-2-cloro-etanona como material de partida. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,12 (bs, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 6,90-6,86 (m, 1 H), 6,73-6,67 (m, 1 H), 6,65-6,63 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

C. 4-Fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol

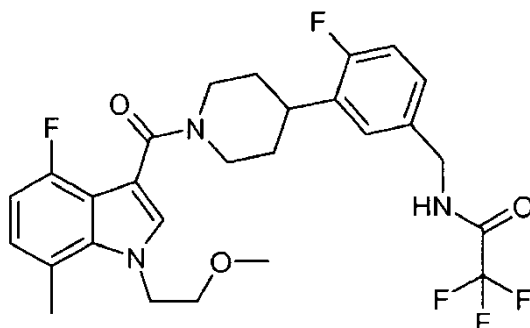
5 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2C usando 4-fluoro-7-metil-1*H*-indol como material de partida. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,02 (d, 1 H), 6,80-6,76 (m, 1 H), 6,66-6,60 (m, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 4,48 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,63 (d, 3H).

D. 2,2,2-Trifluoro-1-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-etanona

10 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2D usando 4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol como material de partida. ¹H RMN (CD₃CN): δ 8,14 (m, 1 H), 7,10-7,05 (m, 1 H), 6,93-6,86 (m, 1 H), 4,63 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,66 (m, 3H).

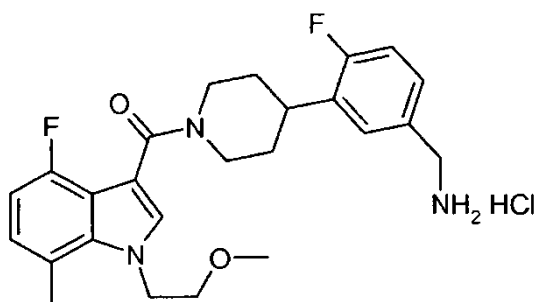
E. Ácido 4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

15 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2E usando 2,2,2-trifluoro-1-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-etanona como material de partida. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 11,89 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

F. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida

20 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2F usando ácido 4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carboxílico e hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida como materiales de partida. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,31 (s, 1 H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 1 H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,75-6,68 (m, 1 H), 4,53-4,46 (m, 4H), 3,70 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,1-3,02 (m, 4H), 2,66 (m, 3H), 1,74 (bs, 5H).

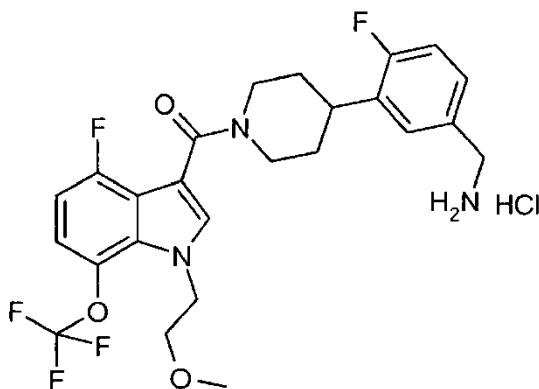
G. Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-metanona



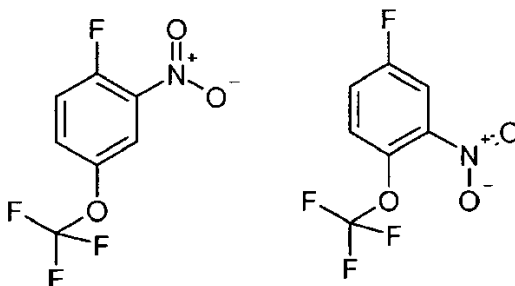
- 5 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2G usando 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida como material de partida. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,33 (s a, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 2H), 6,79-6,72 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,00 (dd, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,16-2,99 (m, 3H), 2,64 (s, 3), 1,73-1,60 (m, 4H).

Ejemplo 5

- 10 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il]-metanona

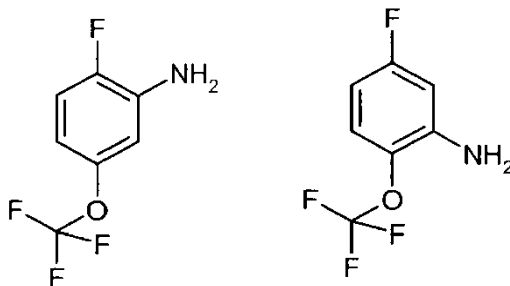


A. 1-Fluoro-2-nitro-4-trifluorometoxi-benceno y 4-Fluoro-2-nitro-1-trifluorometoxi-benceno



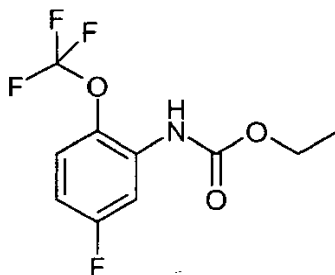
- 15 A una mezcla de 1-fluoro-4-trifluorometoxi-benceno (31,57 g, 0,18 mol) en H₂SO₄ conc. (100 ml) a 0°C se le añade gota a gota HNO₃ conc. (30 ml) durante un periodo de 10 min. Después de agitar la mezcla a 0°C durante 1 h, se vierte en hielo. La mezcla se extrae con EtOAc. El extracto orgánico se lava con H₂O (3 x) y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío para producir 38 g (96%) del producto en forma de una mezcla de 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometoxi-benceno y 4-fluoro-2-nitro-1-trifluorometoxi-benceno (~30/70, basándose en ¹⁹F RMN). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,00-7,90 y 7,80-7,65 (m, 1H), 7,60-7,25 (m, 2H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,59 y -58,11 (s, 3F), -109,07 y -117,90 (t, *J* = 6,2 y d, *J* = 6,2, 1F).
- 20

B. 2-Fluoro-5-trifluorometoxi-fenilamina y 5-fluoro-2-trifluorometoxi-fenilamina



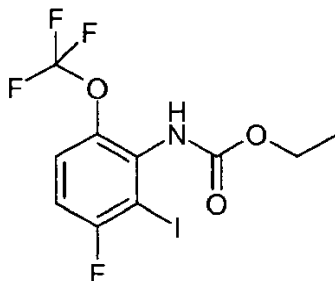
Una mezcla de 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometoxi-benceno, 4-fluoro-2-nitro-1-trifluorometoxi-benceno y Ni Raney (2800) en MeOH (250 ml) se hidrogena 275,79 kPa (40 psi) durante 5 h (o hasta que no se consume más H₂). El catalizador se retira por filtración y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se disuelve de nuevo en CH₂Cl₂, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío para producir 27,4 g del producto (líquido de color pardo oscuro) en forma de una mezcla de 2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenilamina y 5-fluoro-2-trifluorometoxi-fenilamina (~30/70, basándose en ¹⁹F RMN). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,15-6,90 (m, 1H), 6,70-6,30 (m, 2H), 3,60-4,25 (m a, 1H); RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -57,77 y -57,86 (s, 3F), -113,83 y -137,09 (1H); MS 196 (M+1, 100%).

10 C. Éster etílico del ácido (5-fluoro-2-trifluorometoxi-fenil)-carbámico



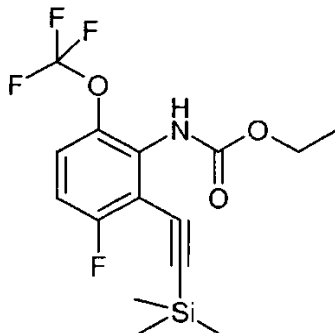
A una disolución de 2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenilamina y 5-fluoro-2-trifluorometoxi-fenilamina (27,4 g, 0,14 mol) y piridina (15,3 ml) en THF (200 ml) se le añade gota a gota cloroformiato de etilo (16,1 ml, 0,19 mol) durante un periodo de 3 min. Se añade más cantidad de piridina y cloroformiato (~1,8 equiv.) hasta que desaparece todo el material de partida. La mezcla de reacción se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con HCl (1 M), H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 70/30) como eluyente para producir 22,66 g (60%) del producto en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,10-7,95 (m, 1 H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,93 (s a, 1H), 6,80-6,65 (m, 1 H), 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -58,53 (s, 3F), -112,08 (s, 1F); MS 309 (M+CH₃CN+1, 100%), 268 (M+1).

D. Éster etílico del ácido de (3-fluoro-2-yodo-6-trifluorometoxi-fenil)-carbámico

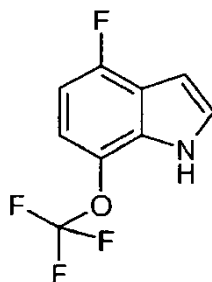


A una disolución de éster etílico del ácido (5-fluoro-2-trifluorometoxi-fenil)-carbámico (1,0 g, 3,74 mmol) en THF (20 ml) a -78°C se le añade gota a gota sec-BuLi (6,4 ml, 1,4 M en ciclohexano, 8,98 mol) durante un periodo de 10 min. Después de 1 h, se añade gota a gota una disolución de I₂ (1,3 g, 5,23 mmol) en THF (7 ml) durante un periodo de 5 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactiva con NH₄Cl sat. y se retira el baño de refrigeración. La mezcla se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 70/30) como eluyente para producir 1,23 g (83%) del producto en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,35-7,25 (m, 1 H), 7,15-7,00 (m, 1H), 6,19 (s a, 1H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,54 (s, 3F), -89,14 (t, J = 6,2 Hz, 1F); MS 435 (M+CH₃CN+1, 100%), 394 (M+1).

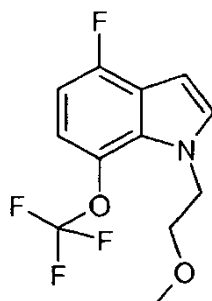
E. Éster etílico del ácido (3-fluoro-6-trifluorometoxi-2-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbámico



Una mezcla de éster etílico del ácido (3-fluoro-2-yodo-6-trifluorometoxi-fenil)-carbámico (480 mg, 1,22 mmol), TMS-acetileno (229 μ l, 1,59 mol), TEA (256 μ l, 1,83 mmol), CuI (12 mg, 5% en moles) y cloruro de bistrifenilfosfina paladio (II) (43 mg, 5% en moles) se agita en THF desgasificado (10 ml) a ta durante 1 h. Se añade más TMS-acetileno para completar la reacción. La mezcla se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 80/20) como eluyente para producir 380 mg (87%) del producto en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,30-7,15 (m, 1 H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,33 (s a, 1H), 4,24 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,27 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,54 (s, 3F), -108,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 1F); MS 364 (M+1, 100%).

F. 4-Fluoro-7-trifluorometoxi-1*H*-indol

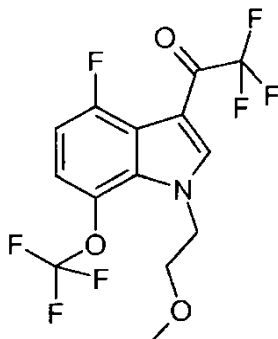
Una mezcla de éster etílico del ácido (3-fluoro-6-trifluorometoxi-2-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbámico (390 mg, 1,07 mmol) y KOH (600 mg, 10,7 mmol) en *t*-BuOH (10 ml) se calienta a 80°C durante 6 h. El disolvente se retira al vacío y el residuo se reparte entre H₂O y Et₂O. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 80/20) como eluyente para producir 176 mg (75%) del producto en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,46 (s a, 1H), 7,30-7,15 (m, 1 H), 7,10-6,95 (m, 1H), 6,85-6,55 (m, 2H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,75 (s, 3F), -122,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1F).

G. 4-Fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol

Una mezcla de KOH en polvo (200 mg, 3,56 mmol) en DMSO (5 ml) se agita a ta durante 10 min. Después, se añade una disolución de 4-fluoro-7-trifluorometoxi-1*H*-indol (170 mg, 0,78 mmol) en DMSO (5 ml). Después de 30 min, se añade bromuro de 2-metoxietilo (147 ml, 1,56 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a ta durante 4 h, se reparte entre H₂O y Et₂O. Las dos capas se separan y la capa acuosa se extrae una vez con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O (2 x) y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 50/50) como eluyente para producir 128 mg (59%) del producto en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,14

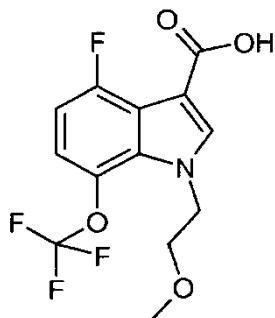
(d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,05-6,90 (m, 1 H), 6,69 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,45 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -56,08 (s, 3F), -123,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 1F). MS 278 (M+1, 100%).

H. 2,2,2-Trifluoro-1-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il]-etanona



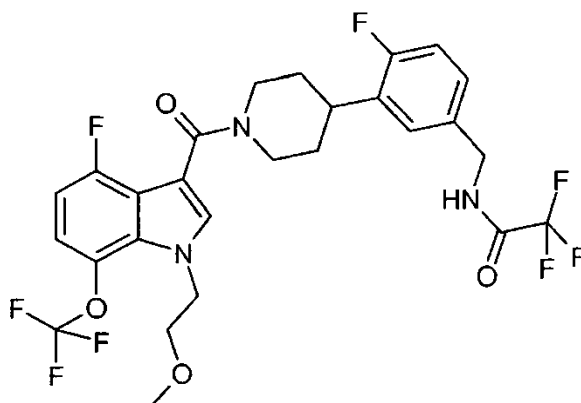
- 5 A una mezcla de 4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol (128 mg, 0,46 mmol) en DMF (5 ml) se le añade TFAA (77 μl , 0,55 mmol). Esta mezcla se agita a ta durante 2 h. Se añade más TFAA (231 μl , 1,65 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante una noche. La mezcla se reparte entre H_2O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 95/5 a 70/30) como eluyente para producir
- 10 120 mg (69%) del producto en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 1 H), 6,98 (t, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,55 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -56,79 (s, 3F), -71,35 (s, 3F), -108,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 1F); MS 374 (M+1, 100%).

1. Ácido 4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico



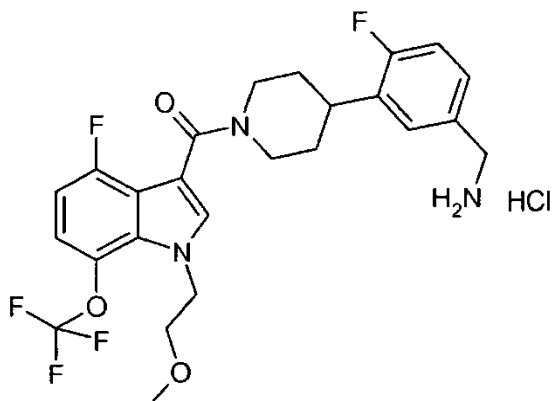
- 15 Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il]-etanona (120 mg, 0,32 mmol) en MeOH (5 ml) y NaOH (5 M, 10 ml) se calienta a 80°C durante 1 h. Esta mezcla se concentra al vacío para retirar el metanol. El residuo se diluye con H_2O y después se acidifica a pH 2 con HCl (3 M). La mezcla acidificada se extrae con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con H_2O y salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran al vacío para producir 79 mg (76%) del producto en forma de un polvo de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,97 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 1 H), 6,90 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -56,74 (s, 3F), -113,47 (s, 1F); MS 363 (M+ CH_3CN +1), 322 (M+1, 100%).

J. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida



Una mezcla de ácido 4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico (79 mg, 0,24 mmol), Et₃N (74 l, 0,52 mmol), hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (100 mg, 0,29 mmol) y EDCI (60 mg, 0,31 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agita a ta durante 5 h. La mezcla se reparte entre H₂O y CH₂Cl₂. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 50/50 a 0/100) como eluyente para producir 127 mg (87%) del producto en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,40 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,10-6,95 (m, 2H), 6,79 (t, *J* = 0,6, 1 H), 6,69 (s a, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,55-4,35 (m, 4H), 3,95 (s a, 1 H), 3,72 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25-2,70 (m, 3H), 1,95-1,60 (m, 4H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -56,81 (s, 3F), -75,33 (s, 3F), -119,00 (s, 1F), -121,37 (d, *J* = 9,3 Hz, 1F); MS 608 (M+1, 100%).

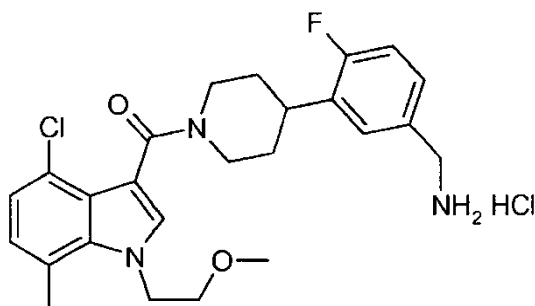
- 10 K. Hidrocloreto de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il]-metanona



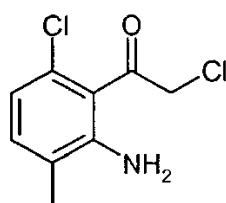
- 15 A una mezcla de 2,2,2-Trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida (120 mg, 0,2 mmol) en MeOH (20 ml) se le añade K₂CO₃ acuoso (200 mg, 1,6 mmol, disuelto en 4 ml de H₂O). La mezcla se agita a ta durante una noche. El análisis por LC/MS indica que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se concentra al vacío para retirar la mayor parte del metanol. El residuo se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en Et₂O y se añade HCl en Et₂O (1,0 M, 1 ml). La suspensión resultante se concentra al vacío y después se seca al vacío durante 5 h para producir 85 mg (83%) del producto en forma de un sólido de color beige. ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,75-7,50 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,30-7,10 (m, 3H), 6,95-6,85 (m, 1H), 4,54 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,40-3,85 (m, 6H), 3,72 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,60-2,90 (m, 2H), 2,15-1,55(m, 6H); ¹⁹F RMN (CD₃OD) δ -58,47 (s, 3F), -119,72 (s, 1F), -123,00 (d, *J* = 5,9 Hz, 1F); MS 512 (M+1, 100%).

Ejemplo 6

- 25 Hidrocloreto de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-metanona

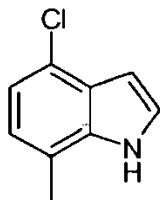


A. 1-(2-Amino-6-cloro-3-metil-fenil)-2-cloro-etanona



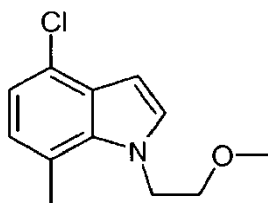
El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2A usando 5-cloro-2-metilfenilamina como material de partida. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,05 (d, 1H), 6,69 (d, 2H), 4,89 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

B. 4-Cloro-7-metil-1H-indol



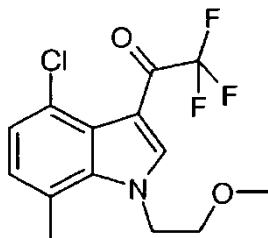
- 5 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2B usando 1-(2-amino-6-cloro-3-metil-fenil)-2-cloro-etanona como material de partida. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,15 (s a, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 2,47 (s, 3H).

C. 4-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol



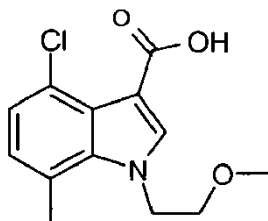
- 10 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2C usando 4-cloro-7-metil-1H-indol como material de partida. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,12 (d, 1 H), 7,00-6,97 (m, 1 H), 6,84-6,82 (m, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 4,51 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,67 (d, 3H).

D. 2,2,2-Trifluoro-1-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-etanona



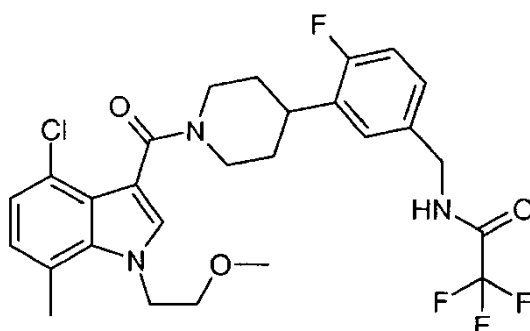
- 15 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2D usando 4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol como material de partida. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,96 (m, 1H), 7,22,-7,19 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,68 (m, 3H).

E. Ácido 4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-carboxílico



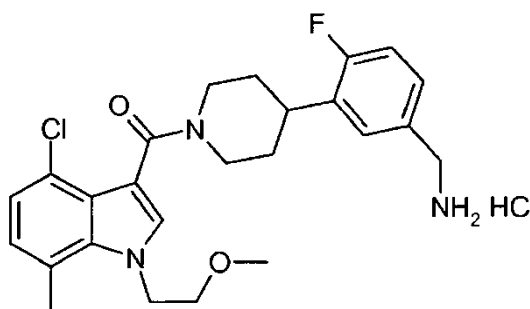
- 20 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2E usando 2,2,2-trifluoro-1-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-etanona como material de partida. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 11,95 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,66 (m, 3H).

F. *N*-(3-{1-[4-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



5 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2F usando ácido 4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carboxílico y hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-fenil)-acetamida como material de partida. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,16-7,09 (m, 3H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 1H), 5,00 (s a, 2H), 4,52-4,49 (m, 2H), 4,46-4,42 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,19-3,06 (m, 3H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,68 (m, 3H), 1,91-1,63 (m, 4H).

10 G. Hidrocloreto de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-il]-metanona

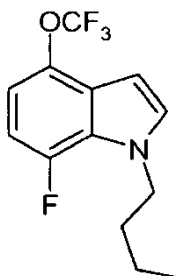


15 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2G usando *N*-(3-{1-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida como material de partida. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,38 (s a, 3 H), 7,51 (s a, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,18 (s a, H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,10 (s a, 2H), 2,86 (s a, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,81-1,62 (m, 4H).

Ejemplo 7

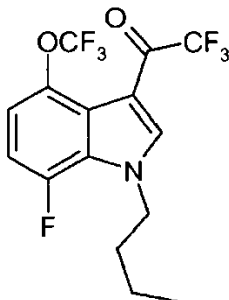
Hidrocloreto de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-(1-butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il)-metanona .

20 A. 1-Butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol



25 El producto del título (0,780 g, 98%) se obtiene de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1D con la excepción de que se usa 7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol (0,636 g, 2,9 mmol) como material de partida y bromuro de *n*-butilo como agente alquilante. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,27 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,94 (t, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,69 (s, 3F), -136,80 (s, 1H).

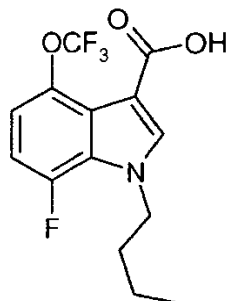
B: 1-(1-Butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona.



El producto del título (0,932 g, 93%) se obtiene de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1E con la excepción de que se usa 1-butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol (0,780 g, 2,83 mmol) como material de partida.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,94 (t, 3H); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -57,90 (s, 3F), -71,10 (s, 3H), -134,86 (d, J = 12,9 Hz, 1H).

C: Ácido 1-butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico.



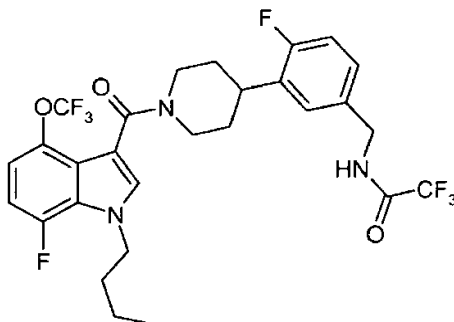
Una mezcla de 1-(1-butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (23,4 g, 62,6 mmol) en MeOH (100 mL) y 5 M NaOH (100 mL) se calienta a 80 °C toda la noche. El análisis por LC/MS indica que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se enfría a ta y después se concentra al vacío para retirar la mayor parte del MeOH. El residuo se disuelve en H_2O y después se lava una vez con Et_2O . La capa acuosa se acidifica lentamente con HCl concentrado a un valor de pH de ~2. La suspensión acidificada se extrae con Et_2O y el extracto orgánico se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El residuo se suspende en DCM/heptano (10/90). El polvo de color blanco de ácido 1-butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico (19,4 g, 96%) de la suspensión se recoge por filtración mediante succión y secado por aire. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,02 (s, 1H), 7,15-7,05 (m, 1 H), 7,00-6,90 (m, 1H), 4,49 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -57,74 (s, 3F), -135,65 (d, J = 11,3 Hz, 1F). MS 361 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+1$), 320 ($\text{M}+1$, 100%).

10

15

D: *N*-{3-[1-(1-Butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indolo-3-carbonil)-piperidin-4-il]-4-fluoro-bencil}-2,2,2-trifluoroacetamida.

20

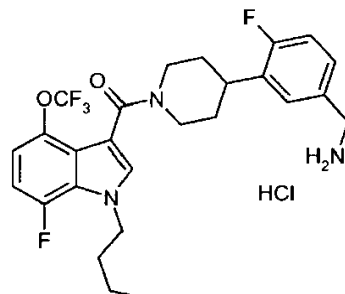


Una mezcla de ácido 1-butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico (19,1 g, 59,6 mmol), Et_3N (24,8 ml, 177,9 mmol), hidrocloreuro de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (26,4 g, 77,5 mmol) y EDCI (17,1 g, 89,3 mmol) en CH_2Cl_2 se agita a ta durante una noche. Los análisis por TLC y LC/MS indican que la reacción se ha completado. La mezcla se reparte entre H_2O y CH_2Cl_2 . Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/ EtOAc (de 40/60 a 0/100) como eluyente para dar el compuesto del título (36 g, 99%) en forma de una espuma de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,37 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,10-6,85 (m, 4H), 4,95 (s a, 1H), 4,60-4,35 (m, 4H), 3,90 (s a, 1 H), 3,73 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25-2,70 (m, 3H), 2,05-

25

1,50(m, 4H); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -57,54 (s, 3F), -75,39 (s, 3F), -119,31 (s, 1F), -134,96 (d, J = 11,3 Hz, 1F); MS 608 (M+1, 100%).

E: Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-(1-butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il)-metanona .



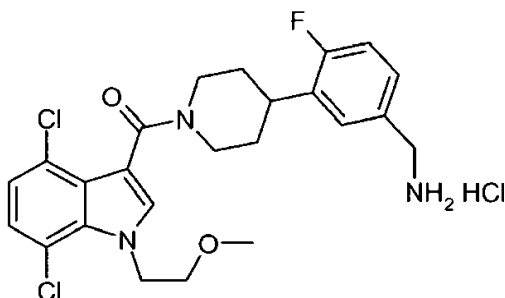
5

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2G usando *N*-{3-[1-(1-butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-4-fluoro-bencil}-2,2,2-trifluoro-acetamida como material de partida. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,30 (s a, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,18-7,02 (m, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 4H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (DMSO-d_6) δ -56,76 (s, 3F), -75,39 (s, 3F), -119,29 (s, 1F), -135,15 (d, J = 12,9 Hz, 1F). MS 510 (M+1, 100%).

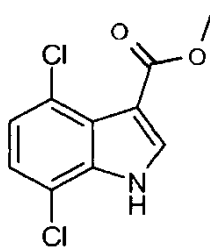
10

Ejemplo 8

Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,7-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona



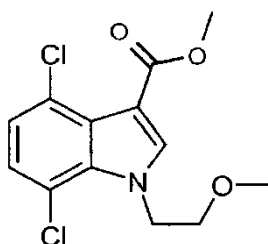
15 A. Éster metílico del ácido 4,7-dicloro-1*H*-indol-3-carboxílico



Se prepara *N*-(2, 5-dicloro-fenil)-hidroxilamina de acuerdo con el procedimiento de Evans, D. A. et al. Org. Lett. 2006, 8, 3351-3354 con 2, 5-dicloronitrobeneno como material de partida. El producto en bruto se usa para la siguiente etapa sin ninguna purificación siguiendo el procedimiento de Jih Ru Hwu et al. J. Org. Chem. 1994, 59, 1577-1582 para dar el compuesto del título. ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,03 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 3,86 (s, 3H).

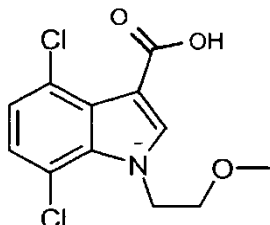
20

B. Éster metílico del ácido 4,7-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico



El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2C usando éster metílico del ácido 4,7-dicloro-1*H*-indol-3-carboxílico como material de partida. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,73 (s, 1 H), 7,07 (d, 2H), 4,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,22 (s, 3H).

C. Ácido 4,7-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico

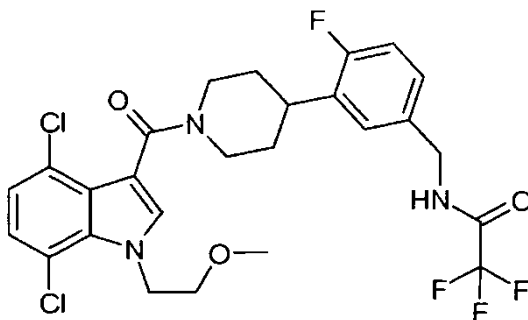


5

A una disolución de éster metílico del ácido 4,7-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico (285 mg, 0,94 mmol) en THF:MeOH:H₂O (1:1:1) (15 ml) se le añade hidróxido de litio hidrato (270 mg, 6,43 mmol) y la mezcla se agita a ta durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo acuoso se somete a congelación ultrarrápida y se liofiliza. El sólido se tritura con DCM:MeOH (8:2), se filtra y el filtrado se evapora al vacío y se seca al vacío para dar el compuesto del título. ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,47 (s, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 4,70 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,27 (s, 3H).

10

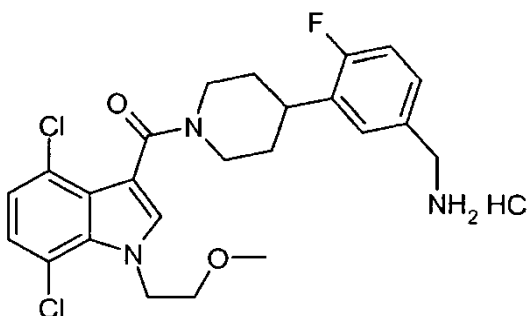
D. *N*-(3-{1-[4,7-Dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida



15

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2F usando ácido 4,7-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico y 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida como materiales de partida. MS (ES^+): 574, 576 & 578 ($[\text{M}+\text{H}]$, x 2 patrón de "Cl").

E. Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,7-dicloro-1-(2-metoxi etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona

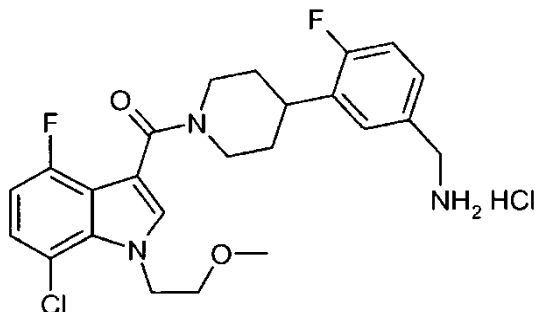


20

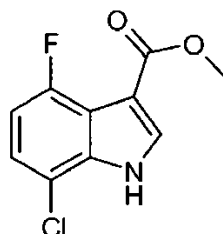
El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2G usando *N*-(3-{1-[4,7-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida como material de partida. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,26 (s a, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d a, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 4,77-4,70 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,13 (s a, 2H), 2,92-2,84 (m, H), 1,89-1,63 (m, 4H).

Ejemplo 9

Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-cloro-4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;



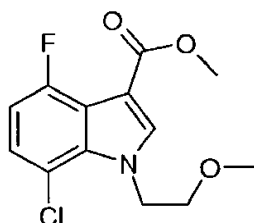
- 5 A. Éster metílico del ácido 7-cloro-4-fluoro-1H-indol-3-carboxílico



Se prepara N-(2-cloro-5-fluoropenil)-hidroxilamina de acuerdo con el procedimiento de Evans, D. A. et al. Org. Lett. 2006, 8, 3351-3354 usando 2-cloro-5-fluoronitrobenzenceno como material de partida. La mezcla en bruto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

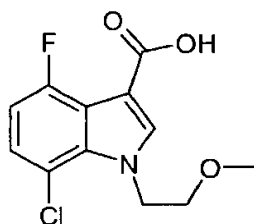
- 10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento de Jih Ru Hwu et al. J. Org. Chem. 1994, 59, 1577-1582 usando la N-(2-cloro-5-fluoropenil)-hidroxilamina en bruto. ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,02 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H).

- B. Éster metílico del ácido 7-cloro-4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico



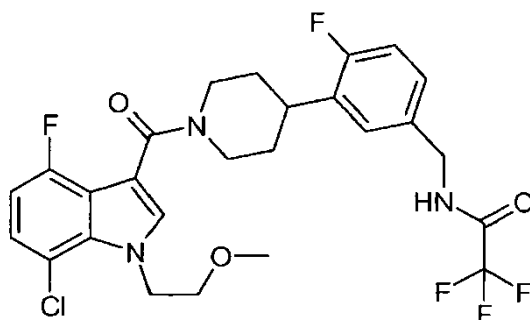
- 15 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2C usando éster metílico del ácido 7-cloro-4-fluoro-1H-indol-3-carboxílico como material de partida. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,74 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 3,24 (s, 3H).

- C. Ácido 7-cloro-4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico



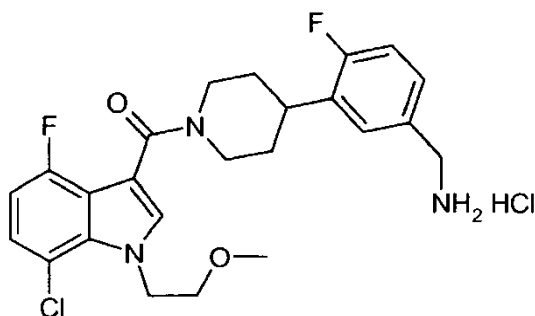
- 20 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 10C usando éster metílico del ácido 7-cloro-4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico como material de partida. ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,62 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 4,71 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,28 (s, 3H).

D. *N*-(3-{1-[7-Cloro-4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



5 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2F usando ácido 7-cloro-4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico y hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida como materiales de partida. MS (ES⁺): 558 & 560 ([M+H], x 1 patrón de "Cl").

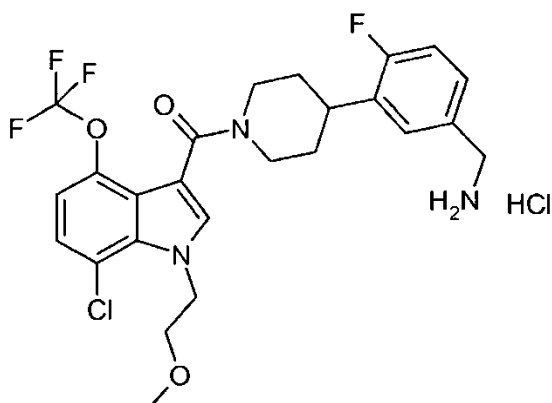
E. Hidrocloreto de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-cloro-4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona



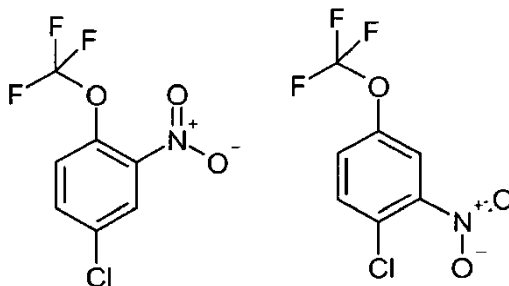
10 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2G usando *N*-(3-{1-[7-cloro-4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida como material de partida. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,26 (s a, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 4,71 (t, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,37 (s a, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,16-3,08 (m, 2H), 1,82-1,52 (m, 4H).

Ejemplo 10

15 Hidrocloreto de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-cloro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il]-metanona

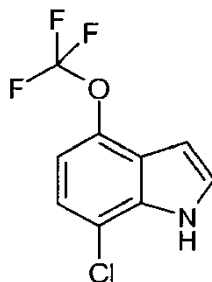


A. 4-Cloro-2-nitro-1-trifluorometoxi-benceno y 1-Cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-benceno



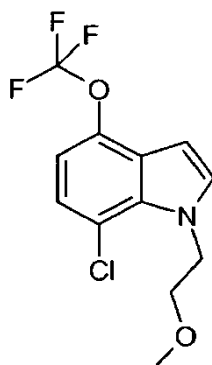
- 5 A una mezcla de 1-cloro-4-trifluorometoxi-benceno (9,24 g, 47 mol) en H₂SO₄ conc. (30 ml) a 0°C se le añade gota a gota HNO₃ conc. (10 ml) durante un periodo de 5 min. Después de agitar la mezcla a 0°C durante 1 h, se vierte en hielo. Se añade más H₂O y la mezcla resultante se extrae con EtOAc. El extracto orgánico se lava con H₂O (3 x) y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío para producir 10,87 g (95%) del producto en forma de una mezcla de 1-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-benceno y 4-cloro-2-nitro-1-trifluorometoxi-benceno (~50/50, basándose en ¹⁹F RMN). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,05-7,95 y 7,85-7,70 (m, 1H), 7,70-7,55 y 7,50-7,35 (m, 2H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,32 y -57,84 (s, 3F), -109,07 y -117,90 (t, J = 6,2 Hz y d, J = 6,2 Hz, 1F).

10 B. 7-Cloro-4-trifluorometoxi-1H-indol



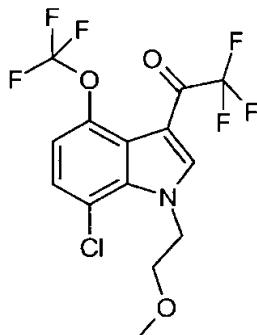
- 15 A una mezcla de 4-cloro-2-nitro-1-trifluorometoxi-benceno y 1-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-benceno (10,0 g, 41,4 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se le añade lentamente bromuro de vinilmagnesio (177 ml, 0,7 M en THF, 124 mmol) durante un periodo de 10 min. Después de que esta mezcla se agite a -78°C durante 1 h, se añade NH₄Cl sat. y se retira el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se reparte entre H₂O y EtOAc y las dos capas se separan. La capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 70/30) como eluyente para dar 1,34 g (13%) del producto en forma de un aceite de color pardo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,48 (s a, 1H), 7,35-7,20 (m, 1 H), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,00-6,85 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,41 (s, 3F); MS 235 (M⁺, 100%).

20 C. 7-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol



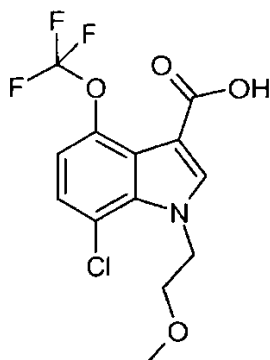
- 25 Una mezcla de 7-cloro-4-trifluorometoxi-1H-indol (1,34 g, 5,69 mmol) y KOH en polvo (1,59 g, 28,4 mmol) en DMSO (10 ml) se agita a ta durante 5 min. Se añade bromuro de 2-metoxietilo (803 µl, 8,53 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a ta durante una noche, se reparte entre H₂O y Et₂O. Las dos capas se separan y la capa acuosa se extrae una vez con Et₂O (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 70/30) como eluyente para producir 1,16 g (69%) del producto en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,20-7,05 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 1 H), 6,60-6,55 (m, 1H), 4,45 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,33 (s, 3F); MS 248 (100%), 293 (M⁺, 100%)

D. 1-[7-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona



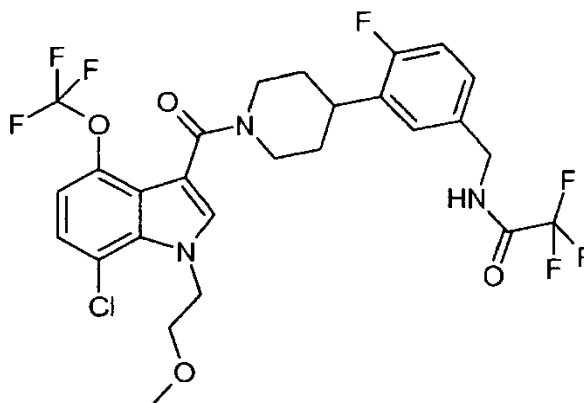
Una mezcla de 7-cloro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol (1,16 g, 3,95 mmol) y TFAA (1,65 ml, 11,8 mmol) en DMF (20 ml) se calienta a 45°C durante una noche. El análisis por TLC indica conversión al ~90%. Se añade más TFAA (~0,4 ml) y la mezcla de reacción se agita a ta durante otras 4 h. Después, la mezcla se reparte entre H₂O y Et₂O. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 95/5 a 50/50) como eluyente para producir 1,13 g (73%) del producto en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,05-8,00 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20-7,10 (m, 1 H), 4,81 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -58,33 (s, 3F), -71,94 (s, 3F); MS 390 (M+1, 100%).

E. Ácido 7-cloro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carboxílico



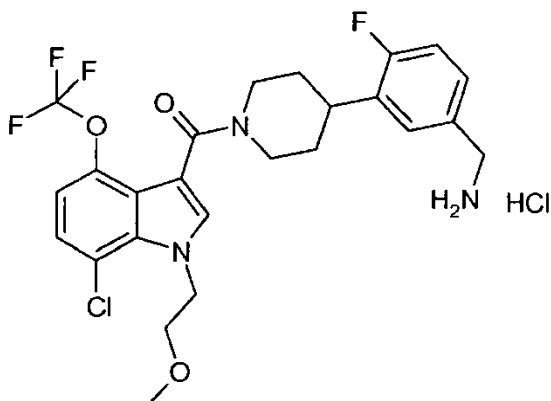
Una mezcla de 1-[7-cloro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (106 mg, 0,27 mmol) en MeOH (10 ml) y NaOH (5 M, 5 ml) se calienta a 80°C durante una noche. Esta mezcla se concentra al vacío para retirar el metanol. El residuo se diluye con H₂O y después se lava una vez con Et₂O. La capa acuosa se acidifica a pH 2 con HCl (3 M). La mezcla acidificada se extrae con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío para producir 59 mg (64%) del producto en forma de un polvo de color beige. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,02 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,15-7,05 (m, 1 H), 4,76 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -57,48 (s, 3F); MS 379 (M+CH₃CN+1), 338 (M+1, 100%).

F. N-(3-{1-[7-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida



Una mezcla de ácido 7-cloro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico (59 mg, 0,18 mmol), Et₃N (73 µl, 0,55 mmol), clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (77 mg, 0,23 mmol) y EDCI (50 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre H₂O y CH₂Cl₂. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 50/50 a 0/100) como eluyente para dar 60 mg (54%) del producto en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,33 (s, 1H), 7,25-7,10 (m, 4H), 7,10-6,90 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,70 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,46 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,95-3,60 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,25-3,00 (m, 2H), 3,00-2,75 (m, 1H), 2,05-1,50 (m, 4H); RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -57,19 (s, 3F), -75,39 (s, 3F), -119,31 (s, 1F); MS 624 (M+1, 100%).

- 10 G Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-cloro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il]-metanona

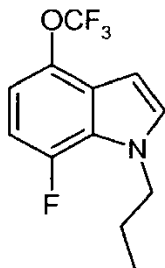


- 15 A una mezcla de *N*-(3-{1-[7-cloro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (60 mg, 0,096 mmol) en MeOH (10 ml) se le añade a K₂CO₃ acuoso (106 mg, 0,77 mmol, disuelto en 3 ml de H₂O). La mezcla se agita a ta durante una noche. El análisis por LC/MS indica que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se concentra al vacío para retirar la mayor parte del metanol. El residuo se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en Et₂O y se añade HCl en Et₂O (1,0 M, 2 ml). La suspensión resultante se concentra al vacío y después se seca al vacío para producir 37 mg (68%) del producto en forma de un sólido de color beige. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,26 (s a, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 2H), 7,30-7,1,5 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 4,90-4,55 (m, 3H), 3,99 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,90-3,60 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,20-2,70 (m, 3H), 1,95-1,45 (m, 4H); ¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆): δ -56,31 (s, 3F), -119,17 (s, 1F); MS 528 (M+1, 100%).

Ejemplo 11

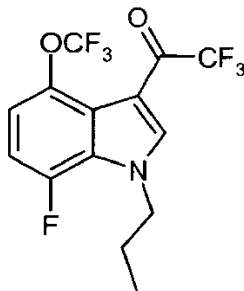
- 25 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-(1-propil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il)-metanona

A. 1-Propil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol



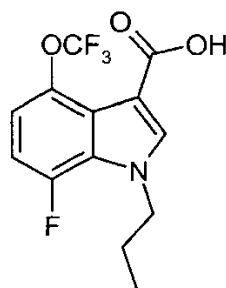
- 30 El producto del título (0,48 g, 36%) se obtiene de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1D con la excepción de que se usa 7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol (1,118 g, 5,10 mmol) como material de partida y bromuro de *n*-butilo como agente alquilante. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 1,86 (m, 2H), 0,923 (t, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -57,69 (s, 3F), -136,80 (d, *J* = 12,9 Hz, 1F).

B: 1-(1-Propil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona.



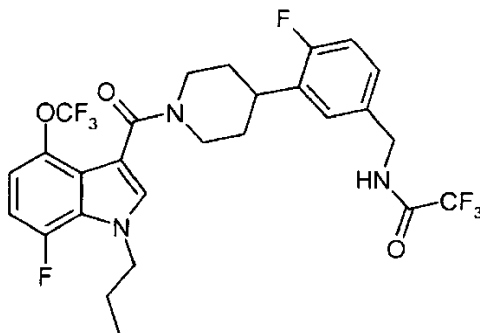
5 El producto del título (0,400 g, 57%) se obtiene de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1E con la excepción de que se usa 1-propil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol (0,512 g, 1,96 mmol) como material de partida. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,9 (s, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,1-7,0, 1H), 4,28 (t, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,0 (t, 3H); RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -58 (s, 3F), -71 (s, 3F), -134 (s, 1F);

C: Ácido 1-propil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico.



10 Una mezcla de 1-(1-propil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (0,787 g, 2,20 mmol) en NaOH 6,25 N (15 mL) se calienta a 100 °C durante 2 h, a continuación se enfría durante 3 d. La mezcla de reacción se enfría a ta y después se diluye con H₂O y CH₂Cl₂. La capa acuosa se lava con CH₂Cl₂ y después se acidifica lentamente con HCl conc. para alcanzar un valor de pH de ~3 El sólido precipitado se recoge mediante filtración por succión y por secado por aire para dar el producto del título (33%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 12,13 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -56,74 (s, 3F), -134,77 (s, 1F);

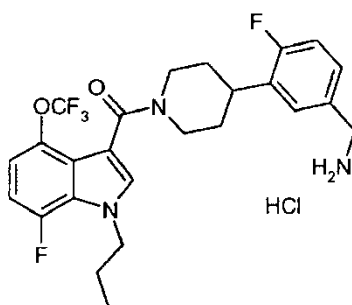
D: *N*-{3-[1-(1-Propil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-4-fluoro-bencil}-2,2,2-trifluoroacetamida.



20 El producto del título (0,360 g, 86%) se obtiene de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1G con la excepción de que se usa ácido 1-propil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico (0,215 g, 0,70 mmol) como material de partida. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,31 (s, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,60 (s a, 1H), 4,49 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,95 (s a, 1H), 3,90 (s a, 1 H), 3,10 (m), 1,95 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -57,71 (s, 3F), -75,54 (s, 3F), -119,20 (s, 1F), -135,90 (d, *J* = 12,9 Hz, 1F).

25

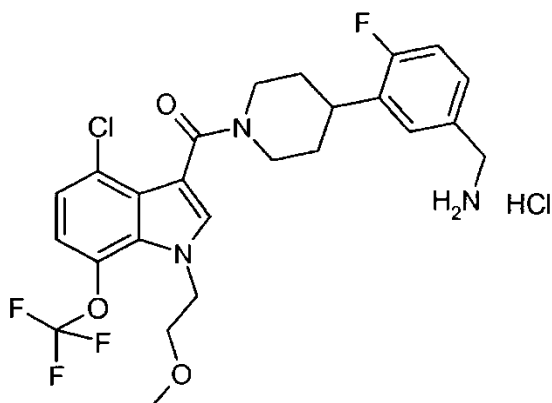
E: Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-(1-propil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il)-metanona.



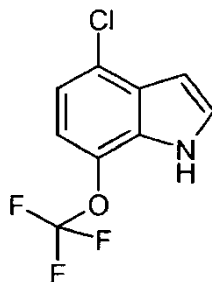
5 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1H usando *N*-{3-[1-(1-propil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-4-fluoro-bencil}-2,2,2-trifluoro-acetamida como material de partida. ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,32 (s a, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,25-7,22 (t, 1H), 7,21-7,7,06 (m, 2H), 4,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 3,06-2,80 (s a, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 4H), 0,85 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (DMSO- d_6): δ -56,75 (s, 3F), -119,35 (s, 1F), -135,15 (d, $J = 12,9$ Hz, 1F). MS 496 (M+1, 100%).

10 Ejemplo 12

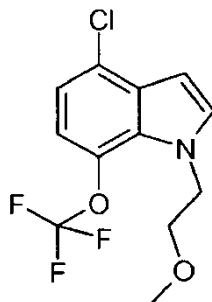
Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il]-metanona



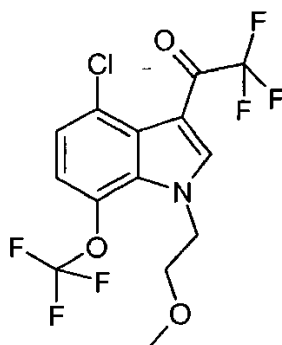
A. 4-Cloro-7-trifluorometoxi-1*H*-indol



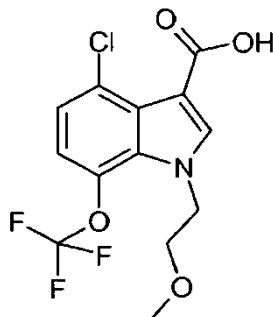
15 A una mezcla de 4-cloro-2-nitro-1-trifluorometoxi-benceno y 1-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-benceno (10,0 g, 41,4 mmol, ejemplo 10-A) en THF (100 ml) a -78°C se le añade lentamente bromuro de vinilmagnesio (177 ml, en THF 0,7 M, 124 mmol) durante un periodo de 10 min. Después de que esta mezcla se agite a -78°C durante 1 h, se añade NH_4Cl sat. y se retira el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se reparte entre H_2O y EtOAc y las dos
20 capas se separan. La capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 70/30) como eluyente para dar 1,51 g (15%) del producto en forma de un aceite de color pardo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,48 (s a, 1H), 7,35-7,20 (m, 1 H), 7,15-6,95 (m, 2H), 6,75-6,65 (m, 1H); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ -57,51 (s, 3F); MS 235 (M+, 100%).

B. 4-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol

Una mezcla de 4-cloro-7-trifluorometoxi-1*H*-indol (1,51 g, 6,41 mmol) y KOH en polvo (1,80 g, 32,0 mmol) en DMSO (15 ml) se agita a ta durante 5 min. Se añade bromuro de 2-metoxietilo (1,2 ml, 12,8 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a ta durante una noche, se reparte entre H₂O y Et₂O. Las dos capas se separan y la capa acuosa se extrae una vez con Et₂O (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 70/30) como eluyente para producir 1,11 g (58%) del producto en forma de un aceite de color amarillo transparente. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,20 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,10-6,90 (m, 2 H), 6,61 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,69 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -56,58 (s, 3F); MS 248 (100%), 293 (M⁺).

C. D. 1-[4-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona

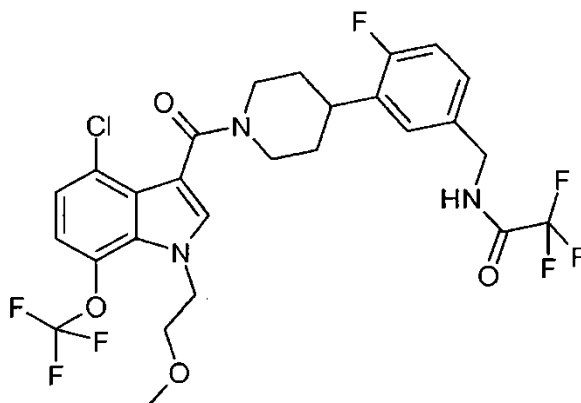
Una mezcla de 4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol (1,11 g, 3,78 mmol) y TFAA (1,42 ml, 0,2 mmol) en DMF (15 ml) se calienta a 40°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfría a ta y se agita a ta durante una noche. Se añade más TFAA (400 μl) y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 2 h. Después, la mezcla se reparte entre H₂O y Et₂O. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 70/30) como eluyente para producir 0,89 g (61%) del producto en forma de un aceite de color verde. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,03 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 1 H), 7,20-7,10 (m, 1H), 4,55 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,72 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -56,56 (s, 3F), -71,42 (s, 3F); MS 390 (M+1, 100%).

D. Ácido 4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (890 mg, 2,28 mmol) en MeOH (20 ml) y NaOH (5 M, 10 ml) se calienta a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfría a ta y se agita a esta temperatura durante una noche. Esta mezcla se concentra al vacío para retirar el metanol. El residuo se diluye con H₂O y después se lava una vez con Et₂O. El producto orgánico se extrae con Et₂O (2 x). Las capas acuosas combinadas se acidifican a pH 1 con HCl (3 M). La mezcla acidificada se extrae con EtOAc (2 x). Los

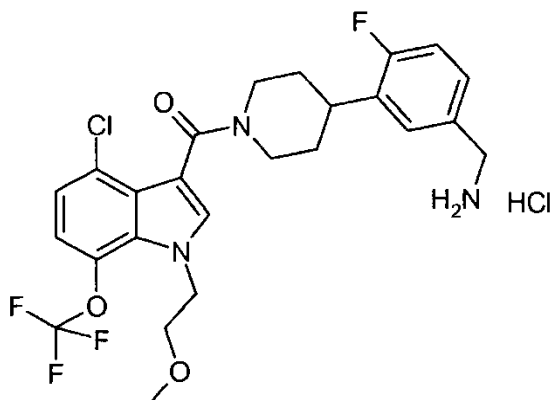
extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío para producir 620 mg (80%) del producto en forma de un polvo de color beige. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,02 (s, 1H), 7,35-7,15 (m, 1 H), 7,10-7,05 (m, 1H), 4,50 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -56,52 (s, 3F); MS 379 (M+CH₃CN+1), 338 (M+1, 100%).

- 5 E. *N*-(3-{1-[4-Cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



- Una mezcla de ácido 4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico (260 mg, 0,77 mmol), Et₃N (322 μl, 2,31 mmol), hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (341 mg, 1,0 mmol) y EDCl (221 mg, 1,15 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre H₂O y CH₂Cl₂. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 50/50 a 0/100) como eluyente para dar 280 mg (58%) del producto en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,33 (m, 1H), 7,20-6,90 (m, 5H), 6,74 (s a, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,60-4,35 (m, 4H), 3,90-3,55 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,25-3,00 (m, 2H), 3,00-2,75 (m, 1H), 2,10-1,55 (m, 4H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -56,58 (s, 3F), -75,32 (s, 3F), -118,91 (s, 1F); MS 624 (M+1, 100%).

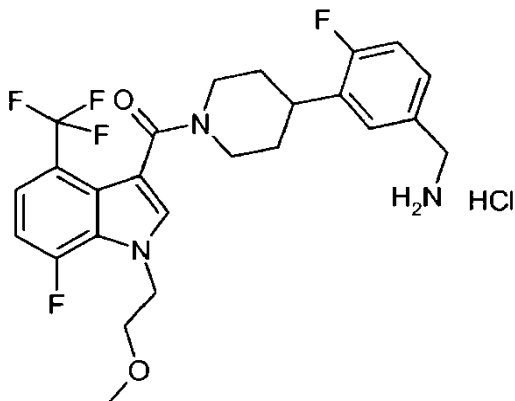
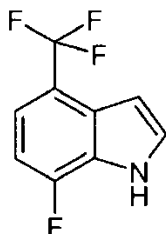
- F. Hidrocloreto de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il]-metanona



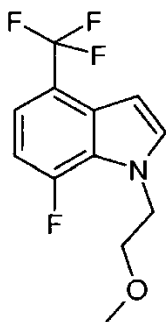
- Una mezcla de *N*-(3-{1-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (270 mg, 0,43 mmol) en MeOH (10 ml) se añade a K₂CO₃ acuoso (475 mg, 3,44 mmol, disuelto en 3 ml de H₂O). La mezcla se agita a ta durante una noche. El análisis por LC/MS indica que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se concentra al vacío para retirar la mayor parte del metanol. El residuo se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en Et₂O y se añade HCl en Et₂O (1,0 M, 3 ml). La suspensión resultante se concentra al vacío y después se seca al vacío para producir 126 mg (51%) del producto en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,36 (br,s 3H), 7,71 (s, 1 H), 7,60-7,45 (m, 1 H), 7,45-7,30 (m, 1 H), 7,35-7,10 (m, 3H), 4,75 (br d, *J* = 13,1, 1 H), 4,48 (t, *J* = 5,0, 2H), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,20-3,05 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 1H), 1,95-1,45(m, 4H); ¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆): δ -55,73 (s, 3F), -119,37 (s, 1 F); MS 528 (M+1, 100%).

Ejemplo 13

Hidrocioruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-il]-metanona

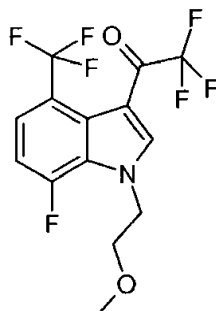
5 A. 7-Fluoro-4-trifluorometil-1*H*-indol

A una mezcla de 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benceno (3,27 ml, 23,3 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se le añade lentamente bromuro de vinilmagnesio (100 ml, 0,7 M en THF, 70 mmol) durante un periodo de 30 min. Después, esta mezcla se agita a -78°C durante 30 h, se añade NH_4Cl sat. y se retira el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se reparte entre H_2O y EtOAc y las dos capas se separan. La capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 50/50) como eluyente para dar 0,93 g (19%) del producto en forma de un aceite de color pardo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,53 (br, s, 1 H), 7,50-7,15 (m, 2 H), 7,00-6,85 (m, 1 H), 6,85-6,70 (m, 1 H); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ -60,56 (s, 3F), -129,63 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 F); MS 203 (M^+ , 100%).

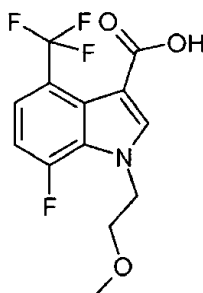
15 B. 7-Fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol

A una mezcla de 7-fluoro-4-trifluorometil-1*H*-indol (0,91 g, 4,48 mmol) y KOH en polvo (1,26 g, 22,4 mmol) en DMSO (15 ml) se le añade bromuro de 2-metoxietilo (0,63 ml, 6,72 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a ta durante una noche, se reparte entre H_2O y Et_2O . Las dos capas se separan y la capa acuosa se extrae una vez con Et_2O . La capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 50/50) como eluyente para producir 0,66 g (56%) del producto en forma de un aceite de color amarillo transparente. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,40-7,20 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 1 H), 6,66 (br s, 1 H), 4,48 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -60,64 (s, 3F), -130,33 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 F); MS 262 (M^+ , 100%)

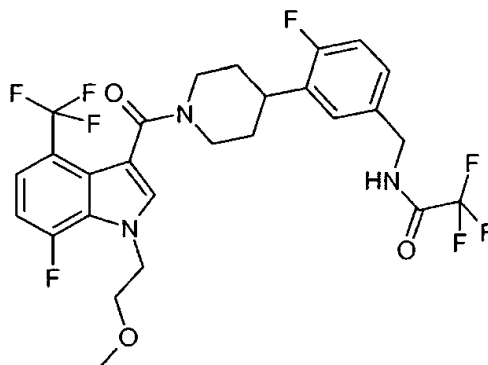
25

C. 2,2,2-Trifluoro-1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-il]-etanona

5 Una mezcla de 7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol (660 mg, 2,53 mmol) y TFAA (1,05 ml, 7,51 mmol) en DMF (15 ml) se calienta a 45°C durante 3 días. La mezcla se reparte entre H₂O y Et₂O. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 70/30) como eluyente para producir 0,30 g (33%) del producto en forma de un polvo de color verde claro. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,07 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 4,6, 8,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,8, 11,4 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -58,68 (s, 3F), -72,32 (s, 3F), -129,24 (d, *J* = 14,1 Hz, 1F). MS 338 (M-19), 358 (M+1, 100%).

10 D. Ácido de 7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-carboxílico

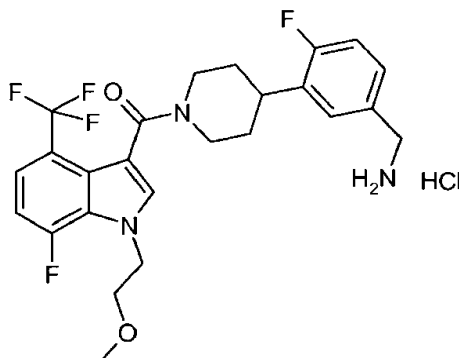
15 Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-il]-etanona (285 mg, 0,8 mmol) en MeOH (15 ml) y NaOH (5 M, 5 ml) se calienta a 90°C durante una noche. Esta mezcla se concentra al vacío para retirar el metanol. El residuo se diluye con H₂O y después se lava una vez con EtOAc. La capa acuosa se acidifica a pH 2 con HCl (3 M). La mezcla acidificada se extrae con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentra al vacío para producir 170 mg del producto en bruto (que contiene ácido 7-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-carboxílico como producto secundario) en forma de un polvo de color beige. Este material se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 E. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida

25 Una mezcla de ácido 7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-carboxílico (170 mg, 0,56 mmol), Et₃N (234 µl, 1,68 mmol), clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (248 mg, 0,73 mmol) y EDCI (160 mg, 0,83 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 25/75 a 0/100) como eluyente para dar 93 mg (28%) del producto en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,50-

7,35 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 7,05-6,90 (m, 2H), 6,65 (s a, 1H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,60-4,40 (m, 4H), 4,05-3,80 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,20-3,00 (m, 2H), 3,00-2,75 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 4H); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ -58,00 y -59,17 (total 3F), -75,36 (s, 3F), -118,5 y -119,31 (total 1F), -129,30 (s, 1F); MS 592 (M+1, 100%).

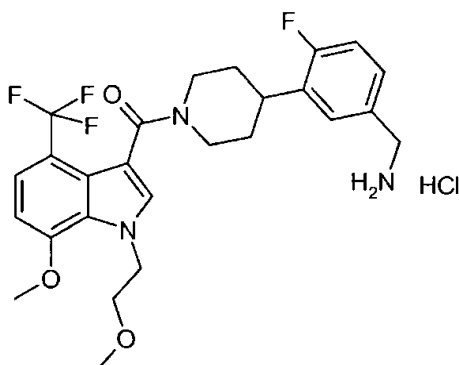
5 F. Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-il]-metanona



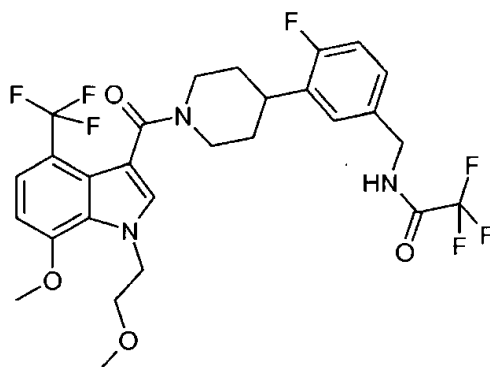
10 A una mezcla de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida (85 mg, 0,14 mmol) en MeOH (3 ml) se le añade K_2CO_3 acuoso (158 mg, disuelto en 1,5 ml de H_2O). Esta mezcla se agita a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se concentra al vacío para retirar la mayor parte del metanol. El residuo se reparte entre H_2O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en Et_2O y se añade HCl en Et_2O (1,0 M, 2 ml). La suspensión resultante se concentra al vacío y después se seca al vacío para producir 70 mg (92%) del producto en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,33 (br,s 3H), 7,78 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 1 H), 7,30-7,15 (m, 2H), 4,80-4,65 (m, 1 H), 4,60-4,45 (m, 2H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 1 H), 1,95-1,75 (m, 1 H), 1,75-1,55 (m, 3H); ^{19}F RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ -55,33 (s, 3F), -119,29 (s, 1F), -127,56 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 F); MS 496 (M+1, 100%).

Ejemplo 14

Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-il]-metanona

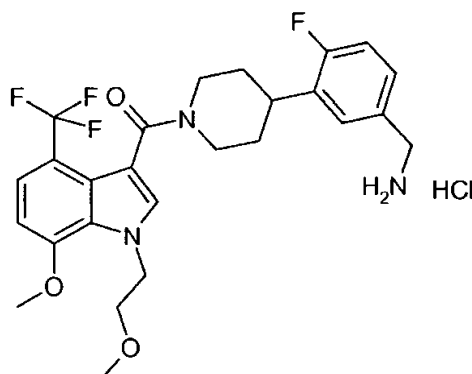


20 A. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[7-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida



El compuesto del título se aísla como un producto secundario de la preparación de ejemplo 13E. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,25-7,15 (m, 1 H), 7,15-7,05 (m, 2H), 7,05-6,90 (m, 1 H), 6,68 (br d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,10-4,85 (m, 1 H), 4,65-4,50 (m, 2H), 4,50-4,35 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 1 H), 3,68 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20-2,95 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 1 H), 2,05-1,50 (m, 4H); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ -57,58 y -58,83 (total 3F), -75,36 (s, 3F); MS 604 (M+1, 100%).

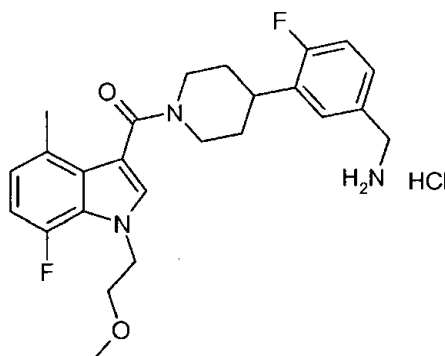
B. Hidrocloruro de [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-metoxi-1-(2-metoxietil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-il]-metanona



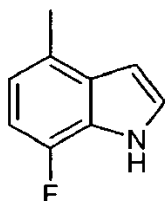
A una mezcla de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[7-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida (55 mg, 0,091 mmol) en MeOH (3 ml) se le añade K_2CO_3 acuoso (100 mg, disuelto en 1,5 ml de H_2O). Esta mezcla se agita a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se concentra al vacío para retirar la mayor parte del metanol. El residuo se reparte entre H_2O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en Et_2O y se añade HCl en Et_2O (1,0 M, 3 ml). La suspensión resultante se concentra al vacío y después se seca al vacío para producir 45 mg (90%) del producto en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,27 (s a, 3H), 7,75-7,30 (m, 4H), 7,30-7,15 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,85-4,65 (m, 1H), 4,65-4,45 (m, 2H), 4,10-3,85 (m, 5H), 3,80-3,50 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,90-2,65 (m, 1H), 1,95-1,40 (m, 4H); ^{19}F RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ -56,83 (s, 3F), -119,23 (s, 1 F); MS 508 (M+1, 100%).

Ejemplo 15

20 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1*H*-indol-3-il]-metanona



A. 7-Fluoro-4-metil-1*H*-indol

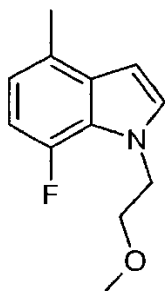


25 A una mezcla de 1-fluoro-2-nitro-4-metil-benceno (5,17 g, 33,3 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se le añade lentamente bromuro de vinilmagnesio (100 ml, 1,0 M en THF, 100 mmol) durante un periodo de 30 min. Después, esta mezcla se agita a -78°C durante 30 h, se añade NH_4Cl sat. y se retira el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se reparte entre H_2O y EtOAc y las dos capas se separan. La capa orgánica se lava con H_2O y salmuera,

se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/ EtOAc (de 100/0 a 50/50) como eluyente para dar 1,19 g del producto (que contiene al ~50% de material de partida) en forma de un aceite de color pardo. Este material en bruto se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,32 (s a, 1H), 7,30-7,20 (m, 1 H), 6,90-6,70 (m, 2H), 6,65-6,55 (m, 1H), 2,51 (s, 3); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ -138,96 (s, 3F);

5

B. 7-Fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1*H*-indol

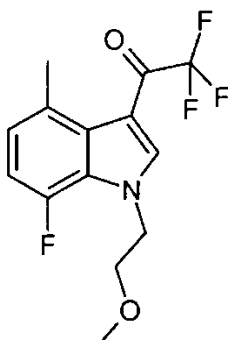


Una mezcla de 7-fluoro-4-metil-1*H*-indol (0,5 g, 3,35 mmol) y KOH en polvo (0,93 g, 16,7 mmol) en DMSO (10 ml) se agita a t_a durante 5 min. Después, se añade bromuro de 2-metoxietilo (0,47 ml, 5,02 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a t_a durante una noche, se reparte entre H_2O y Et_2O . Las dos capas se separan y la capa acuosa se extrae una vez con Et_2O . La capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/ EtOAc (de 100/0 a 70/30) como eluyente para producir 0,38 g (54%) del producto en forma de un aceite de color amarillo transparente. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,11 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,85-6,70 (m, 2 H), 6,47 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,44 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -139,71 (t, $J = 8,5$ Hz, 1F); MS 208 (M+1, 100%)

10

15

C. 2,2,2-Trifluoro-1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1*H*-indol-3-il]-etanona

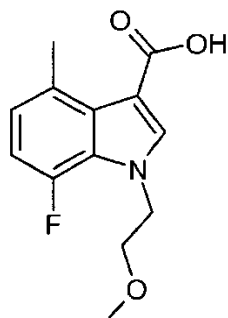


Una mezcla de 7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1*H*-indol (385 mg, 1,86 mmol) y TFAA (0,69 ml, 5,02 mmol) en DMF (6 ml) se calienta a 40°C durante una noche. La mezcla se reparte entre H_2O y Et_2O . Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/ EtOAc (de 100/0 a 50/50) como eluyente para producir 381 mg (67%) del producto en forma de un sólido cristalino de color amarillo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,97 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,05-6,85 (m, 2H), 4,51 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ -70,5 (s, 3F), -138,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 F); MS 304 (M+1, 100%).

20

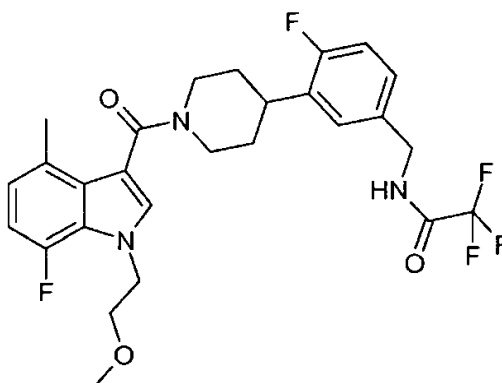
25

D. Ácido de 7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1*H*-indol-3-carboxílico



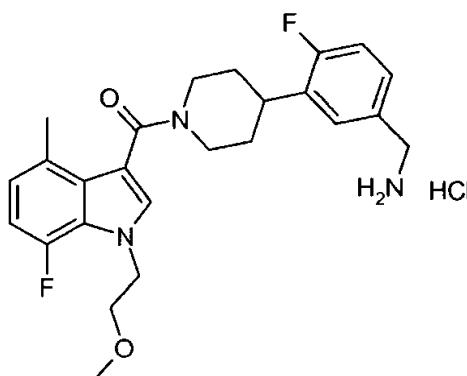
Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1H-indol-3-il]-etanona (360 mg, 1,18 mmol) en MeOH (15 ml) y NaOH (5 M, 10 ml) se calienta a 85°C durante 3 h. Esta mezcla se concentra al vacío para retirar el metanol. El residuo se diluye con H₂O y después se lava una vez con EtOAc. La capa acuosa se acidifica a pH 2 con HCl (3 M). La mezcla acidificada se extrae con EtOAc. El extracto orgánico se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío para producir 262 mg (88%) del producto en forma de un polvo de color beige. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,97 (s, 1 H), 6,95-6,80 (m, 2 H), 4,47 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,81 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -139,36 (d, J = 5,6 Hz, 1 F); MS 252 (M+1, 100%).

E. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida



Una mezcla de ácido 7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1H-indol-3-carboxílico (250 mg, 1,0 mmol), Et₃N (418 μl, 3,0 mmol), clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (448 mg, 1,3 mmol) y EDCI (286 mg, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 50/50 a 0/100) como eluyente para dar 330 mg (61%) del producto en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,19 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,90-6,75 (m, 2H), 6,60 (s a, 1H), 5,15-4,70 (m a, 1H), 4,55-4,35 (m, 4H), 4,30-3,80 (m a, 1H), 3,71 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,20-2,75 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,05-1,55 (m, 4H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -75,33 (s, 3F), -118,72 (s, 1F), -139,25 (d, J = 5,6 Hz, 1 F); MS 538 (M+1, 100%).

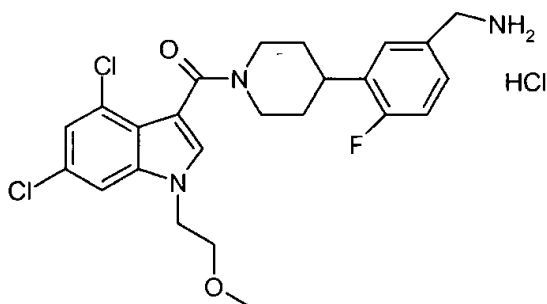
F. Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1H-indol-3-il]-metanona



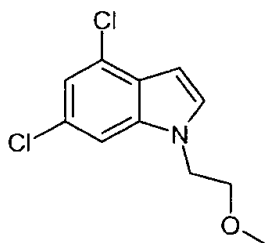
A una mezcla de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida (315 mg, 0,59 mmol) en MeOH (5 ml) se le añade K₂CO₃ acuoso (815 mg, disuelto en 5 ml de H₂O). La mezcla se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío para retirar la mayor parte del metanol. El residuo se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en Et₂O y se añade HCl en Et₂O (1,0 M, 3 ml). La suspensión resultante se concentra al vacío y después se seca al vacío para producir 250 mg (88%) del producto en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,29 (s a, 3H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 1H), 6,95-6,75 (m, 2H), 4,95-4,45 (m, 1H), 4,44 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,25-3,70 (m, 3H), 3,67 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,20-2,70 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,95-1,45 (m, 4H); ¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆): δ -119,43 (s, 1F), -138,33 (d, J = 11,3 Hz, 1 F); MS 442 (M+1, 100%).

Ejemplo 16

Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,6-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona



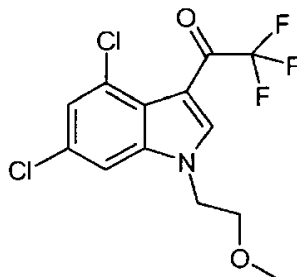
A. 4,6-Dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol



5

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1D usando 4,6-dicloro-1H-indol como material de partida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,25 (m, H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (s, H), 6,6 (m, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,3 (s, 3H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244$.

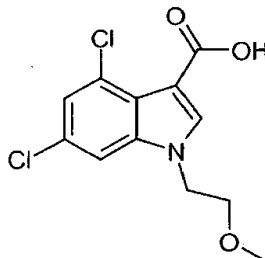
B. 1-[4,6-Dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona



10

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1E usando 4,6-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol como material de partida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,0 (s, 1H), 7,35(m, 2H), 4,3 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,3 (s, 3H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340$

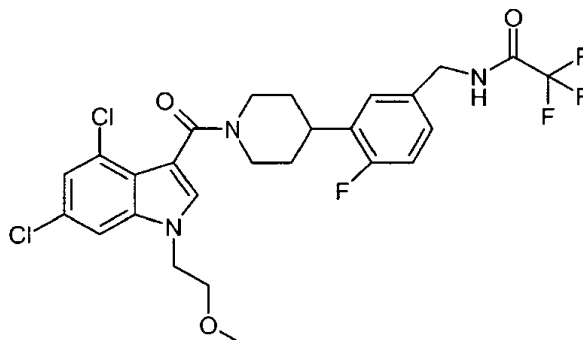
C. Ácido 4,6-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico



15

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2E usando 1-[4,6-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona como material de partida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 7,95 (s a, H), 7,7 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 4,4 (t, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288$.

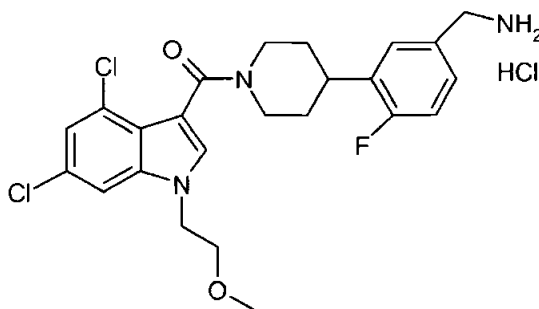
D. *N*-(3-{1-[4,6-Dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indolo-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida



5

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1G usando ácido 4,6-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico como material de partida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,3 (m, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,0 (m, H), 6,8 (s a, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (t, 2H), 3,3(s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 1,9 (m, 4H), 1,75 (m, 2H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544$.

E. Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,6-dicloro-1-(2-metoxi etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona

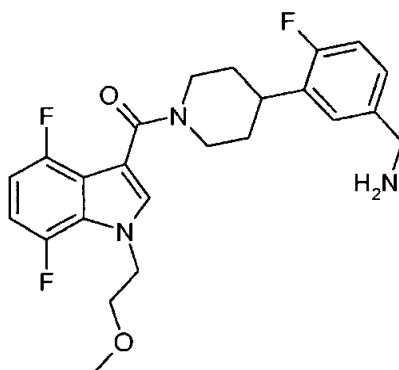


10

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1H usando *N*-(3-{1-[4,6-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida como material de partida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8,3 (s a, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,35 (m, H), 7,2 (m, 2H), 4,8 (m, H), 4,4 (t, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,6 (m, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,9 (m, H), 1,9-1,6 (m, 4H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478$.

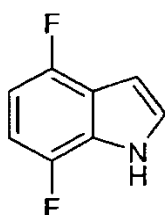
Ejemplo 17

[4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,7-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona



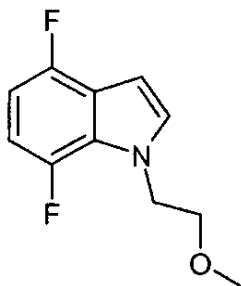
15

A. 4,7-Difluoro-1*H*-indol



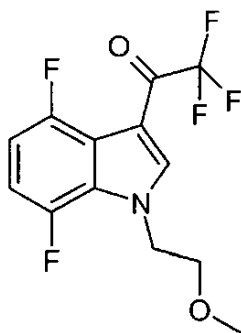
5 A una mezcla de 1,4-difluoro-2-nitro-benceno (10 ml, 92,2 mmol) en THF (80 ml) a -78°C se le añade lentamente bromuro de vinilmagnesio (277 ml, 0,28 mmol) durante un periodo de 10 min. Después de que esta mezcla se agite a -78°C durante 1 h, se añade NH₄Cl sat. y se retira el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se reparte entre H₂O y EtOAc y las dos capas se separan. La capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 70/30) como eluyente para dar 1,14 g (8%) del producto en forma de un aceite de color pardo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,40 (s a, 1H), 7,21 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,90-6,70 (m, 1H), 6,70-6,60 (m, 2H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -127,15 (m, 1F), -140,22 (m, 1F).

A. 4,7-Difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol



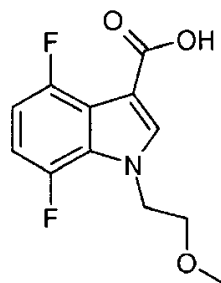
10 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1D usando 4,7-difluoro-1H-indol como material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,2 (m, H), 7,1 (m, H), 7,0 (s, H), 6,65 (m, H), 6,55 (m, H), 4,35 (t, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H). LCMS *m/z*: [M+H]⁺ = 212.

B. 1-[4,7-Difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona



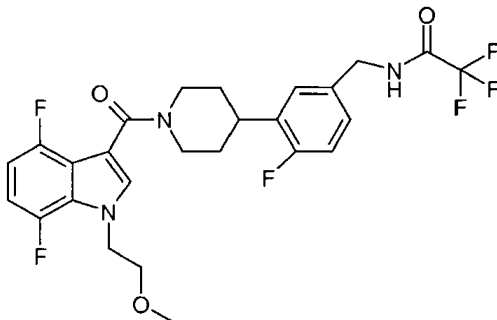
15 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1E usando 4,7-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol como material de partida. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,05 (m, H), 6,9 (m, 1H), 4,75 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,3 (s, 3H). LCMS *m/z*: [M+H]⁺ = 308.

C. Ácido 4,7-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico



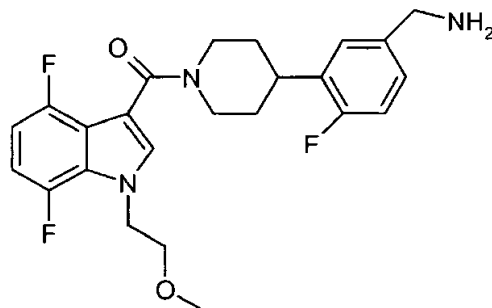
20 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2E usando 1-[4,7-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona como material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,95 (bs, 1H), 6,8(m, 2H), 4,45 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,3 (s, 3H). LCMS *m/z*: [M+H]⁺ = 256.

D. *N*-(3-{1-[4,7-Difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida



5 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1G usando ácido 4,7-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico como material de partida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,6 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 3,65 (m, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,95 (m, 3H), 1,6 (m, 3H). LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 541$.

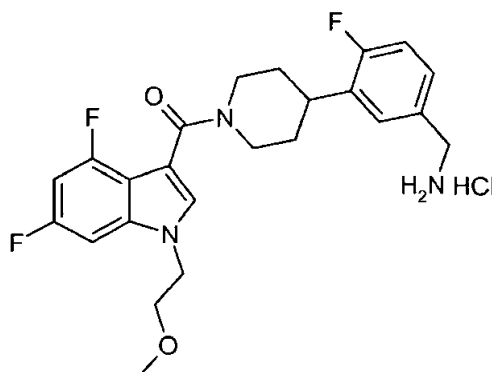
E. [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,7-Difluoro-1-(2-metoxi etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona



10 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1H usando *N*-(3-{1-[4,7-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida como material de partida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,7 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 4,5 (m, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,9 (m, 3H), 1,9-1,6 (m, 3H). LCMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445$.

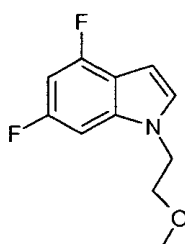
Ejemplo 18

Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,6-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona



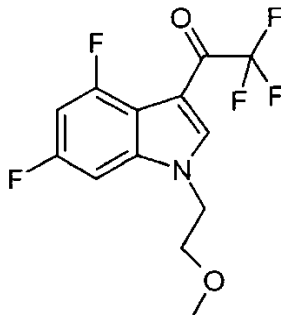
15

A. 4,6-Difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol



El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1D usando 4,6-difluoro-1H-indol como material de partida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,5 (m, 2H), 4,2 (t, 2H), 3,7(t, 2H), 3,3(s, 3H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212$.

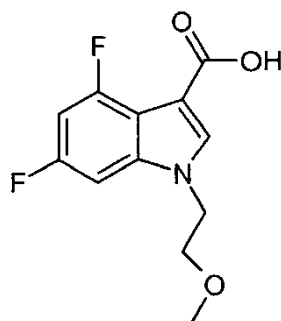
B. 1-[4,6-Difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona



5

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1E usando 4,6-difluoro-1-1H-indol como material de partida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8,5 (s, 1H), 7,65 (m, H), 7,1 (m, 1H), 4,5 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,2 (s, 3H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308$.

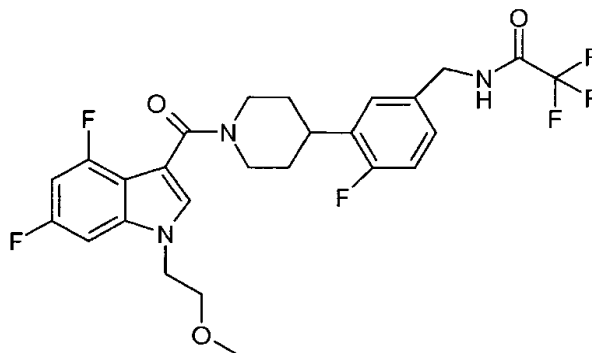
C. Ácido 4,6-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico



10

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2E usando 1-[4,6-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona como material de partida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 12,05 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 4,4 (t, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256$.

D. N-(3-{1-[4,6-Difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indolo-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

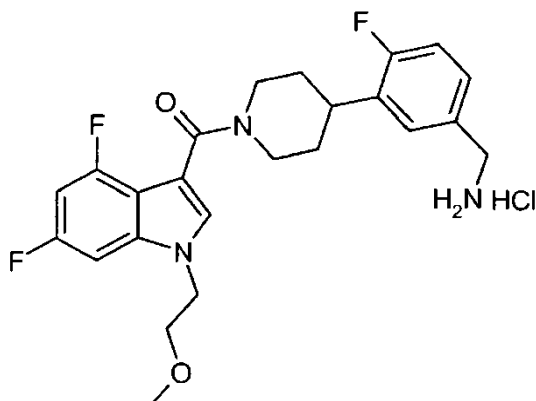


15

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1G usando ácido 4,6-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico como material de partida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 7,6 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,9, (m, 1H), 4,4 (m, 4H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (t, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,2(s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,9, 1,75(m, 2H), 1,65 (m, 2H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542$.

20

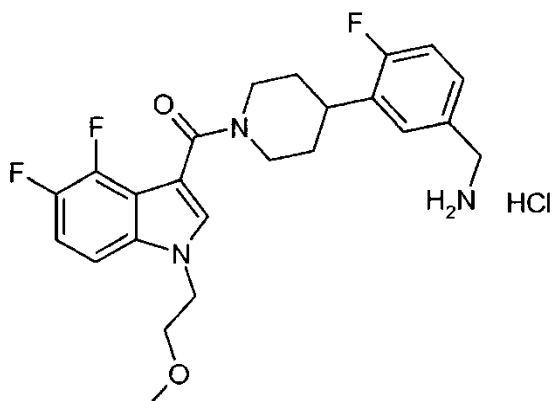
E. Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,6-difluoro-1-(2-metoxi etil)-1H-indol-3-il]-metanona



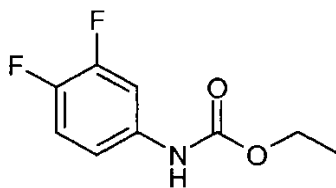
5 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1H usando *N*-(3-{1-[4,6-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida como material de partida. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,6 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 6,8 (m, 1H) 4,5 (m, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 1,9-1,6 (m, 4H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 445.

Ejemplo 19

Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,5-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona

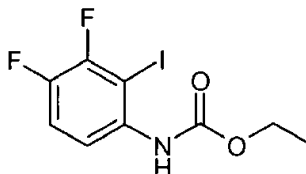


10 A. Éster etílico del ácido (3,4-difluoro-fenil)-carbámico



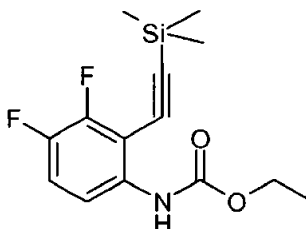
15 A una disolución de 3,4-difluoro-fenilamina (1,0 g, 7,45 mmol) y piridina (751 µl, 9,29 mmol) en THF (10 ml) se le añade gota a gota cloroformiato de etilo (888 µl, 9,29 mmol) durante un periodo de 30 s. Esta mezcla se agita a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con HCl (1 M), H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío para producir 1,43 g (95%) del producto en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,45-7,35 (m, 1 H), 7,07 (c, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,55 (s a, 1 H), 4,23 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -135,33 (m, 1F), -143,85 (m a, 1F); MS 243 (M + CH₃CN + 1, 100%), 202 (M+1).

B. Éster etílico del ácido (3,4-difluoro-2-yodo-fenil)-carbámico



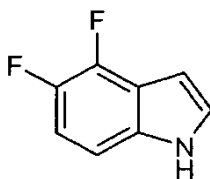
A una disolución de éster etílico del ácido (3,4-difluoro-fenil)-carbámico (0,5 g, 2,49 mmol) en THF (7 ml) a -78°C se le añade gota a gota sec-BuLi (4,3 ml, 1,4 M en ciclohexano, 5,98 mol) durante un periodo de 10 min. Después de 1 h, se añade gota a gota una disolución de I_2 (0,78 g, 2,99 mmol) en THF (5 ml) durante un periodo de 5 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactiva con NH_4Cl sat. y se retira el baño de refrigeración. La mezcla se reparte entre H_2O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 70/30) como eluyente para producir 0,36 g (44%) del producto en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,95-7,75 (m, 1 H), 7,18 (c, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,88 (s a, 1H), 4,26 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ -111,17 (m, 1F), -140,23 (s, 1 F); MS 327 (M+1, 100%).

C. Éster etílico del ácido (3,4-difluoro-2-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbámico



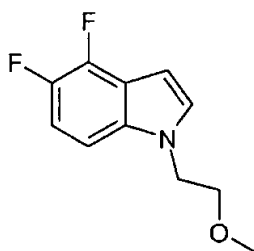
Una mezcla de éster etílico del ácido (3, 4-difluoro-2-yodo-fenil)-carbámico (309 mg, 0,94 mmol), TMS-acetileno (401 μl , 2,82 mol), TEA (263 μl , 1,89 mmol), CuI (14 mg, al 5% en moles) y cloruro de bistrifenilfosfinapaladio (II) (33 mg, al 5% en moles) en THF desgasificado (10 ml) se agita a ta durante 5 h. La mezcla se reparte entre H_2O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 70/30) como eluyente para producir 222 mg (79%) del producto en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,90-7,80 (m, 1 H), 7,26 (s a, 1H), 7,11 (c, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,25 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,32 (s, 3H); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ -132,73 (m, 1F), -144,40 (m, 1 F); MS 298 (M+1, 100%).

D. 4,5-Difluoro-1H-indol



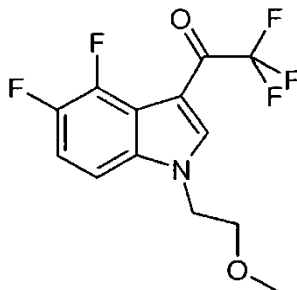
Una mezcla de éster etílico del ácido (3,4-difluoro-2-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbámico (220 mg, 0,7407 mmol) y KOH (332 mg, 5,927 mmol) en *t*-BuOH (10 ml) se calienta a 70°C durante una noche. El disolvente se retira al vacío y el residuo se reparte entre H_2O y Et_2O . Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 100/0 a 50/50) como eluyente 71 mg (62%) del producto en forma de un sólido transparente de color marrón. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,20 (br, s, 1H), 7,30-7,15 (m, 1 H), 7,10-6,95 (m, 2H), 6,70-6,60 (m, 1 H); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ -147,78 (m, 1 F), -155,94 (m, 1 F).

E. 4,5-Difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol



El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1D usando 4,5-difluoro-1*H*-indol como material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,05 (m, 2H), 6,6 (m, H), 6,45 (m, 1 H), 4,4 (t, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 212.

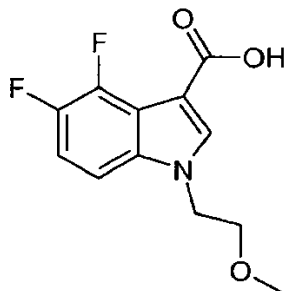
F. 1-[4,5-Difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona



5

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1E usando 4-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol como material de partida. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,5 (s, 1H), 7,65 (m, H), 7,1 (m, 1H), 4,5 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,2 (s, 3H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 308.

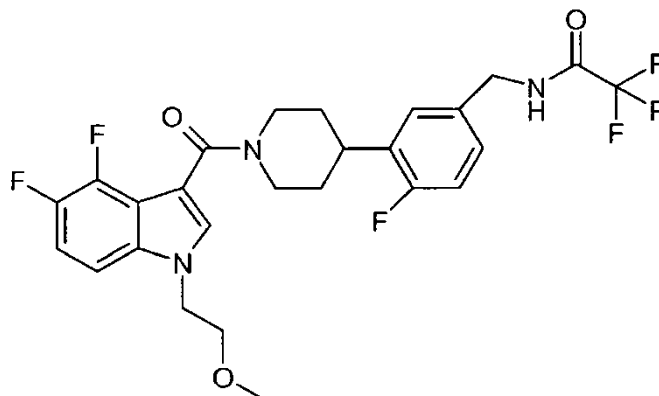
G. Ácido de 4,5-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico



10

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2E usando 1-[4,5-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona como material de partida. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,0 (s, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 5,8 (s, 1 H), 4,4 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,3 (s, 3H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 256.

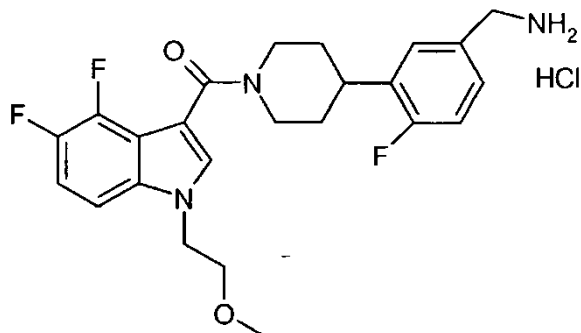
H. *N*-(3-{1-[4,5-Difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indolo-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida



15

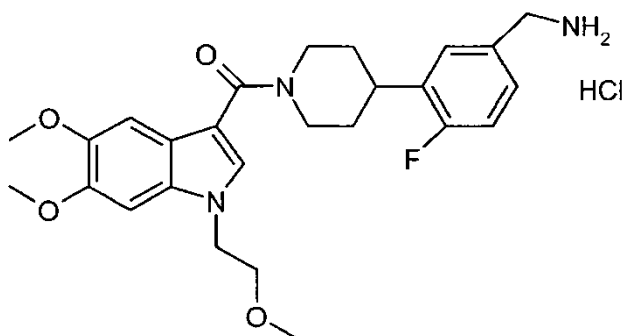
El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1G usando ácido 4-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico como material de partida. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,6 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 4,5 (m, 4H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (t, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,2(s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,9, 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 2H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 542.

20

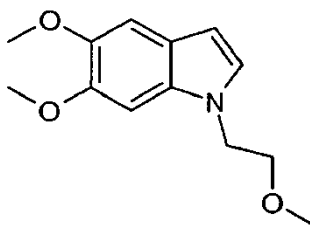
I. Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,5-difluoro-1-(2-metoxi etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona

- 5 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1H usando N-(3-{1-[4-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida como material de partida. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,6 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,25 (m, 2H), 7,0 (m, 1 H), 6,8 (m, 1 H) 4,5 (m, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,25 (m, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,9 (m, H), 1,9-1,6 (m, 4H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 445.

Ejemplo 20

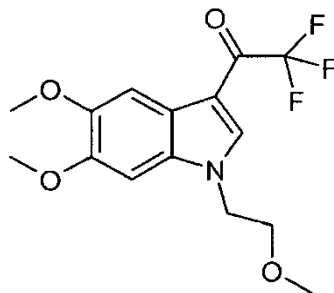
Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5,6-dimetoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-il]-metanona

- 10 A. 5,6-Dimetoxi-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol



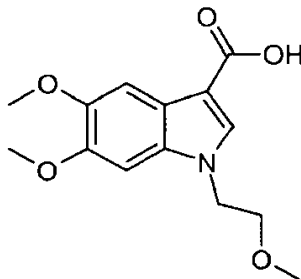
El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1D usando 5,6-dimetoxi-1*H*-indol como material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,1 (s, H), 7,0 (m, 1 H), 6,8 (s, H), 6,4 (m, 1 H), 4,2 (t, 2H), 3,95 (d, 6H), 3,7 (t, 2H), 3,3 (s, 3H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 236.

- 15 B. 1-[5,6-Dimetoxi-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona



El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1E usando 5,6-dimetoxi-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol como material de partida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,9 (m, 2H), 6,9 (s, H), 4,3 (t, 2H), 4,0 (d, 6H), 3,75 (t, 2H), 3,3 (s, 3H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332$.

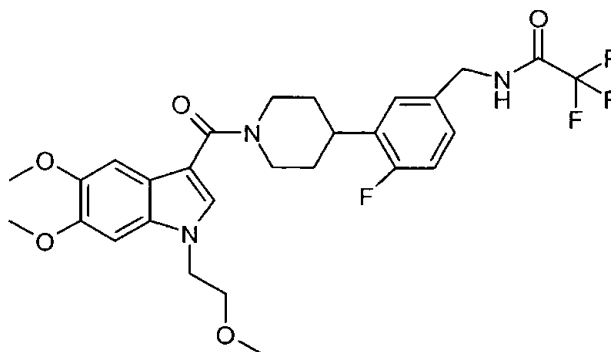
C. Ácido de 5,6-Dimetoxi-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico



5

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 2E usando 1-[5,6-dimetoxi-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona como material de partida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 11,8 (s a, H), 7,8 (s, H), 7,5 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 4,4 (t, 2H), 3,8 (d, 6H), 3,6 (t, 2H), 3,3 (s, 3H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 280$.

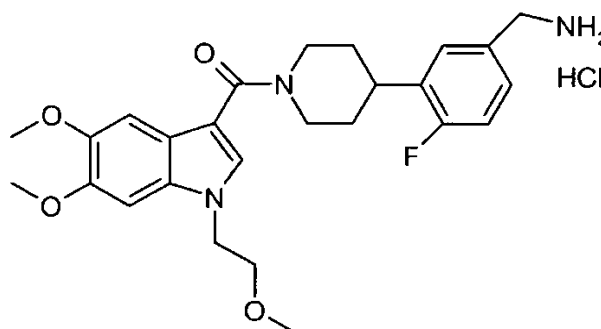
D. *N*-(3-{1-[5,6-Dimetoxi-1-(2-metoxi-etil)-1H-indolo-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida



10

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1G usando ácido de 5,6-dimetoxi-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico como material de partida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,3 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, H), 6,8 (s, 1 H), 6,7 (bs, H), 4,6 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,9 (s, 6H), 3,7 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,1 (m, 3H), 1,9(m, 2H), 1,8 (m, 2H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$.

15 E. Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5,6-dimetoxi-1-(2-metoxi etil)-1H-indol-3-il]-metanona

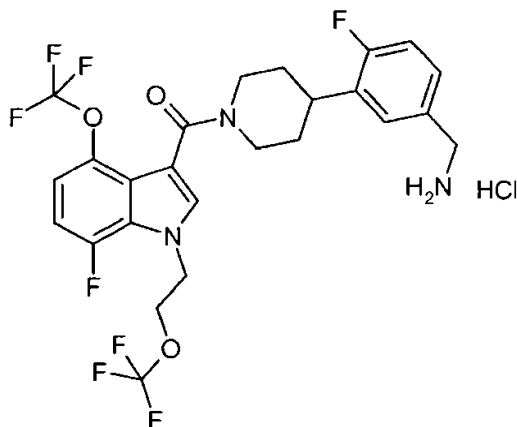
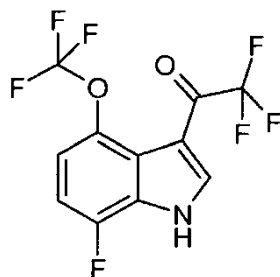


20

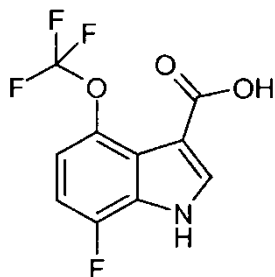
El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1H usando *N*-(3-{1-[5,6-dimetoxi-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-4-fluoro-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida como material de partida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8,3 (s a, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, H), 7,2 (m, 3H), 4,5 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,8 (d, 6H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,2 (m, 3H), 1,9-1,6 (m, 4H). LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 0$.

Ejemplo 21

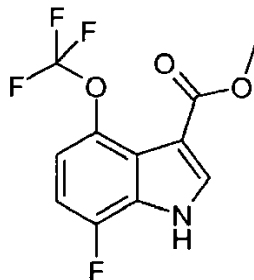
Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-4-trifluorometoxi-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona

5 A. 2,2,2-Trifluoro-1-(7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il)-etanona

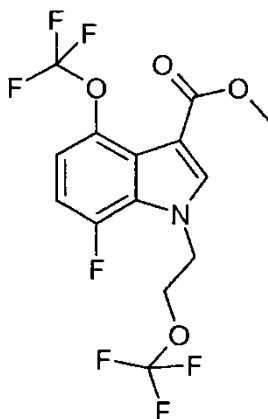
Una mezcla de 7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol (645 mg, 2,94 mmol) y TFAA (1,64 ml, 11,7 mmol) en DMF (10 ml) se agita a 40°C durante una noche. Esta mezcla se reparte entre agua y Et₂O. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con Na₂CO₃ saturada, agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El polvo de color beige se suspende en CH₂Cl₂ y heptano. La suspensión se concentra al vacío y se seca por aire. El rendimiento de la reacción es de 680 mg (73%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 13,69 (s a, 1H), 8,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,40-7,20 (m, 2H); ¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆): δ -56,86 (s, 3F), -70,38 (s, 3F), -131,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 F); MS 316 (M+1).

B. Ácido de fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico

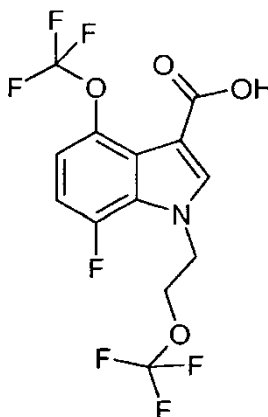
Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-il)-etanona (200 mg, 0,63 mmol) en MeOH (2 ml) y NaOH 5 M (10 ml) se calienta a 140°C. Se añade agua ocasionalmente para compensar la pérdida de disolvente. Después de 8 h, la mezcla se enfría a ta. Esta mezcla se reparte entre agua y Et₂O. Las dos capas se separan y la capa acuosa se enfría en un baño de hielo. Se añade ácido acético al 50% hasta alcanzar un pH de ~4. La capa acuosa acidificada se extrae con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío para dar 87 mg (52%) del producto en forma de un polvo de color beige. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 12,75 (s a, 1H), 12,10 (s a, 1H), 8,14 (s, 1 H), 7,20-7,00 (m, 2H); ¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆): δ -56,62 (s, 3F), -132,83 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 F); MS 264 (M+1).

C. Éster metílico del ácido 7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico

5 Se burbujea gas HCl en una disolución de ácido 7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico (80 mg, 0,3 mmol) en MeOH (20 ml) durante 30 s. La mezcla se agita a ta durante una noche. La mezcla se concentra al vacío y la mezcla se suspende en CH₂Cl₂ y heptano. Esta suspensión se concentra a sequedad al vacío para producir 70 mg (84%) del producto en forma de un polvo de color amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,85 (s a, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 1 H), 7,05-6,90 (m, 1H), 3,91 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -57,84 (s, 3F), -135,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 F); MS 278 (M+1).

D. Éster metílico del ácido 7-fluoro-4-trifluorometoxi-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico

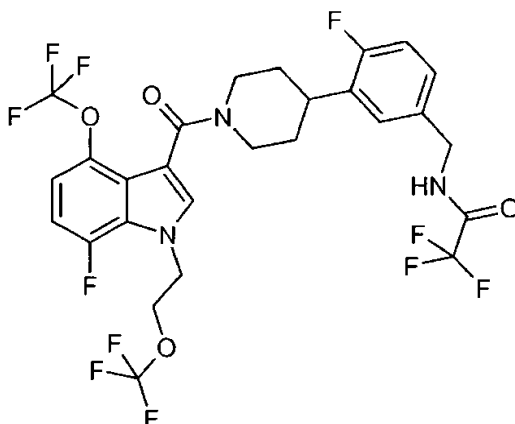
10 Una mezcla de éster metílico del ácido 7-fluoro-4-trifluorometoxi-1*H*-indol-3-carboxílico (70 mg, 0,25 mmol) y NaH (~20 mg, dispersión al 60% en aceite) en THF (5 ml) se agita a ta durante 5 min. Se añade éster 2-trifluorometoxi-etílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (J. Org. Chem 2001, 66, 1061-1062) (98 µg, 0,38 mmol). Esta mezcla se agita a ta durante 30 min. Se añade NH₄Cl saturado y la mezcla se reparte entre agua y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (80/20) como eluyente para dar 84 mg (86%) del producto como una película de color ligeramente amarilla. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,86 (s, 1H), 7,15-7,05 (m, 1 H), 7,05-6,90 (m, 1H), 4,60 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,32 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -57,79 (s, 3F), -60,72 (s, 3F), -136,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1F); MS 390 (M+1).

20 E. Ácido 7-fluoro-4-trifluorometoxi-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico

Una mezcla de éster metílico del ácido 7-fluoro-4-trifluorometoxi-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico (80 mg, 0,21 mmol) en MeOH (5 ml) y NaOH acuoso (1,0 M, 5 ml) se agita a 30°C durante una noche. La mezcla se concentra al vacío para retirar el disolvente orgánico. El residuo se reparte entre agua y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa acuosa se acidifica con HCl conc. a un valor de pH de ~2. La capa acuosa se extrae con EtOAc.

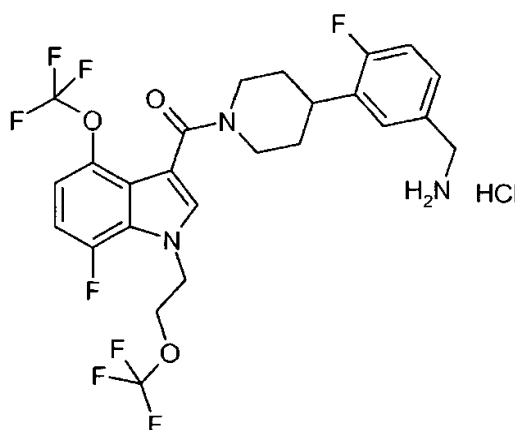
5 El extracto orgánico se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío para dar 68 mg (86%) del producto en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,97 (s, 1H), 7,15-7,05 (m, 1 H), 7,05-6,95 (m, 1H), 4,63 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,34 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -58,70 (s, 3F), -61,63 (s, 3F), -137,15 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 F); MS 376 (M+1).

10 D. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-4-trifluorometoxi-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida



15 Una mezcla de ácido 7-fluoro-4-trifluorometoxi-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico (60 mg, 0,16 mmol), Et₃N (45 μl, 0,32 mmol), hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (658 mg, 0,19 mmol) y EDCI (46 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agita a ta durante una noche. La mezcla se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 50/50 a 0/100) como eluyente para dar 80 mg (75%) del producto en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,31 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,10-6,85 (m, 3H), 6,69 (s a, 1H), 5,15-4,70 (m a, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,35-4,25 (m, 2H), 3,95-3,60 (m, 1H), 3,30-2,70 (m, 3H), 2,10-1,50 (m, 4H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -58,45 (s, 3F), -61,56 (s, 3F), -76,32 (s, 3F), -120,03 (s, 1F), -137,86 (d, *J* = 11,3 Hz, 1F); MS 662 (M+1, 100%).

20 E. Hidrocloreto de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-4-trifluorometoxi-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona



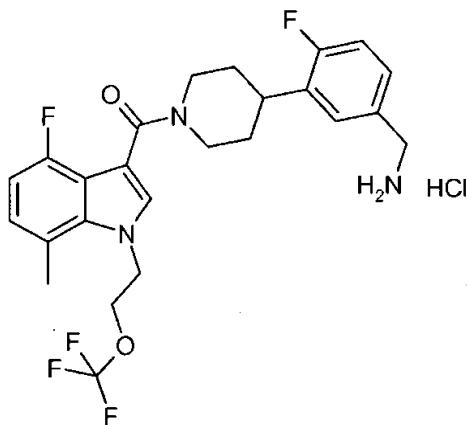
25 A una mezcla de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[7-fluoro-4-trifluorometoxi-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida (70 mg, 0,11 mmol) en MeOH (5 ml) se le añade K₂CO₃ acuoso (700 mg, disuelto en 3 ml de H₂O). Esta mezcla se agita a ta durante 7 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío para retirar la mayor parte del metanol. El residuo se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en Et₂O y se añade HCl en Et₂O (1,0 M, 3 ml). La suspensión resultante se concentra al vacío y después se seca al

30 vacío para producir 45 mg (70%) del producto en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,38 (s a, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,55-7,30 (m, 2H), 7,30-7,00 (m, 3H), 4,90-4,60 (m, 3H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,10-3,90 (m, 1H),

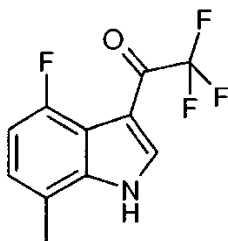
3,90-3,55 (m, 1H), 3,25-2,60 (m, 3H), 2,00-1,50 (m, 4H); ^{19}F RMN (DMSO- d_6): δ -57,54 (s, 3F), -59,68 (s, 3F), -120,09 (s, 1F), -135,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1F). MS 567 (M+1, 100%).

Ejemplo 22

5 Hidrocloruro de 4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-fluoro-7-metil-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona

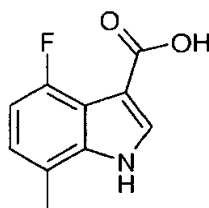


A. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-fluoro-7-metil-1H-indol-3-il)-etanona



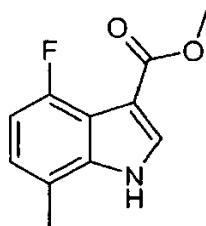
10 Una mezcla de 4-fluoro-7-metil-1H-indol (650 mg, 4,35 mmol) y TFAA (1,7 ml, 12,2 mmol) en DMF (20 ml) se agita a ta durante 30 min. Esta mezcla se reparte entre agua y Et₂O. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con Na₂CO₃ saturada, agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío para producir 690 mg (73%) del producto en bruto en forma de un polvo de color beige. ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 12,09 (s a, 1H), 8,43 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,20-6,80 (m, 2H), 2,50 (s, 3H); ^{19}F RMN (DMSO- d_6): δ -70,05 (s, 3F), -112,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 F); MS 246 (M+1).

15 B. Ácido 4-fluoro-7-metil-1H-indol-3-carboxílico

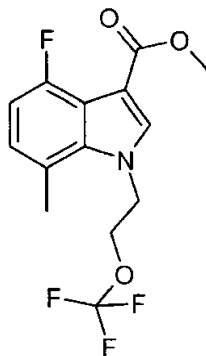


20 Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-7-metil-1H-indol-3-il)-etanona (100 mg, 0,41 mmol) en MeOH (2 ml) y NaOH 5 M (10 ml) se calienta a 140°C durante 45 min. Se añade ocasionalmente agua para compensar la pérdida de disolvente. La mezcla se enfría a ta. Esta mezcla se reparte entre agua y Et₂O. Las dos capas se separan y la capa acuosa se enfría en un baño de hielo. Se añade ácido acético glacial hasta alcanzar un valor de pH de ~4. La capa acuosa acidificada se extrae con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío para dar 55 mg (69%) del producto en forma de un polvo de color ligeramente rosa. ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 12,2 (s a, 1H), 11,86 (s a, 1H), 8,00 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 7,00-6,85 (m, 1H), 6,85-6,70 (m, 1H), 2,44 (s, 3H); ^{19}F RMN (DMSO- d_6): δ -117,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 F); MS 194 (M+1).

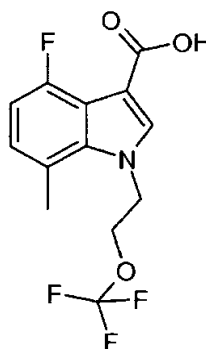
25

C. Éster metílico del ácido 4-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

- 5 Se burbujea gas HCl en una disolución de ácido 4-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-carboxílico (50 mg, 0,26 mmol) en MeOH (20 ml) durante 30 s. La mezcla se agita a ta durante una noche. La mezcla se concentra al vacío y la mezcla se suspende en CH₂Cl₂ y heptano. Esta suspensión se concentra a sequedad al vacío para producir 50 mg (92%) del producto en forma de un polvo de color púrpura. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,05-6,90 (m, 1 H), 6,90-6,85 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -116,39 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 F); MS 208 (M+1).

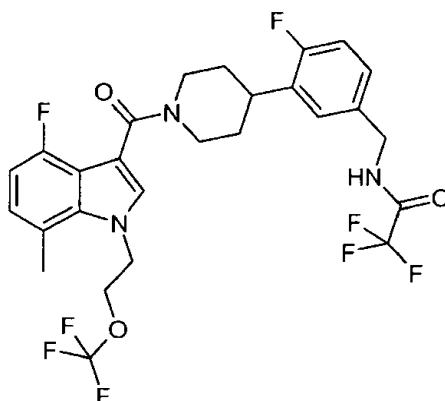
D. Éster metílico del ácido 4-fluoro-7-metil-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico

- 10 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-fluoro-7-metil-1*H*-indol-3-carboxílico (45 mg, 0,22 mmol) y NaH (~20 mg, dispersión al 60% en aceite) en THF (5 ml) se agita a ta durante 5 min. Se añade éster 2-trifluorometoxi-etílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (J. Org. Chem 2001, 66, 1061-1062) (100 µg, 0,38 mmol). Esta mezcla se agita a ta durante 30 min. Se añade NH₄Cl saturado y la mezcla se reparte entre agua y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material en
- 15 bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 80/20 a 50/50) como eluyente para dar 30 mg (42%) del producto en forma de un polvo de color beige. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,75 (s, 1H), 7,00-6,90 (m, 1 H), 6,90-6,75 (m, 1H), 4,67 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,26 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -60,76 (s, 3F), -115,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 F); MS 320 (M+1).

E. Ácido 4-fluoro-7-metil-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico

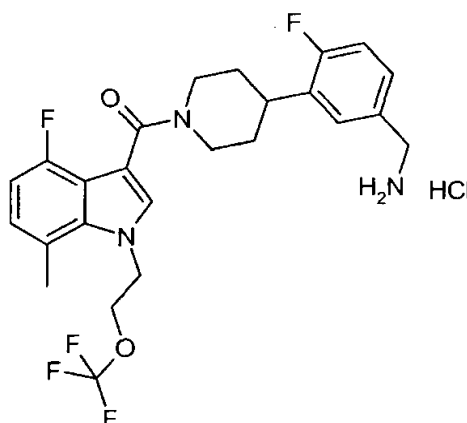
- 20 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-fluoro-7-metil-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico (25 mg, 0,078 mmol) en MeOH (5 ml) y NaOH acuoso (3,0 M, 5 ml) se agita a 40°C durante 4 h. La mezcla se concentra al vacío para retirar el disolvente orgánico. El residuo se reparte entre agua y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa acuosa se acidifica con HCl conc. a un valor de pH de ~2. La capa acuosa se extrae con EtOAc. El extracto orgánico
- 25 se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío para dar 21 mg (88%) del producto en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,05-6,90 (m, 1 H), 6,90-6,80 (m, 1H), 4,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,28 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -60,79 (s, 3F), -115,78 (s, 1 F); MS 306 (M+1).

D. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[4-fluoro-7-metil-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida



5 Una mezcla de ácido 4-fluoro-7-metil-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxílico (18 mg, 0,059 mmol), Et₃N (25 l, 0,17 mmol), clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-piperidin-4-il-bencil)-acetamida (24 mg, 0,071 mmol) y EDCI (17 mg, 0,089 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El material en bruto se purifica sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (de 50/50 a 0/100) como eluyente para dar 29 mg (83%) del producto en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,26 (s, 1 H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,10-6,95 (m, 1 H), 6,95-6,85 (m, 1 H), 6,80-6,70 (m, 1 H), 6,61 (br s, 1 H), 5,20-4,70 (br m, 1 H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 2H), 4,10-3,80 (m, 1 H), 3,30-2,80 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,10-1,50 (m, 4H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -60,69 (s, 3F), -75,35 (s, 3F), -119,02 (s, 1F), 123,63 (s, 1F); MS 592 (M+1, 100%).

E. Hidrocloruro de 4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-fluoro-7-metil-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona



15 A una mezcla de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-fluoro-3-{1-[4-fluoro-7-metil-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1*H*-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-bencil)-acetamida (25 mg, 0,042 mmol) en MeOH (5 ml) se le añade K₂CO₃ acuoso (29 mg, disuelto en 3 ml de H₂O). Esta mezcla se agita a ta durante 4 h y después a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío para retirar la mayor parte del metanol. El residuo se reparte entre H₂O y EtOAc. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío.

20 El residuo se disuelve en Et₂O y se añade HCl en Et₂O (1,0 M, 2 ml). La suspensión resultante se concentra al vacío y después se seca al vacío para producir 14 mg (62%) del producto en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,32 (br,s 3H), 7,60 (s, 1 H), 7,55-7,45 (m, 1 H), 7,40-7,30 (m, 1 H), 7,30-7,10 (m, 1 H), 7,00-6,85 (m, 1 H), 6,85-6,70 (m, 1 H), 4,90-4,60 (m, 3H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 1 H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,30-2,70 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,90-1,60 (m, 4H); ¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆): δ -59,63 (s, 3F), -120,33 (s, 1F), -125,01 (s, 1 F); MS 496 (M+1, 100%).

25

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Las propiedades del compuesto de la presente invención se demuestran por: 1) su Potencia inhibidora de β-Triptasa (valores CI₅₀ y K_i).

Procedimiento de ensayo in vitro

30 Como todas las acciones de la triptasa, como se ha descrito en la sección de antecedentes, dependen de su actividad catalítica, entonces los compuestos que inhiben su actividad catalítica inhibirán potencialmente las

acciones de la triptasa. La inhibición de esta actividad catalítica puede medirse por medio del ensayo enzimático in vitro y el ensayo celular.

La actividad de inhibición de la triptasa se confirma usando triptasa aislada de pulmón humano o β triptasa humana recombinante expresada en células de levadura. Se obtienen resultados esencialmente equivalentes usando la enzima nativa aislada o la enzima expresada. El procedimiento de ensayo emplea una microplaca de 96 pocillos (Costar 3590) usando L-piroglutamil-L-prolil-L-arginina-para-nitroanilida (S2366: Quadratech) como sustrato (esencialmente como describe McEuen et. al. Biochem Pharm, 1996, 52, páginas 331-340). Los ensayos se realizan a temperatura ambiente usando sustrato 0,5 mM ($2 \times K_m$) y la microplaca se lee en un lector de microplacas (lector de placas Beckman Biomek) a una longitud de onda de 405 nm.

5

10 Materiales y Métodos para la Selección Primaria de la Triptasa (Ensayo Cromogénico)

Tampón de Ensayo

Tris (pH 8,2) 50 mM, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, 50 μ g/ml de heparina.

Sustrato

S2366 (Soluciones madre de una concentración 2,5 mM).

15 Enzima

Soluciones madre de beta triptasa recombinante purificada de 310 μ g/ml.

Protocolo (Determinación de un solo punto)

- Añadir 60 μ l de sustrato diluido (concentración final de 500 μ M en tampón de ensayo) a cada pocillo.
- Añadir compuesto por duplicado, a una concentración final de 20 μ M, a un volumen de 20 μ l

20

- Añadir enzima a una concentración final de 50 ng/ml en un volumen de 20 μ l
- El volumen total de cada pocillo es de 100 μ l
- Agitar brevemente para mezclar e incubar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 30 minutos
- Leer las absorbancias a 405 nM

Cada placa tiene los siguientes controles:

Totales:	60 μ l de sustrato, 20 μ l de tampón (con una concentración final del 0,2% de DMSO), 20 μ L de enzima
No específico:	60 μ l de sustrato, 40 μ l de tampón (con DMSO al 0,2%)
Totales:	60 μ l de sustrato, 20 μ l de tampón (Sin DMSO), 20 μ l de enzima
No específico:	60 μ l de sustrato, 40 μ l de tampón (Sin DMSO)

25 Protocolo(Determinación de CI_{50} y K_i)

El protocolo es esencialmente igual que el anterior con la excepción de que el compuesto se añade por duplicado a las siguientes concentraciones finales: 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 μ M (Todas la diluciones se realizan manualmente). Para cada ensayo, ya sea la determinación de un solo punto o del valor de CI_{50} se usa un compuesto patrón para obtener el CI_{50} por comparación. A partir del valor de CI_{50} , la K_i puede calcularse usando la siguiente fórmula: $K_i = CI_{50}/(1 + [Sustrato]/K_m)$.

30

Los datos experimentales proporcionados a continuación son una representación de la actividad inhibidora indicada por los valores de K_i para los ejemplos que se proporcionan a continuación. Las realizaciones particulares que se presentan más adelante son ilustrativas y no limitan los equivalentes relacionados.

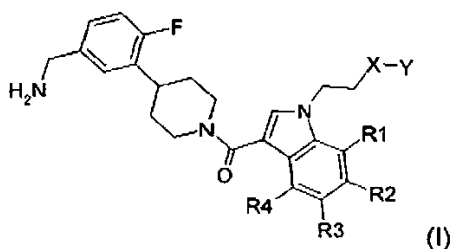
ES 2 437 164 T3

Número de Ejemplo	Ki de Triptasa (nM)
1	116
2	45
3	35
4	26
5	322
6	35
7	365
8	134, 74
9	49, 32
10	146, 122
11	208, 186
12	171
13	129
14	48
15	45
16	649
17	25
18	192
19	142
20	90
21	487
22	731

La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 en la que cada uno de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se selecciona, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi, de tal forma que exactamente dos de los sustituyentes son hidrógeno;

X se elige entre el grupo que consiste en un enlace, CH_2 y O;

Y se elige entre el grupo que consiste en CH_3 y CF_3 ;

con la condición de que cuando R_1 es F, R_2 y R_3 son H, R_4 es trifluorometoxi, y X es O, Y no pueda ser CH_3 ;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

X es O e Y es CH_3 ;

X es CH_2 e Y es CH_3 ;

X es un enlace e Y es CH_3 ; o

15 X es O e Y es CF_3 .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R_1 es CH_3 , R_2 es H, R_3 es Cl y R_4 es H;

R_1 es CH_3 , R_2 es F, R_3 es H y R_4 es H;

R_1 es CH_3 , R_2 es H, R_3 es F y R_4 es H;

20 R_1 es CH_3 , R_2 es H, R_3 es H y R_4 es F;

R_1 es OCF_3 , R_2 es H, R_3 es H y R_4 es F;

R_1 es CH_3 , R_2 es H, R_3 es H y R_4 es Cl;

R_1 es F, R_2 es H, R_3 es H y R_4 es OCF_3 ;

R_1 y R_4 son Cl, y R_2 y R_3 son H;

25 R_1 es Cl, R_2 es H, R_3 es H y R_4 es F;

R_1 es Cl, R_2 es H, R_3 es H y R_4 es OCF_3 ;

R_1 es OCF_3 , R_2 es H, R_3 es H y R_4 es Cl;

R_1 es F, R_2 es H, y R_3 es H y R_4 es CF_3 ;

R_1 es OCH_3 , R_2 es H, R_3 es H y R_4 es CF_3 ;

30 R_1 es F, R_2 es H, R_3 es H y R_4 es CH_3 ;

R_1 y R_3 son H, y R_2 y R_4 son Cl;

R_1 y R_4 son F, y R_2 y R_3 son H

R_1 y R_3 son H, y R_2 y R_4 son F;

R₁ y R₂ son H, y R₃ y R₄ son F; o

R₁ y R₄ son H, y R₂ y R₃ son OCH₃.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

R₁ es CH₃, R₂ es H, R₃ es Cl y R₄ es H;

5 R₁ es CH₃, R₂ es F, R₃ es H y R₄ es H;

R₁ es CH₃, R₂ es H, R₃ es F y R₄ es H;

R₁ es CH₃, R₂ es H, R₃ es H y R₄ es F;

R₁ es OCF₃, R₂ es H, R₃ es H y R₄ es F;

R₁ es CH₃, R₂ es H, R₃ es H y R₄ es Cl;

10 R₁ es F, R₂ es H, R₃ es H y R₄ es OCF₃,

R₁ y R₄ son Cl, y R₂ y R₃ son H;

R₁ es Cl, R₂ es H, R₃ es H y R₄ es F;

R₁ es Cl, R₂ es H, R₃ es H y R₄ es OCF₃;

R₁ es OCF₃, R₂ es H, R₃ es H y R₄ es Cl;

15 R₁ es F, R₂ es H, y R₃ es H y R₄ es CF₃;

R₁ es OCH₃, R₂ es H, R₃ es H y R₄ es CF₃;

R₁ es F, R₂ es H, R₃ es H y R₄ es CH₃;

R₁ y R₃ son H, y R₂ y R₄ son Cl;

R₁ y R₄ son F, y R₂ y R₃ son H

20 R₁ y R₃ son H, y R₂ y R₄ son F;

R₁ y R₂ son H, y R₃ y R₄ son F; o

R₁ y R₄ son H, y R₂ y R₃ son OCH₃.

5, El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

[4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-metanona;

25 [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-metanona;

[4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-metanona;

[4-(5-Aminometil-4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-metanona;

[4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona;

[4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-metanona;

30 [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-(1-butil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il)-metanona; ;

Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,7-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;

Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-cloro-4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;

35 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-cloro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona;

Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-(1-propil-7-fluoro-4-trifluorometoxi-1H-indol-3-il)-metanona ;

- Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-cloro-1-(2-metoxi-etil)-7-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-metanona;
- Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1H-indol-3-il]-metanona;
- 5 Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-1H-indol-3-il]-metanona;
- Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-4-metil-1H-indol-3-il]-metanona;
- Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,6-dicloro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;
- 10 [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,7-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;
- Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,6-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;
- Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4,5-difluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona;
- Hidrocloruro de [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[5,6-dimetoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]-metanona
- 15 [4-(5-Aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[7-fluoro-4-trifluorometoxi-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona; y
- [4-(5-aminometil-2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-[4-fluoro-7-metil-1-(2-trifluorometoxi-etil)-1H-indol-3-il]-metanona.
6. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una afección fisiológica que necesita mejora de un inhibidor de triptasa, en donde la afección fisiológica se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria, una enfermedad de destrucción del cartílago de las articulaciones, conjuntivitis ocular, conjuntivitis vernal, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerodermia, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, fibrosis miocárdica, neurofibromas, cicatrices hipertróficas, afecciones dermatológicas, afecciones relacionadas con la ruptura de placas ateroscleróticas, enfermedad periodontal, retinopatía diabética, crecimiento tumoral, anafilaxis, esclerosis múltiple, úlceras pépticas e infección viral sincitial.
- 20
7. Un compuesto según la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de una afección fisiológica que necesita mejora de un inhibidor de triptasa, en donde la afección fisiológica es una enfermedad inflamatoria.
- 25
8. Un compuesto según la reivindicación 7 para uso en el tratamiento de una afección fisiológica que necesita mejora de un inhibidor de triptasa, en donde la enfermedad inflamatoria es inflamación de las articulaciones, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis traumática, artritis por rubeola, artritis psoriática, asma u osteoartritis.
- 30
9. Un compuesto según la reivindicación 7 para uso en el tratamiento de una afección fisiológica que necesita mejora de un inhibidor de triptasa, en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria del intestino.
10. Un compuesto según la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de una afección fisiológica que necesita mejora de un inhibidor de triptasa, en donde la afección fisiológica es COPD.
- 35
11. Un compuesto según la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de una afección fisiológica que necesita mejora de un inhibidor de triptasa, en donde la afección fisiológica es asma.
12. Un compuesto según la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de una afección fisiológica que necesita mejora de un inhibidor de triptasa, en donde la afección fisiológica es una afección dermatológica.
- 40
13. Un compuesto según la reivindicación 12 para uso en el tratamiento de una afección fisiológica que necesita mejora de un inhibidor de triptasa, en donde la afección dermatológica se selecciona de dermatitis atópica, psoriasis y eczema.
14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.