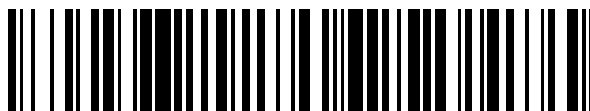


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 594**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)
C07D 209/10 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2007** **E 07786740 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013** **EP 2049480**

54 Título: **Derivados de 2-arilindol como inhibidores de mPGES-1**

30 Prioridad:

14.07.2006 IT MI20061368

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

05.02.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALISI, MARIA ALESSANDRA;
CAZZOLLA, NICOLA;
GAROFALO, BARBARA;
FURLOTTI, GUIDO;
MAUGERI, CATERINA;
OMBRATO, ROSELLA;
COLETTA, ISABELLA;
POLENZANI, LORENZO;
MANGANO, GIORGINA;
GARRONE, BEATRICE y
GUGLIELMOTTI, ANGELO**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 441 594 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-arilindol como inhibidores de mPGES-1.

5 La presente invención se refiere a un compuesto 2-arilindol sustituido en posición 5, a una composición farmacéutica que lo comprende, a compuestos intermedios y a un procedimiento de preparación para los mismos.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto 2-arilindol sustituido en la posición 5, que presenta actividad inhibidora de los mPEG-1.

10 Es conocido que las prostaglandinas (PG) son ácidos grasos oxigenados sintetizados y liberados en el espacio extracelular y posteriormente en el plasma, orina y otros líquidos biológicos.

15 Son biorreguladores importantes, aunque también mediadores inflamatorios que modulan las reacciones intracelulares y la comunicación intercelular.

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

El enzima responsable de la síntesis de las prostaglandinas PGE₂ es la prostaglandina-E sintasa (PGES), que convierte el endoperoxido PGH₂, formado a partir del ácido araquidónico por la acción de las ciclooxigenasas, en PGE₂. La actividad de las PGES se ha observado tanto en la fracción citosólica como en la ligada a membrana en diversos tipos de células.

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

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

Los fármacos que inhiben el enzima COX-2 se ha demostrado que resultan eficaces para aliviar la inflamación y el dolor en patologías inflamatorias crónicas tales como la artritis, aunque su uso prolongado puede inducir daños en el tejido causados por una sobreproducción de citoquinas, por ejemplo TNF α e IL-1 β (Stichtenoth D.O., Microsomal prostaglandin E synthase is regulated by proinflammatory cytokines and glucocorticoids in primary rheumatoid synovial cells, J. Immunol. 167:469, 2001). Además, el uso prolongado de estos fármacos se asocia a efectos secundarios cardiovasculares. Ello ha conducido a la retirada del mercado de varios inhibidores selectivos de COX-2 y a una revisión de las indicaciones para la totalidad de la clase de estos fármacos.

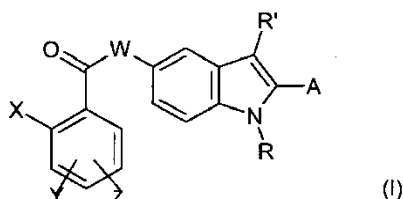
Recientemente algunos esfuerzos de investigación se han concentrado en superar los efectos secundarios de los inhibidores de COX-2 mediante el estudio de inhibidores de mPGES-1 con el fin de desarrollar fármacos que resulten activos en el tratamiento de la inflamación y el dolor.

Además, numerosos estudios han demostrado que las prostaglandinas PGE₂ son factores inductores de tumores (Castellone M.D. *et al.*, Prostaglandin E₂ promotes colon cancer growth through a novel Gs-Axin-B-catenin", Science 310:1504-1510, 2005; Mehrotra S. *et al.*, Microsomal prostaglandin E₂ in breast cancer: a potential target for therapy, J. Pathol. 208(3):356-63, 2006; Nakano *et al.*, Induction of macrophagic prostaglandin E₂ synthesis by glioma cells, J. Neurosurgery 104(4):574-582, 2006) que participan en la angiogénesis, la proliferación celular y funciones de migración celular. También se ha descubierto que los inhibidores selectivos de FANS y COX-2 inhiben diversos tipos

de tumores, incluyendo tumores colorrectales, esofágicos, de mama, de pulmón y de vejiga, mediante la inhibición de PGE₂. Las prostaglandinas PGE₂ derivadas de COX-2 inducen el crecimiento tumoral mediante la unión a los receptores mismos y la activación de señales de control de la proliferación, migración y apoptosis celulares y la angiogénesis (Wang D. *et al.*, Prostaglandin and cancer, Gut. 55(1):115-22, 2006; Han C. *et al.*, Prostaglandin E₂ receptor EP1 transactivates EGFR/MET receptor tyrosine kinases and enhances invasiveness in human hepatocellular carcinoma cells, Journal of Cellular Physiology 207:261-270, 2006).

Se ha descubierto un compuesto 2-arilindol sustituido en la posición 5 que presenta actividad inhibidora selectiva de mPGES-1.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto 2-arilindol sustituido en posición 5, de fórmula (I):



en la que:

X es un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, ciano, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxi, alcoxi(C₁-C₃), fenilo o alquil(C₁-C₃)-fenilo.

Y y Z que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de H o halógeno, o un grupo alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxi, alcoxi(C₁-C₃), fenilo, COOH, alquil(C₁-C₃)-COOH, alquenil(C₂-C₃)-COOH, COOR, CONH₂, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃ o NHSO₂CH₃,

W es un átomo de O o un grupo CH₂ o NH,

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o un grupo cicloalquilo(C₃-C₇) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxi,

R' es un átomo de H o un grupo alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxi,

A es un grupo fenilo, naftilo o piridina sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxi, trifluorometilo, nitro, amino, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxi, alcoxi(C₁-C₃), benciloxi, COOH, COOR, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR₁R₂, OPOR₁R₂, alquil(C₁-C₆)-COOH, alquenil(C₂-C₆)-COOH, fenilo y alquil(C₁-C₃)fenilo,

en los que, a su vez,

R₁ y R₂, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son alquilo(C₁-C₃), y las sales de adición de ácido, estereoisómeros, enantiómeros, hidratos, solventes y formas polimórficas fisiológicamente aceptables de los mismos.

La cadena de los diversos grupos alquilo que pueden encontrarse presentes en el compuesto de fórmula (I) puede ser lineal o ramificada.

En el caso de determinados sustituyentes, el compuesto de fórmula (I) según la presente invención puede contener un átomo de carbono asimétrico y, de esta manera, pueden encontrarse en forma de estereoisómeros y enantiómeros. Son ejemplos típicos de dichos sustituyentes, 2-butanol, 2-metilbutilo, ácido 2-butenico, ácido 2-metilpropanoico y 1,2-pentanodiol.

Preferentemente, el halógeno es bromo, cloro o flúor.

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

Son significados preferidos de Y y Z: H, halógeno, nitro, COOH, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo y alcoxi(C₁-C₃). Son significados particularmente preferidos de Y y Z: Cl, Br, F, trifluorometilo, nitro, COOH, metilo, etilo, metoxi y etoxi.

Son significados preferidos de R: metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclohexilo.

Son significados preferidos de R': H, metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclohexilo.

5 Son significados preferidos de A: fenilo, naftilo y piridina sustituidos opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) y benciloxi.

Un primer significado particularmente preferido de A es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre Br, Cl, F, metilo, etilo, metoxi, etoxi y benciloxi.

10 Un segundo significado particularmente preferido de A es naftilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre Br, Cl, F, metilo, etilo, metoxi, etoxi y benciloxi.

Un tercer significado particularmente preferido de A es piridina sustituida opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre Br, Cl, F, metilo, etilo, metoxi, etoxi y benciloxi.

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

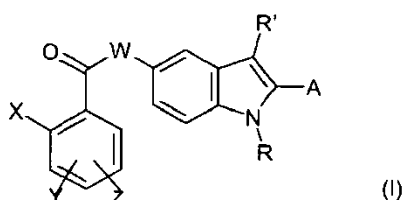
20 Son ejemplos típicos de ácidos minerales fisiológicamente aceptables, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico.

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

Son ejemplos típicos de bases minerales fisiológicamente aceptables adecuadas: amonio, calcio, magnesio, sodio y potasio.

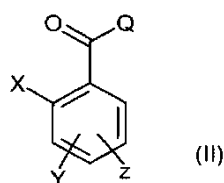
30 Son ejemplos típicos de bases orgánicas fisiológicamente aceptables adecuadas: arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilglucamina, glucamina, glucosamina,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

35 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto 2-arilindol sustituido en la posición 5, de fórmula (I):



40 en la que A, X, Y, Z, W, R y R' presentan los significados proporcionados anteriormente, y las sales de adición, estereoisómeros, enantiómeros, hidratos, sulfatos y formas polimórficas fisiológicamente aceptables de los mismos.

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

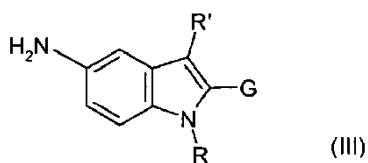


45 en la que:

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

50 Q es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo,

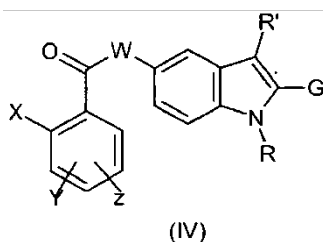
con un compuesto de fórmula (III):



en la que:

- 5 R y R' presentan los significados proporcionados anteriormente, y
G presenta los mismos significados que A o es un átomo de hidrógeno,
proporcionando un compuesto de fórmula (IV):

10



en la que:

- 15 X, Y, Z, W, G, R y R' presentan los significados proporcionados anteriormente,
y

- b) en el caso de que G sea H, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V):

20

IA (V)

en la que:

- 25 I es un átomo de yodo, y
A presenta los significados proporcionados anteriormente,
proporcionando el compuesto de fórmula (I), y

30

c) formando, en caso de que se desee, una sal de adición fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula (IV) de la etapa (a) en la que G es diferente de H o del compuesto de fórmula (I) de la etapa (b).

35

Claramente, el compuesto de fórmula (IV) en la que G es diferente de H, no es ningún otro que el compuesto de fórmula (I). De esta manera, en la etapa (c) anteriormente indicada, en todos los casos se obtiene una sal de adición fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

40

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

45

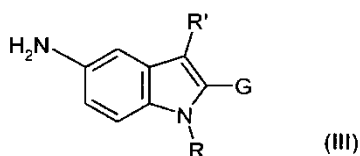
Según una segunda forma de realización, la etapa (a) anteriormente indicada se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que Q es OH con una amina de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado según técnicas estándares.

La reacción en la etapa (b) anteriormente indicada entre un compuesto de fórmula (IV) en la que G es H y un yoduro de arilo de fórmula (V) también se lleva a cabo según técnicas estándares.

50

Los compuestos intermedios de fórmula (III) son nuevos.

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



en la que:

5 R es un grupo alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxilo,
 R' es un átomo de H o un grupo alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxilo,

10 G es un grupo fenilo, naftilo o piridina sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₃), benciloxi, COOH, COOR, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR₁R₂, OPOR₁R₂, alquil(C₁-C₆)-COOH, alquenil(C₂-C₆)-COOH, fenilo y alquil(C₁-C₃)fenilo, en los que, a su vez,

15 R₁ y R₂, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son alquilo(C₁-C₃); bajo la condición, sin embargo, de que G no es un grupo fenilo no sustituido en el caso de que R es metilo y R' es H.

20 Son significados preferidos de R, metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclohexilo.

Son significados preferidos de R', H, metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclohexilo.

25 Un primer significado particularmente preferido de A es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre Br, Cl, F, metilo, etilo, metoxi, etoxi y benciloxi.

Un segundo significado particularmente preferido de A es naftilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, los cuales pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre Br, Cl, F, metilo, etilo, metoxi, etoxi y benciloxi.

30 Un tercer significado particularmente preferido de A es piridina sustituida opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre Br, Cl, F, metilo, etilo, metoxi, etoxi y benciloxi.

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

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

40 En la presente descripción y en las reivindicaciones, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que proporciona una mejora evaluable de por lo menos un síntoma o parámetro de un trastorno concreto.

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

50 Ventajosamente, la composición farmacéutica según la presente invención se utiliza en el tratamiento del dolor en patologías inflamatorias crónicas, tales como la artritis, o de tumores, particularmente tumores colorrectales, esofágicos, de mama, de pulmón y de vejiga.

55 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en formas de dosificación adecuadas que comprenden una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I) o de una sal de adición, estereoisómero, enantiómero, hidrato, solvato o forma polimórfica fisiológicamente aceptables del mismo, y por lo menos un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable.

60 Son ejemplos de formas de dosificación adecuadas, comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos, soluciones y jarabes para la administración oral, cremas, pomadas y apósitos antisépticos para la administración tópica, supositorios para la administración rectal y soluciones estériles para la administración mediante inyección o la administración con aerosol u oftálmica.

Las formas de dosificación pueden contener además otros ingredientes convencionales, por ejemplo: agentes conservantes, estabilizadores, surfactantes, tampones, sales para regular la presión osmótica, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes y similares.

- 5 En caso necesario para terapias particulares, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener otros ingredientes farmacológicamente activos cuya administración simultánea resulta beneficiosa.

10 La cantidad de compuesto de fórmula (I) o de una sal de adición, estereoisómero, enantiómero, hidrato, solvato o forma polimórfica fisiológicamente aceptables del mismo, y por lo menos un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dentro de un amplio intervalo según factores conocidos, por ejemplo el tipo de enfermedad que debe tratarse, la severidad de la enfermedad, el peso corporal del paciente, la forma de dosificación y la vía de administración seleccionada, el número de administraciones diarias y la eficacia del compuesto seleccionado de fórmula (I). Sin embargo, la cantidad óptima puede ser determinada fácilmente y de manera rutinaria por el experto en la materia.

15 Típicamente, la cantidad de compuesto de fórmula (I) o de una sal de adición, estereoisómero, enantiómero, hidrato, solvato o forma polimórfica fisiológicamente aceptable del mismo, y por lo menos un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la presente invención será la que permita proporcionar un nivel de administración de entre 0,0001 y 100 mg/kg/día y todavía más preferentemente entre 0,01 y 20 10 mg/kg/día.

Claramente, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención no resulta necesario que contengan la cantidad completa del compuesto de fórmula (I) ya que dicha cantidad eficaz puede añadirse mediante la administración de una pluralidad de dosis de la composición farmacéutica de la presente invención.

25 Las formas de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención pueden prepararse según técnicas que son bien conocidas por los químicos farmacéuticos, incluyendo la mezcla, el granulado, la compresión, la disolución, la esterilización y similares.

30 Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar adicionalmente la invención aunque, sin embargo, de manera no limitativa.

Ejemplo 1

35 Preparación de compuestos intermedios

a) 1-Metil-2-fenil-1H-indol-5-amina

40 A una solución de 2-fenil-5-nitroindol (preparada tal como se describe en J. Org. Chem. 31(1):65-9, 1966) (1 g, 4,2 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió hidruro sódico (suspensión al 50%) (0,20 g, 4,2 mmoles); la mezcla se dejó bajo agitación durante 30 minutos.

45 A la mezcla obtenida de esta manera a continuación se le añadió gota a gota yodometano (0,60 g, 4,2 mmoles) disuelto en DMF (10 ml) y la mezcla resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml).

50 Se agruparon las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄ y la solución se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía *flash* (eluyente: 7/3 hexano/acetato de etilo), proporcionando 1 g de 1-metil-5-nitro-2-fenil-1H-indol, que se utilizó en la reacción siguiente sin ninguna purificación adicional.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,83 (s, 3H), 6,88 (d, J=0,70 Hz, 1H), 7,47-7,68 (m, 5H), 7,73 (d, J=9,06 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H), 8,59 (d, J=2,05 Hz, 1H).

55 A una suspensión de 1-metil-5-nitro-2-fenil-1H-indol (1 g, 4 mmoles) en etanol de 95° (100 ml) se le añadió Pd/C al 10% (0,1 g, 0,1 mmoles) y la mezcla se sometió a hidrogenación en un hidrogenador de Parr (30 psi) durante 4 horas.

60 Se filtró la mezcla de reacción y la solución se evaporó bajo presión reducida, proporcionando 1 metil-2-fenil-1H-indol-5-amina (0,8 g), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,64 (s, 3H), 4,51 (br, s, 2H), 6,28 (d, J=0,88 Hz, 1H), 6,59 (dd, J=8,62, 2,19 Hz, 1H), 6,70 (d, J=1,46 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,48 Hz, 1H), 7,25-7,59 (m, 5H).

b) 1-etil-2-fenil-1H-indol-5-amina

Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 1a), con la excepción de que se utilizó yodoetano en lugar de yodometano.

1-etil-5-nitro-2-fenil-1H-indol: RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (t, J=7,16 Hz, 3H), 4,30 (q, J=7,16 Hz, 2H), 6,83 (d, J=0,58 Hz, 1H), 7,48-7,63 (m, 5H), 7,77 (d, J=9,21 Hz, 1H), 8,07 (dd, J=9,21, 2,34 Hz, 1H), 8,58 (d, J=2,34 Hz, 1H).

1-etil-2-fenil-1H-indol-5-amina: RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,28 (t, J=6,94 Hz, 3H), 3,59 (br, s, 2H), 4,13 (q, J=7,16, 2H), 6,37 (d, J=0,73 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=8,48, 2,19 Hz, 1H), 7,09 (d, J=1,90 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,62 Hz, 1H), 7,33-7,54 (m, 5H).

c) 1-isopropil-2-fenil-1H-indol-5-amina

Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente, en la etapa a), con la excepción de que se utilizó bromuro de isopropilo en lugar de yodometano.

1-isopropil-5-nitro-2-fenil-1H-indol:

masa monoisotópica=280,1; CL/EM (M+H)⁺=281,2.

d) 1-etil-2-(2-fluorofenil)-1H-indol-5-amina

A una suspensión que contenía acetato de cesio secado bajo vacío durante la noche a 140°C (3,6 g, 19 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (DMA, 5 ml) bajo una atmósfera inerte, se le añadieron acetato de paladio (12 mg, 0,05 mmoles), trifenilfosfina (55 mg, 0,21 mmoles), 1-etil-5-nitro-1H-indol (2 g, 10 mmoles) (preparados tal como se describe en Bioorg. Med. Chem. 13:3531-3541, 2005) y 1-yodo-2-fluorobenceno (2,53 g, 11 mmoles).

La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a 140°C bajo una atmósfera inerte durante 18 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió diclorometano (50 ml) y la mezcla obtenida de esta manera se filtró bajo vacío a través de Celite.

La solución orgánica se transfirió a un embudo de separación, se lavó con H₂O (2x50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄.

El solvente orgánico se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía *flash* en gel de sílice, proporcionando 1-etil-2-(2-fluorofenil)-5-nitro-1H-indol (0,7 g), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (t, J=7,16 Hz, 3H), 4,18 (q, J=7,02 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,51-7,70 (m, 2H), 7,79 (d, J=9,06 Hz, 1H), 8,10 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H), 8,62 (d, J=2,34 Hz, 1H).

A una suspensión que contenía 1-etil-2-(2-fluorofenil)-5-nitro-1H-indol (0,78 g, 2,75 mmoles) en etanol de 95° (100 ml) se le añadió Pd/C al 10% (0,1 g, 0,1 mmoles) y la mezcla se sometió a hidrogenación en un hidrogenador de Parr (30 psi) durante 4 horas. Se filtró la mezcla y la solución se evaporó bajo presión reducida, proporcionando 1-etil-2-(2-fluorofenil)-1H-indol-5-amina (0,8 g), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

e) 1-etil-2-(3-fluorofenil)-1H-indol-5-amina

Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente, en el Ejemplo 1d), con la excepción de que se utilizó 3-fluoro-1-yodobenceno en lugar de 1-yodo-2-fluorobenceno.

1-etil-2-(3-fluorofenil)-5-nitro-1H-indol: RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (t, J=7,16 Hz, 3H), 4,32 (q, J=7,31 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,31-7,51 (m, 3H), 7,55-7,67 (m, 1H), 7,79 (d, J=9,06 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=9,06, 2,34 Hz, 1H), 8,59 (d, J=2,05 Hz, 1H).

f) 1-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-5-amina

Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente, en el Ejemplo 1d), con la excepción de que se utilizó 4-fluoro-1-yodobenceno en lugar de 1-yodo-2-fluorobenceno.

1-etil-2-(4-fluorofenil)-5-nitro-1H-indol: RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (t, J=7,16 Hz, 3H), 4,28 (q, J=7,02 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,34-7,45 (m, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,77 (d, J=9,35 Hz, 1H), 8,07 (dd, J=9,35, 2,34 Hz, 1H), 8,58 (d, J=2,34 Hz, 1H).

1-etil-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-5-amina: RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,24 (t, J=7,16 Hz, 3H), 4,08 (q,

J=7,16 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,94 (dd, J=8,55, 2,27 Hz, 1H), 7,09-7,25 (m, 4H), 7,41 (d, J=8,77, 5,41 Hz, 2H).

g) 1-etil-3-metil-2-fenil-1H-indol-5-amina

- 5 Se utilizó el procedimiento descrito anteriormente, en el Ejemplo 1a), con la excepción de que se utilizaron 2-fenil-3-metil-5-nitroindol (preparado tal como se describe en Tetrahedron 21:823-829, 1965) y yodoetano en lugar de 2-fenil-5-nitroindol y yodometano.

10 1-etil-3-metil-5-nitro-2-fenil-1H-indol: RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7,10 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 4,16 (q, J=7,27 Hz, 2H), 7,44-7,63 (m, 5H), 7,71 (d, J=9,25 Hz, 1H), 8,07 (dd, J=9,25, 2,31 Hz, 1H), 8,53 (d, J=2,31 Hz, 1H).

15 1-etil-3-metil-2-fenil-1H-indol-5-amina: RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,17 (t, J=7,16 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,35 (br, s, 2H), 4,00 (q, J=7,16 Hz, 2H), 6,76 (dd, J=8,48, 2,19 Hz, 1H), 6,96 (d, J=1,75 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,33 Hz, 1H), 7,31-7,53 (m, 5H).

h) 5-amino-2-fenil-1-ciclohexilindol

20 A una suspensión de acetato de cesio secada bajo vacío durante la noche a 140°C (1,8 g, 9,5 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (5 ml), bajo una atmósfera inerte, se le añadieron acetato de paladio (6 mg, 0,05 mmoles), trifenilfosfina (28 mg, 0,1 mmoles), 1-ciclohexilindol (preparado tal como se describe en Synthesis 5:335-336, 1977) (1 g, 5 mmoles) y 1-yodo-4-metilbenceno (1,26 g, 6 mmoles).

25 La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a 140°C bajo una atmósfera inerte durante 18 horas. A continuación, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción se filtró bajo vacío a través de Celite. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se lavó con H₂O (2x50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄.

30 Se eliminó el solvente orgánico mediante evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía *flash* en gel de sílice (97/3 hexano/acetato de etilo), proporcionando 1-ciclohexil-2-(4-metilfenil)-1H-indol (200 mg), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

35 RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-d₆) δ ppm 1,13-1,98 (m, 8H), 2,25-2,41 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 4,21 (tt, J=12,42, 3,80 Hz, 1H), 6,42 (br. s., 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,15 (ddd, J=7,90, 7,20, 1,30 Hz, 1H), 7,22-7,35 (m, 4H), 7,57-7,67 (m, 2H).

A una solución de 1-ciclohexil-2-(4-metilfenil)-1H-indol (100 mg, 0,3 mmoles) en 2 ml de H₂SO₄ concentrado a 5°C se le añadió gota a gota una solución de NaNO₃ (34 mg, 0,4 mmoles) en H₂SO₄ (1 ml).

40 Tras completar la adición, la mezcla se dejó bajo agitación a 5°C durante 10 minutos. A continuación, se vertió en H₂O y hielo (10 ml) y el sólido formado de esta manera se separó mediante filtración y se purificó mediante cromatografía *flash* en gel de sílice (99/1 hexano/acetato de etilo), proporcionando 1-ciclohexil-2-(4-metilfenil)-5-nitro-1H-indol (45 mg), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

45 RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,15-1,42 (m, 4H), 1,64-2,01 (m, 4H), 2,16-2,41 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 4,24 (tt, J=12,42, 3,80 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,28-7,35 (m, 4H), 7,64 (d, J=9,35 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=9,35, 2,34 Hz, 1H), 8,54 (d, J=2,34 Hz, 1H).

50 A una suspensión de 1-ciclohexil-2-(4-metilfenil)-5-nitro-1H-indol (45 mg, 0,13 mmoles) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió cloruro estanoico dihidrato (152 mg, 0,67 mmoles) y la mezcla se dejó bajo agitación a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en H₂O y hielo (20 ml), se añadió NaHCO₃ (solución saturada) a pH 8 y la mezcla se dejó bajo agitación durante 20 minutos.

55 A continuación, la mezcla se vertió en un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Se agruparon las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, y el solvente se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida, proporcionando 5-amino-2-(4-metilfenil)-1-ciclohexilindol (30 mg), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

60 RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-d₆) δ ppm 1,12-1,42 (m, 4H), 1,62-1,94 (m, 4H), 2,17-2,38 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 4,05-4,20 (m, 1H), 4,23 (br.s., 2H), 6,25 (s, 1H), 6,69 (dd, J=8,62, 2,19 Hz, 1H), 6,98 (d, J=2,34 Hz, 1H), 7,19-7,33 (m, 4H), 7,45 (d, J=8,77 Hz, 1H).

i) 2-cloro-N-(1-etil-1H-indol-5-il)benzamida

65 A una solución de 1-etil-1H-indol-5-amina (preparada tal como se describe en Bioorg. Med. Chem. 13:3531-3541, 2005) (27 g, 170 mmoles) en diclorometano (300 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilendiamina (26,1 g, 202 mmoles),

seguido de la adición gota a gota de cloruro de 2-clorobenzoilo (35,4 g, 202 mmoles) disuelto en diclorometano (50 ml).

Tras completar las adiciones, la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió agua (400 ml) y se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 .

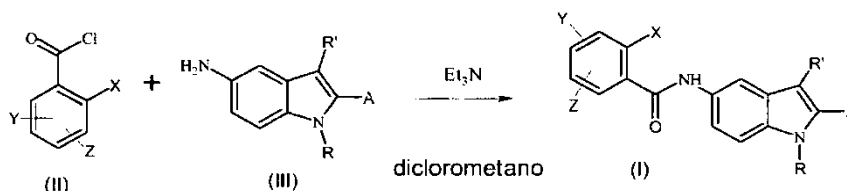
Se evaporó la solución orgánica bajo presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cristalización con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado (37 g).

RMN- ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,35 (t, $J=7,27$ Hz, 3H), 4,19 (q, $J=7,05$ Hz, 2H), 6,41 (dd, $J=2,97$, 0,66 Hz, 1H), 7,34-7,60 (m, 7H), 8,00 (d, $J=1,32$ Hz, 1H), 10,26 (s, 1H).

Ejemplo 2

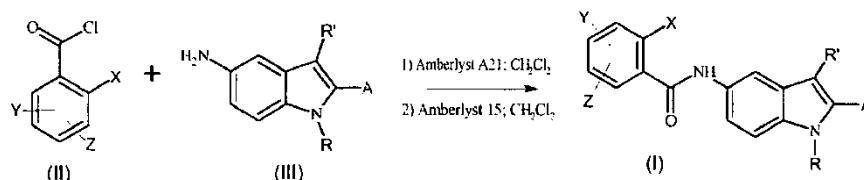
Preparación de los compuestos de la invención

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



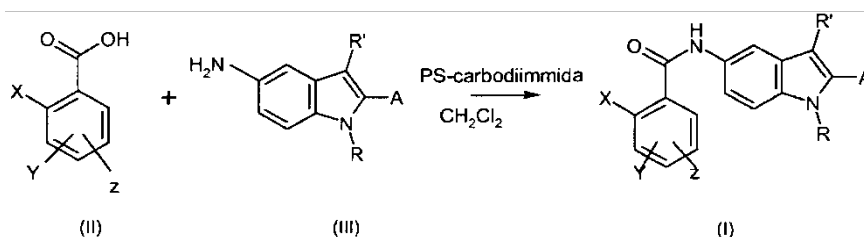
A una solución de un 5-aminoindol (III) (2 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añadió trietilamina (2,2 mmoles), seguido de la adición gota a gota de un cloruro de acilo (II) (2,2 mmoles) disuelto en diclorometano (10 ml). Tras completar las adiciones, la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, se añadió agua (50 ml) y se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó, proporcionando el compuesto (I) en el que X, Y, Z, R, R' y A presentan los significados proporcionados anteriormente.

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



A una suspensión de un 5-aminoindol (III) (0,9 mmoles) se le añadió resina Amberlyst A21 (0,9 g) en diclorometano (3 ml) y un cloruro de acilo (II) (0,28 mmoles) en diclorometano (3 ml). La mezcla se dejó bajo agitación durante 20 horas. A continuación, se eliminó la resina Amberlyst A21 mediante filtración y se lavó con diclorometano (5 ml). Se agruparon las fases orgánicas, se diluyeron con dimetilformamida (1 ml) y se agitaron con resina Amberlyst 15 (0,9 g) durante 5 horas. Este tratamiento se repitió dos veces. Se eliminó la resina Amberlyst 15 mediante filtración y se evaporó la solución bajo centrifugación, proporcionando el compuesto (I) en el que X, Y, Z, R, R' y A presentan los significados indicados anteriormente.

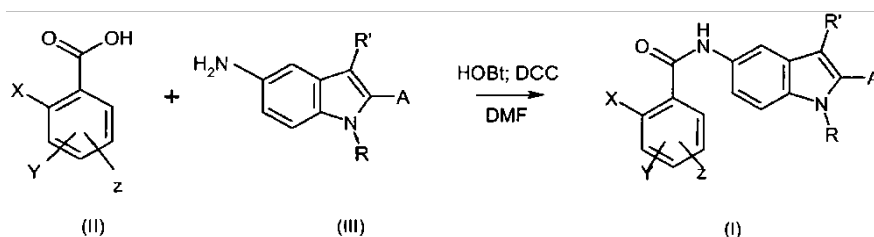
c) Ejemplo de una tercera variante del procedimiento de preparación:



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

Tras dejar la mezcla de reacción bajo agitación durante 20 horas, la resina se eliminó mediante filtración y se lavó con diclorometano (2x5 ml). La solución se evaporó bajo centrifugación, proporcionando el compuesto (I) en el que X, Y, Z, R, R' y A presentan los significados proporcionados anteriormente.

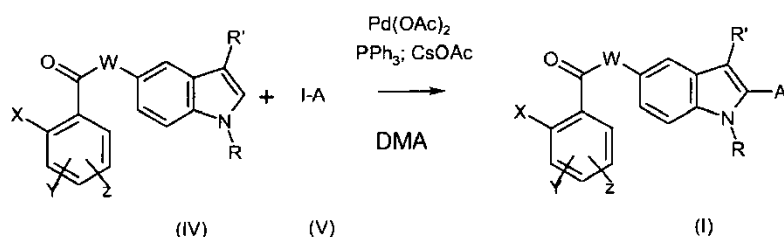
5 d) Ejemplo de una cuarta variante del procedimiento de preparación:



10 A una solución de un ácido benzoico (II) (10 mmoles) en dimetilformamida (40 ml) bajo agitación a 0°C se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (10 mmoles) y diciclohexilcarbodiimida (DCC) (10 mmoles). La mezcla se dejó bajo agitación a 0°C durante 30 minutos y se añadió un 5-aminoindol (III) (9 mmoles) disuelto en dimetilformamida (20 ml).

15 La mezcla se dejó bajo agitación a 0°C durante 30 minutos adicionales y después a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtró, se añadió ácido clorhídrico 2 N hasta pH 2 y el precipitado formado de esta manera se separó mediante filtración y se purificó, proporcionando el compuesto (I) en el que X, Y, Z, R, R' y A presentan los significados proporcionados anteriormente.

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



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

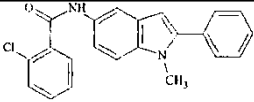
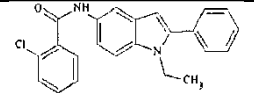
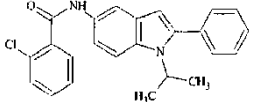
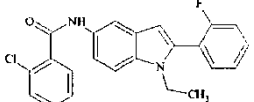
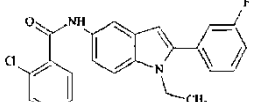
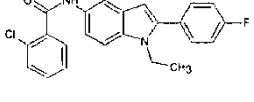
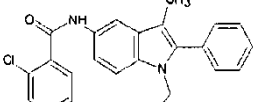
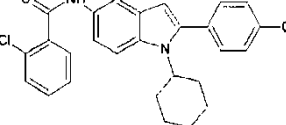
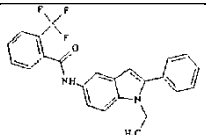
30 La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a 140°C bajo una atmósfera inerte durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió diclorometano (50 ml) y la mezcla resultante se filtró bajo vacío a través de Celite. La solución orgánica filtrada se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con H₂O (2x50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida.

El residuo se purificó, proporcionando el compuesto (I) en el que X, Y, Z, R, R' y A presentan los significados proporcionados anteriormente.

35 De esta manera se prepararon los compuestos de fórmula (I) mostrados en la Tabla 1, a continuación, en la que:

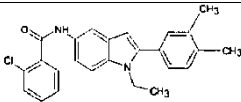
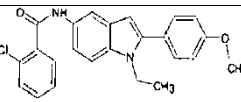
Purificación A	=	Cristalización
Purificación B	=	Cromatografía <i>flash</i> en gel de sílice
i-PrOH	=	Isopropanol
40 (i-Pr) ₂ O	=	Éter diisopropílico
EtOAc	=	Acetato de etilo
Hex	=	Hexano
EtOH	=	Etanol
CHCl ₃	=	Cloroformo
45 MeOH	=	Metanol
AcOH	=	Ácido acético

TABLA 1

Nº de compuesto	Fórmula estructural	Ejemplo	Purificación	Masa monoisotópica	CL/EM (M+H) ⁺	RMN- ¹ H (300 MHz)
1		2(a)	A (EtOH 95°)	360,1	361,4	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 3,75 (s, 3 H) 6,58 (s, 1 H) 7,36 - 7,70 (m, 11 H) 8,06 (s, 1 H) 10,33 (s, 1 H)
2		2(a)	A (i-prOH/ (i-pr) ₂ O = 1/1)	374,1	375,4	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,19 (dd, J=7,00 Hz, 3 H) 4,21 (q, J=7,10 Hz, 2 H) 6,53 (s, 1 H) 7,39 - 7,63 (m, 11 H) 8,04 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H)
3		2(a)	A (EtOH 95°)	388,1	389,3	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,54 (d, J=6,95 Hz, 6 H) 4,51 - 4,68 (m, J=7,00, 7,00, 7,00, 7,00, 7,00 Hz, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 7,32 - 7,72 (m, 11 H) 8,04 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H)
4		2(a)	B (Es/AcOEt = 8/2)			DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,13 (t, J=6,94 Hz, 3 H) 4,08 (q, J=6,72 Hz, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 7,30 - 7,67 (m, 10 H) 8,07 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H)
5		2(a)	B (Es/AcOEt = 8/2)			DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,19 (t, J=7,10 Hz, 3 H) 4,23 (q, J=7,27 Hz, 2 H) 6,61 (s, 1 H) 7,23 - 7,65 (m, 10 H) 8,06 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H)
6		2(a)	B (Es/AcOEt = 7/3)			DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,18 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 4,19 (q, J=7,27 Hz, 2 H) 6,53 (s, 1 H) 7,29 - 7,67 (m, 10 H) 8,05 (d, J=1,65 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H)
7		2(a)	B (Es/AcOEt = 9/1)			DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,08 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 4,07 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 7,37 - 7,64 (m, 11 H) 8,02 (d, J=1,39 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H)
8		2(a)	B (Es/AcOEt= 9/1)	442,2	443,3	CHLOROFORM- <i>d</i> δ ppm 1,11 - 1,44 (m, 4 H) 1,64 - 1,97 (m, 4 H) 2,23 - 2,41 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 4,20 (tt, J=12,35, 3,65, 3,51 Hz, 1 H) 6,42 (s, 1 H) 7,21 - 7,50 (m, 8 H) 7,61 (d, J=8,77 Hz, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,93 (d, J=2,05 Hz, 1 H)
9		2(b)	-	408,1	409,4	

Nº de compuest o	Fórmula estructural	Ejemplo	Purificación	Masa monoisotópica	CL/EM (M+H) ⁺	RMN- ¹ H (300 MHz)
10		2(b)	-	408,1	409,4	
11		2(b)	-	370,2	371,3	
12		2(c)	-	419,1	420,3	
13		2(c)	-	408,1	409,4	
14		2(c)	-	418,1	419,3	
15		2(c)	-	354,2	355,4	
16		2(c)	-	385,1	386,3	
17		2(d)	B CHCl ₃ /MeOH/ AcO H = 95/5/0,1	462,1	463,3	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,20 (t, <i>J</i> =7,06 Hz, 3 H) 4,21 (q, <i>J</i> =6,86 Hz, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 7,37 - 7,61 (m, 7 H) 7,70 (d, <i>J</i> =7,67 Hz, 1 H) 7,98 - 8,07 (m, 2 H) 8,17 (d, <i>J</i> =1,21 Hz, 1 H) 10,42 (s, 1 H) 13,46 (br, s, 1 H)
18		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	388,1	389,3	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,05 (t, <i>J</i> =7,05 Hz, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 3,95 (q, <i>J</i> =6,97 Hz, 2 H) 6,39 (s, 1 H) 7,26 - 7,65 (m, 10 H) 8,02 (d, <i>J</i> =1,57 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H)
19		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	388,1	389,4	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,19 (dd, <i>J</i> =7,00 Hz, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 4,21 (q, <i>J</i> =6,94 Hz, 2 H) 6,50 (s, 1 H) 7,20 - 7,67 (m, 10 H) 8,03 (d, <i>J</i> =1,65 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H)
20		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	388,1	389,2	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,18 (t, <i>J</i> =6,94 Hz, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 4,19 (q, <i>J</i> =6,94 Hz, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 7,28 - 7,63 (m, 10 H) 8,02 (d, <i>J</i> =1,65 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H)

Nº de compuest o	Fórmula estructural	Ejemplo	Purificación	Masa monoisotópica	CL/EM (M+H) ⁺	RMN- ¹ H (300 MHz)
21		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	418,1	419,4	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,19 (t, <i>J</i> =7,10 Hz, 3 H) 1,37 (t, <i>J</i> =6,94 Hz, 3 H) 4,10 (q, <i>J</i> =6,94 Hz, 2 H) 4,13 - 4,23 (m, 2 H) 6,44 (s, 1 H) 7,02 - 7,11 (m, 2 H) 7,24 - 7,77 (m, 8 H) 8,01 (d, <i>J</i> =1,65 Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H)
22		2(e)	B (Es/AcOEt = 7/3)	480,2	481,4	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,19 (t, <i>J</i> =7,02 Hz, 3 H) 4,15 - 4,22 (m, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,45 (s, 1 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H) 7,25 - 7,64 (m, 13 H) 8,00 - 8,03 (m, 1 H) 10,30 (s, 1 H)
23		2(e)	B (Es/AcOEt = 85/15)	430,2	431,5	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,22 (t, <i>J</i> =7,10 Hz, 3 H) 1,35 (s, 9 H) 4,20 (q, <i>J</i> =7,10 Hz, 2 H) 6,49 (s, 1 H) 7,37 - 7,64 (m, 10 H) 8,03 (d, <i>J</i> =1,65 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H)
24		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	424,1	425,3	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,00 (t, <i>J</i> =7,10 Hz, 3 H) 3,62 - 4,21 (m, 2 H) 6,57 (d, <i>J</i> =0,66 Hz, 1 H) 7,41 - 7,71 (m, 11 H) 8,01 - 8,12 (m, 3 H) 10,35 (s, 1 H)
25		2(e)	B (Es/AcOEt = 85/15)	422,1	423,2	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,14 - 1,22 (m, <i>J</i> =6,94, 6,94 Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 4,21 (q, <i>J</i> =6,94 Hz, 2 H) 6,55 (s, 1 H) 7,36 - 7,62 (m, 9 H) 8,04 (d, <i>J</i> =1,65 Hz, 1 H) 10,33 (s, 1 H)
26		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	442,1	443,3	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,20 (t, <i>J</i> =7,10 Hz, 3 H) 4,25 (q, <i>J</i> =7,10 Hz, 2 H) 6,68 (s, 1 H) 7,41 - 7,64 (m, 6 H) 7,76 - 7,92 (m, 4 H) 8,09 (d, <i>J</i> =1,65 Hz, 1 H) 10,36 (s, 1 H)
27		2(e)	B (Es/AcOEt = 7/3)	375,1	376,3	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,20 (t, <i>J</i> =7,10 Hz, 3 H) 4,22 (q, <i>J</i> =7,05 Hz, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 7,41 - 7,64 (m, 7 H) 8,00 (dt, <i>J</i> =8,09, 1,98, 1,82 Hz, 1 H) 8,08 (t, <i>J</i> =1,88 Hz, 1 H) 8,65 (dd, <i>J</i> =4,62, 1,65 Hz, 1 H) 8,78 (dd, <i>J</i> =2,31, 0,99 Hz, 1 H) 10,35 (s, 1 H)
28		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	422,1	423,0	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,06 (t, <i>J</i> =7,10 Hz, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 3,94 (br, s., 2 H) 6,43 (s, 1 H) 7,30 - 7,63 (m, 9 H) 8,04 (d, <i>J</i> =1,65 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H)

Nº de compuesto	Fórmula estructural	Ejemplo	Purificación	Masa monoisotópica	CL/EM (M+H) ⁺	RMN- ¹ H (300 MHz)
29		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	402,1	403,3	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,18 (t, <i>J</i> =7,10 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 4,19 (q, <i>J</i> =6,94 Hz, 2 H) 6,46 (s, 1 H) 7,21 - 7,63 (m, 9 H) 8,02 (d, <i>J</i> =1,98 Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H)
30		2(e)	B (Es/AcOEt = 8/2)	404,1	405,4	DMSO- <i>d</i> ₆ δ ppm 1,19 (t, <i>J</i> =7,10 Hz, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,18 (q, <i>J</i> =6,94 Hz, 2 H) 6,45 (s, 1 H) 7,04 - 7,13 (m, 2 H) 7,36 - 7,63 (m, 8 H) 8,01 (d, <i>J</i> =1,65 Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H)

Ejemplo 3

Actividad biológica *in vitro*

El ensayo utilizado permite evaluar la capacidad inhibidora de los compuestos de ensayo sobre la producción de PGE₂ y la selectividad respecto a la producción de PGF_{2α}. Se utilizó la línea celular de adenocarcinoma pulmonar humano A549, que es particularmente sensible a la estimulación con citoquinas proinflamatorias, por ejemplo IL-1_β y, en respuesta a esta estimulación, resulta particularmente activa en la producción y liberación de dos prostanoïdes: PGE₂ y PGF_{2α} (Thoren S. Jakobsson P-J, 2000).

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

Al final de la incubación, se sometió a ensayo la capacidad del PGE₂ y PGF_{2α} producidos y liberados al sobrenadante utilizando un kit EIA (producido y comercializado por Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI, USA). El compuesto de comparación utilizado fue la indometacina a una concentración de 10 nM (Sigma-Aldrich), que es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que inhibe en igual medida PGE₂ y PGF_{2α}.

Los resultados, expresados como porcentaje de la inhibición de la producción de PGE₂ y PGF_{2α} a una concentración de 10 μM, se proporcionan en la Tabla 2, en la que "ia" (inactivo) representa una actividad inhibidora inferior al 20%.

TABLA 2

Compuesto	% de inhibición a 10 μM	
	PGE ₂	PGF _{2α}
1	63	ia
2	76	ia
3	91	34
4	72	ia
5	91	36
6	82	ia
7	90	39
9	100	ia
10	76	ia
12	75	ia
13	100	36
16	74	ia
18	66	ia
19	87	43
20	75	ia
21	66	ia
22	79	ia
24	79	ia
25	89	ia
28	65	ia

Compuesto	% de inhibición a 10 μ M	
29	91	ia
30	75	ia
Indometacina (10 nM)	100	100

A título ilustrativo, la Tabla 3 presenta los valores de pIC_{50} de varios compuestos de la invención, en la que pIC_{50} representa el logaritmo negativo de la IC_{50} , que, a su vez, representa la concentración de compuesto que inhibe la producción de PGE_2 o $PGF_{2\alpha}$ en 50% respecto a las células estimuladas pero no tratadas con el mismo compuesto.

En la Tabla 3, "nd" significa no determinable.

TABLA 3

Compuesto	pIC_{50}	
	PGE_2	$PGF_{2\alpha}$
2	5,7	nd
6	5,8	nd
9	5,9	4,3
10	5,7	< 4
13	6,1	nd
18	5,6	nd
19	6,0	4
20	5,5	< 4
Indometacina	8,3	8,6

Ejemplo 4

Actividad biológica *in vivo*

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

Para el ensayo se utilizaron ratones CD-1 hembra que pesaban 25 a 30 g. Los animales se trataron por vía intraperitoneal con el compuesto de ensayo (0,1 a 10 mg/kg) suspendido en metilcelulosa (MTC). Los animales de control se trataron con vehículo solo (MTC) por la misma vía.

Treinta minutos después del tratamiento los animales recibieron una inyección intraperitoneal de ácido acético (al 0,7 v/v en solución fisiológica, 16 μ l/g de peso corporal) con el fin de inducir dolor inflamatorio y comprobar los efectos del compuesto de ensayo sobre la respuesta nociceptiva.

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

Tal como se informa en la Tabla 4, el compuesto de la invención indujo, de una manera dependiente de la dosis, una reducción del estiramiento en los 20 minutos posteriores a la administración de ácido acético, en comparación con los animales tratados con MTC solo.

TABLA 4

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Nº de estiramientos	% de inhibición
Vehículo	-	52	-
Compuesto 2	0,1	38	27
	1	36	31
	10	25	52

Ejemplo 5

Selectividad entre isoformas de PGES

El ensayo utilizado permite evaluar la capacidad de los compuestos de la invención de inhibir la producción de PGE_2 en una línea celular de linfoma humano U-937 que expresa preferentemente una isoforma enzimática (cPGES), que es responsable de la producción de PGE_2 bajo condiciones basales, en ausencia de estímulos proinflamatorios. Esta forma enzimática es diferente de la expresada predominantemente en las células A549 (mPGES-1) tras un estímulo proinflamatorio.

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

- 5 Los resultados, expresados como porcentaje de inhibición de la producción de PGE₂, se proporcionan en la Tabla 5, en la que "ia" (inactivo) indica una actividad inhibidora inferior a 20%. El compuesto de referencia utilizado era indometacina a una concentración de 10 nM.
- 10 Se descubrió que los compuestos de la invención no inhibían significativamente la producción de PGE₂ debido principalmente a la acción de cPGES.

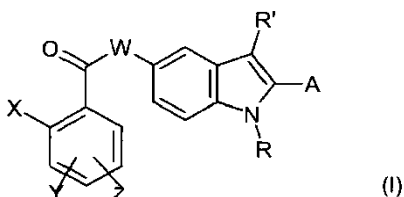
TABLA 5

Compuesto	% de inhibición a 10 μ M
	PGE ₂
2	ia
6	ia
9	ia
10	22
13	30
18	ia
19	ia
20	ia
Indometacina (10 nM)	78

15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto 2-arilindol sustituido en la posición 5, de fórmula (I):



en la que:

X es un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, ciano, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxi, alcoxi(C₁-C₃), fenilo o alquil(C₁-C₃)-fenilo;

Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de H o halógeno, o un grupo alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxi, alcoxi(C₁-C₃), fenilo, COOH, alquil(C₁-C₃)-COOH, alquenil(C₂-C₃)-COOH, COOR, CONH₂, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃ o NHSO₂CH₃;

W es un átomo de O o un grupo CH₂ o NH;

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxi;

R' es un átomo de H o un grupo alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxi;

A es un grupo fenilo, naftilo o piridina sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxi, trifluorometilo, nitro, amino, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxi, alcoxi(C₁-C₃), benciloxi, COOH, COOR, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR₁R₂, OPOR₁R₂, alquil(C₁-C₆)-COOH, alquenil(C₂-C₆)-COOH, fenilo y alquil(C₁-C₃)fenilo,

en los que, a su vez,

R₁ y R₂, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son alquilo(C₁-C₃);

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

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es halógeno, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, nitro o alcoxi(C₁-C₃).

3. Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque X es Cl, Br, F, trifluorometilo o nitro.

4. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque Y y Z son, independientemente entre sí, H, halógeno, nitro, COOH, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo o alcoxi(C₁-C₃).

5. Compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque Y y Z son, independientemente entre sí, Cl, Br, F, trifluorometilo, nitro, COOH, metilo, etilo, metoxi o etoxi.

6. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclohexilo.

7. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R' es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclohexilo.

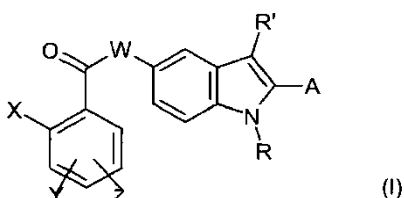
8. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque A es fenilo, naftilo o piridina sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) y benciloxi.

9. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque A es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre Br, Cl, F, metilo, etilo, metoxi, etoxi y benciloxi.

10. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque A es naftilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre Br, Cl, F, metilo, etilo, metoxi, etoxi y benciloxi.

5 11. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque A es piridina sustituida opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre Br, Cl, F, metilo, etilo, metoxi, etoxi y benciloxi.

12. Procedimiento para preparar un compuesto 2-arilindol sustituido en posición 5, de fórmula (I):



en la que:

15 X es un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, ciano, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxi, alcoxi(C₁-C₃), fenilo o alquil(C₁-C₃)-fenilo;

20 Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de H o halógeno, o un grupo alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxi, alcoxi(C₁-C₃), fenilo, COOH, alquil(C₁-C₃)-COOH, alquenil(C₂-C₃)-COOH, COOR, CONH₂, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃ o NHSO₂CH₃;

W es un átomo de O o un grupo NH o CH₂;

25 R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o un grupo cicloalquilo(C₃-C₇) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxi;

R' es un átomo de H o un grupo alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxi;

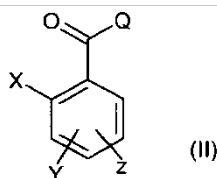
30 A es un grupo fenilo, naftilo o piridina sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxi, trifluorometilo, nitro, amino, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxi, alcoxi(C₁-C₃), benciloxi, COOH, COOR, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR₁R₂, OPOR₁R₂, alquil(C₁-C₆)-COOH, alquenil(C₂-C₆)-COOH, fenilo y alquil(C₁-C₃)-fenilo,

35 en los que, a su vez,

R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes, son alquilo(C₁-C₃);

40 caracterizado porque:

a) un compuesto de fórmula (II):

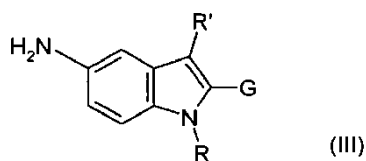


45 en la que:

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

50 Q es un átomo de halógeno o un grupo hidroxi,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III):

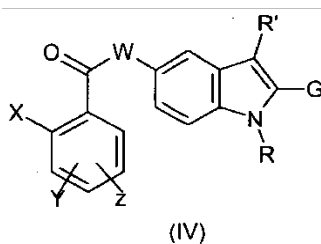


en la que:

R y R' presentan los significados proporcionados anteriormente, y

G presenta el mismo significado que A o es un átomo de hidrógeno,

para proporcionar un compuesto de fórmula (IV):



en la que:

X, Y, Z, W, G, R y R' presentan los significados proporcionados anteriormente,
y

b) cuando G sea H, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V):



en la que:

I es un átomo de yodo, y

A presenta los significados proporcionados anteriormente,

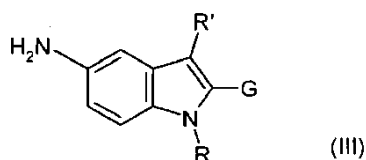
para proporcionar el compuesto de fórmula (I), y

c) si se desea, se forma una sal de adición fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula (IV) de la etapa (a) en la que G no es H o del compuesto de fórmula (I) de la etapa (b).

13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la etapa (a) se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que Q es Cl con una amina de fórmula (III) en presencia de un aceptor ácido adecuado según técnicas estándares.

14. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la etapa (a) se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que Q es OH con una amina de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado según técnicas estándares.

15. Compuesto intermedio de fórmula (III):



en la que:

R es un grupo alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxilo;

R' es un átomo de H o un grupo alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxilo,

G es un grupo fenilo, naftilo o piridina sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₃), benciloxi, COOH, COOR, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR₁R₂, OPOR₁R₂, alquil(C₁-C₆)-COOH, alquenil(C₂-C₆)-COOH, fenilo y alquil(C₁-C₃)fenilo,

en los que, a su vez,

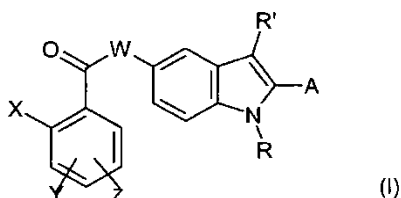
R₁ y R₂, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son alquilo(C₁-C₃);

con la condición, sin embargo, de que G no sea un grupo fenilo no sustituido cuando R sea metilo y R' sea H.

16. Compuesto intermedio según la reivindicación 15, caracterizado porque R es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclohexilo.

17. Compuesto intermedio según la reivindicación 15, caracterizado porque R' es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclohexilo.

18. Composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):



en la que:

X es un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, ciano, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₃), fenilo o alquil(C₁-C₃)fenilo;

Y y Z que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de H o halógeno, o un grupo alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, nitro, amino, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₃), fenilo, COOH, alquil(C₁-C₃)-COOH, alquenil(C₂-C₃)-COOH, COOR, CONH₂, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃ o NHSO₂CH₃,

W es un átomo de O o un grupo CH₂ o NH;

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxilo;

R' es un átomo de H o un grupo alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxilo;

A es un grupo fenilo, naftilo o piridina sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino, dialquil(C₁-C₃)amino, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₃), benciloxi, COOH, COOR, SO₂CH₃, SO₂NHCH₃, NHSO₂CH₃, POR₁R₂, OPOR₁R₂, alquil(C₁-C₆)-COOH, alquenil(C₂-C₆)-COOH, fenilo y alquil(C₁-C₃)fenilo,

en los que, a su vez,

R¹ y R², que pueden ser idénticos o diferentes, son alquilo(C₁-C₃);

o de una sal de adición, estereoisómero, enantiómero, hidrato, solvato o forma polimórfica fisiológicamente aceptable del mismo, y por lo menos un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable.