

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 049**

51 Int. Cl.:

C07D 209/16 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2015 PCT/JP2015/050691**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2015 WO15108039**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2015 E 15737185 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 3095781**

54 Título: **Compuesto de indol**

30 Prioridad:

14.01.2014 JP 2014004560

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

17.12.2018

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-kuTokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUMOTO, SHUNICHIRO;
SHIMIZU, TAKAFUMI;
SAITO, TOMOYUKI;
KANAYAMA, TAKATOSHI;
TANAKA, HIROAKI;
MORI, CHIHARU;
YOKOYAMA, KAZUHIRO y
MATSUI, SHIGEO**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 694 049 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

Compuesto de indol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de indol que es útil como principio activo para una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para tratar o prevenir la incontinencia urinaria.

10 **Técnica anterior**

La incontinencia urinaria es un trastorno en el que se produce y reconoce objetivamente la pérdida involuntaria de orina y esto se convierte en problemas sociales o de higiene (Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 25, 251-263 (2000)). Como ejemplos típicos de incontinencia urinaria, se han conocido la incontinencia urinaria de esfuerzo, la incontinencia urinaria de urgencia, la incontinencia urinaria funcional, la incontinencia urinaria refleja, la incontinencia urinaria por rebosamiento, un tipo mixto de incontinencia urinaria que implica incontinencia urinaria de esfuerzo e incontinencia urinaria de urgencia, y similares.

El tipo más común de incontinencia urinaria es la incontinencia urinaria de esfuerzo y se ha notificado que el 50 % de las mujeres que padecen incontinencia urinaria es incontinencia urinaria de esfuerzo (International Urogynecology Journal, 11 (5), 301-319 (2000)). La incontinencia urinaria de esfuerzo se refiere a una enfermedad en la que cuando la presión abdominal se eleva durante la tos, el estornudo, el ejercicio, o similares, se pierde orina de manera involuntaria aunque no haya contracción de la vejiga. Las causas de incontinencia urinaria de esfuerzo pueden dividirse ampliamente en dos tipos. Uno es la hiperactividad de la uretra/cuello vesical, en la que la transmisión de presión abdominal a la uretra falla debido a ptosis del cuello vesical, basándose en la relajación del músculo del suelo pélvico y, por tanto, sólo se eleva la presión intravesical durante la elevación de presión abdominal y se pierde orina. El otro es que la reducción de una función del músculo del esfínter debido a deficiencia intrínseca del esfínter provoca pérdida de orina cuando se eleva la presión abdominal. Existe una alta posibilidad de que la aparición de incontinencia urinaria de esfuerzo implique debilitamiento de los músculos del suelo pélvico debido al envejecimiento y al parto, y deterioro de la función uretral. En particular, se conoce el traumatismo de la pelvis por el embarazo y el parto vaginal como factor de riesgo para una aparición persistente de incontinencia urinaria de esfuerzo, y se ha notificado que la tasa de prevalencia de incontinencia urinaria de esfuerzo durante los cinco años después del primer parto es de aproximadamente el 30 % (Neurourology and Urodynamics, 21 (1), 2-29 (2002)).

La incontinencia urinaria de urgencia es una enfermedad en la que se pierde orina de manera involuntaria inmediatamente después de un síntoma de un fuerte deseo irreprimible y que se produce repentinamente, de orinar que es difícil de soportar (necesidad imperiosa y deseo repentino de orinar). El tipo mixto de incontinencia urinaria es un estado en el que se desarrolla una combinación de tipos plurales de incontinencia urinaria, y la mayoría de ellos implican desarrollo de incontinencia urinaria de urgencia e incontinencia urinaria de esfuerzo.

La incontinencia urinaria tiene un impacto importante en la calidad de vida (CV). Las preocupaciones sobre sus síntomas limitan la variedad de actividades de los pacientes, haciendo que los pacientes se sientan solos y aislados socialmente.

Como fármaco terapéutico para la incontinencia urinaria de esfuerzo, se ha notificado duloxetine que tiene una acción inhibitoria de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) (International Urogynecology Journal, 14, 367-372 (2003)).

Se ha notificado que la duloxetine es eficaz frente a la incontinencia urinaria de esfuerzo en ensayos clínicos, pero también se ha notificado que tiene efectos secundarios tales como náuseas, insomnio y mareo (BJU International, 94, 31-37 (2004)).

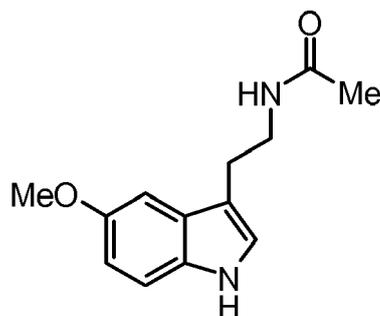
En el neuroreflejo de los nervios autónomos por estímulo de estiramiento de la vejiga en la fase de almacenamiento de orina, está presente un receptor adrenérgico α_1 en la uretra y desempeña un papel para mantener la continencia induciendo contracción uretral. Hasta la fecha, se ha notificado que una pluralidad de fármacos que tienen acciones agonistas del receptor adrenérgico α_1 tienen una fuerte acción de contracción uretral, y en ensayos clínicos, un fármaco que tiene una acción agonista del receptor adrenérgico α_1 es eficaz frente a la incontinencia urinaria de esfuerzo (Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 25, 251-263 (2000), International Urogynecology Journal, 14, 367-372 (2003), Urology, 62 (Sup 4 A), 31-38 (2003), y BJU International, 93, 162-170 (2004)). Sin embargo, se ha conocido que un agonista del receptor adrenérgico α_1 tiene efectos secundarios cardiovasculares tales como presión arterial aumentada o similar (International Urogynecology Journal, 14, 367-372(2003) y BJU International, 93, 162-170 (2004)).

Tal como se describió anteriormente, se considera que como tratamiento farmacológico para la incontinencia urinaria de esfuerzo, es eficaz aumentar la resistencia uretral para mantener la continencia cuando se eleva la presión intravesical durante la fase de almacenamiento de orina, y por tanto, se han estudiado fármacos basados en algunos

mecanismos de acción. Sin embargo, existe un fuerte deseo de desarrollar un agente para tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo, basándose en un mecanismo de acción nuevo con menores efectos secundarios.

5 Paralelamente, la melatonina representada por la siguiente fórmula es una hormona secretada por la glándula pineal, que presenta un efecto inhibitor sobre la función y el crecimiento de la gónada. La melatonina afecta al ritmo circadiano en los animales, y desempeña un papel para ajustar la función reproductora a un ciclo de luz del entorno.

[Fór. quím. 1]



Melatonina

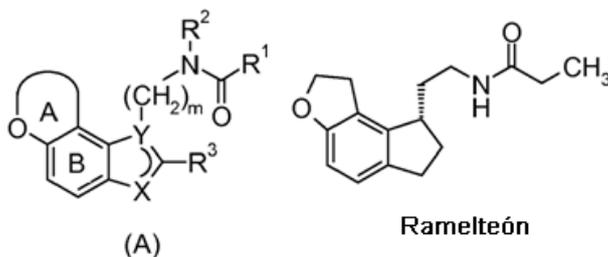
10 Como receptores de melatonina, se han conocido tres subtipos, MT_1 , MT_2 y MT_3 (Cell and Tissue Research, 309, 151-162 (2002) y Journal of Biological Chemistry 275, 31311-31317 (2000)). MT_1 y MT_2 son receptores acoplados a la proteína G (GPCR) que se acoplan a G_i y G_q , pero MT_3 es una quinona reductasa (QR2) que tiene un sitio de unión a melatonina. La afinidad de melatonina por los receptores MT_1 y MT_2 es alta, pero la afinidad de melatonina por el receptor MT_3 es baja (Journal of Biological Chemistry 275, 31311-31317 (2000)).

15 Por otro lado, ha habido varios informes sobre que los agonistas de los receptores MT_1 y/o MT_2 son útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos del sueño y depresión.

20 Como agonistas de los receptores MT_1 y/o MT_2 representativos, se han notificado los siguientes compuestos.

25 Un compuesto representado por la siguiente fórmula (A) tiene una actividad agonista de los receptores MT_1 y MT_2 y puede usarse para prevenir o tratar trastornos del ritmo del sueño-vigilia, jet lag, anomalía de condiciones físicas debido a trabajo en tres turnos o similares, trastorno de depresión estacional, enfermedades reproductivas y neuroendocrinas, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, diversos trastornos debido a envejecimiento, trastorno circulatorio cerebral, lesión de cabeza, lesión de la médula espinal, estrés, epilepsia, convulsiones, ansiedad, depresión, enfermedad de Parkinson, hipertensión, glaucoma, cáncer, insomnio, diabetes mellitus, y similares. Se ha notificado que el compuesto tiene propiedades de modular la inmunomodulación, inteligencia, tranquilizantes y control de la ovulación (documento de patente 1). En particular, el ramelteón representado por la siguiente fórmula se ha conocido como agente para tratar insomnio caracterizado por trastorno hipnagógico (documentos no de patente 1 y 2).

[Fór. quím. 2]



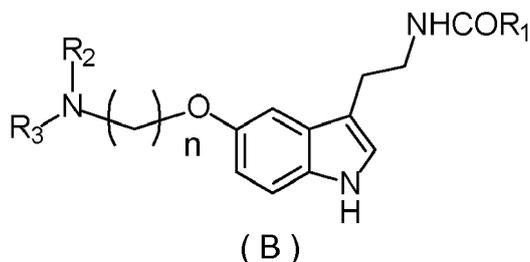
Ramelteón

(Consulte esta publicación para los símbolos en la fórmula.)

40 Se ha descrito que un compuesto representado por la fórmula (B) tiene una afinidad por un receptor de melatonina y es útil para el tratamiento de estrés, trastornos del sueño, ansiedad, trastorno afectivo estacional o depresión mayor, patología cardiovascular, patología del sistema digestivo, insomnio y fatiga debido a jet lag, esquizofrenia, ataques de pánico, depresión, trastornos del apetito, obesidad, insomnio, trastornos mentales, epilepsia, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos provocados por envejecimiento normal o patológico,

migraña, pérdida de memoria y enfermedad de Alzheimer, es útil frente a trastornos de circulación cerebral, es útil para el tratamiento de hipogonadismo, tiene características de anovulación e inmunomoduladoras, y es útil en la aplicación para el tratamiento de cáncer (documento de patente 2).

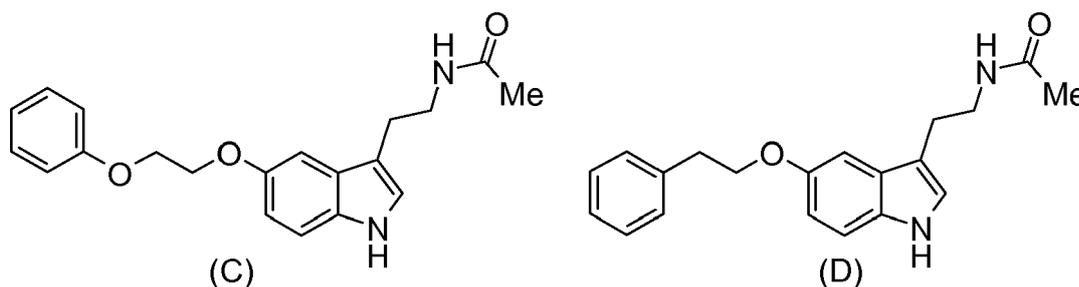
5 [Fór. quím. 3]



10 (En la fórmula, R₁ representa un grupo alquilo C₁₋₆ o similar, R₂ y R₃ se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar heterociclo de 5 a 8 miembros, en el que el heterociclo no contiene un heteroátomo adicional, y n representa un número entero de 2 a 6.)

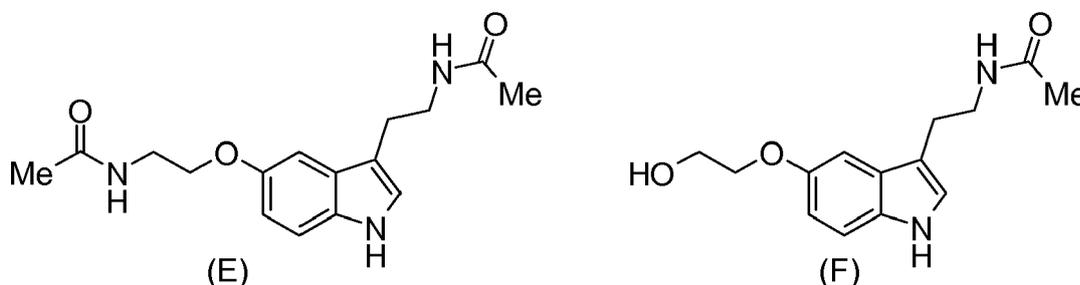
Se ha descrito que algunos compuestos que incluyen los compuestos representados por las siguientes fórmulas (C) y (D) tienen una afinidad por los receptores MT₁ y MT₂ (documento no de patente 3).

15 [Fór. quím. 4]



20 Se ha descrito que algunos compuestos que incluyen los compuestos representados por las siguientes fórmulas (E) y (F) tienen una afinidad por los receptores MT₁ y MT₂ (documento no de patente 4).

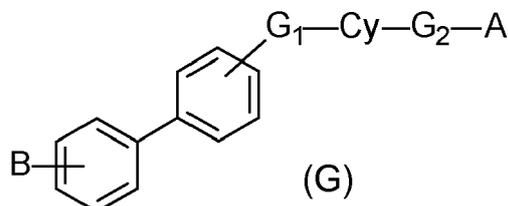
[Fór. quím. 5]



25 Se ha descrito que un compuesto representado por la fórmula (G) tiene una afinidad por los receptores MT₁ y MT₂, es útil para el tratamiento de estrés, trastornos del sueño, ansiedad, trastorno afectivo estacional o depresión mayor, patología cardiovascular, patología del sistema digestivo, insomnio y fatiga debido a jet lag, esquizofrenia, ataques de pánico, depresión, trastornos del apetito, obesidad, insomnio, dolor, trastornos mentales, epilepsia, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos provocados por envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdida de memoria y enfermedad de Alzheimer, es útil frente a trastornos de circulación cerebral, es útil para el tratamiento de hipogonadismo, tiene características de anovulación e inmunomoduladoras, y puede usarse para el tratamiento de cáncer (documento de patente 3).

30

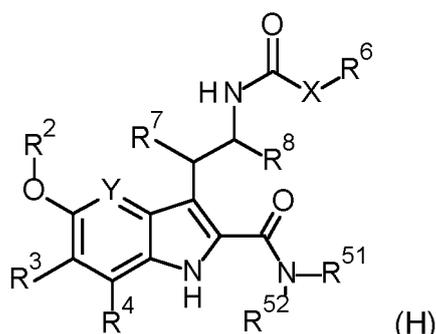
[Fór. quím. 6]



5 (En la fórmula, G_1 representa $-X'-(CH_2)_n-X-(CH_2)_m-X''$, X representa CH_2 o similar, X' y X'' representan cada uno un átomo de oxígeno o similar, n y m representan cada uno números enteros iguales o diferentes de 0 a 5, Cy representa indol o similar, el indol tiene un sustituyente tal como un átomo de hidrógeno y un alquilo inferior en la posición 2 y se une a G_2 desde la posición 3, G_2 representa una cadena que contiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituida por al menos un grupo tal como halógeno, A representa $NRCOR'$ o similar, y R y R' representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , o similar. Consulte esta publicación para los demás símbolos.)

10 Además, se ha notificado un compuesto representado por la siguiente fórmula (H), que tiene una actividad agonista del receptor MT_1 y/o MT_2 periférico y es útil frente a enfermedades urológicas, en particular, incontinencia urinaria de esfuerzo (documento de patente 4).

[Fór. quím. 7]



20 (En la fórmula, Y es N o CR^1 , R^1 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior que puede estar sustituido, H , o halógeno, R^2 es alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un grupo que consiste en halógeno y ciano, y además, R^2 puede combinarse con R^1 para formar $-(CH_2)_n-$ o R^2 puede combinarse con R^3 para formar $-(CH_2)_n-$, n es 2 ó 3, X es un enlace, $-NR^{11}$, o $-NR^{11}-O-$, y R^6 representa alquilo inferior que puede estar sustituido, cicloalquilo que puede estar sustituido, o similar. Consulte esta publicación para los demás símbolos.)

25 Además, se ha descrito que melatonina, ramelteón, agomelatina, tasimelteón y TIK-301, que son compuestos que tienen una acción activadora de los receptores de melatonina, contraen la uretra aislada en una rata para aumentar la presión uretral de la rata (documento de patente 5).

Técnica relacionada

35 Documentos de patente

[Documento de patente 1] WO 97/032871

[Documento de patente 2] WO 2008/049997

40 [Documento de patente 3] WO 2002/022555

[Documento de patente 4] WO 2014/010602

45 [Documento de patente 5] WO 2014/010603

Documentos no de patente

[Documento no de patente 1] Neuropharmacology, 48, 301-310(2005)

5 [Documento no de patente 2] Annals of Neurology, 54 (supl 7), S46-48(2003)

[Documento no de patente 3] Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 344, 666-674, (2011)

10 [Documento no de patente 4] ChemMedChem, 1, 1099-1105 (2006)

Divulgación de la invención

Problemas que van a resolverse mediante la invención

15 La presente invención proporciona un compuesto que es útil como principio activo para una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de incontinencia urinaria basándose en un mecanismo de acción nuevo.

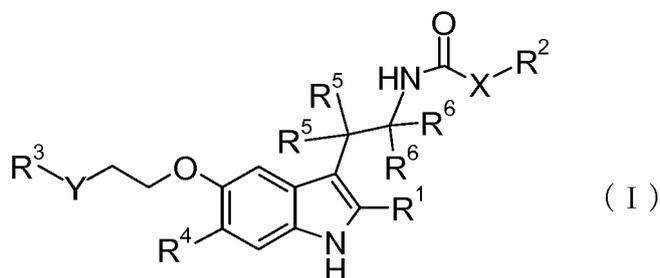
Medios para resolver los problemas

20 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos para lograr la creación de un fármaco para tratar la incontinencia urinaria basándose en un mecanismo de acción nuevo, y como resultado, han encontrado que el ramelteón descrito anteriormente, que es un agonista del receptor MT₁ y/o MT₂ representativo, presenta una acción contráctil de la uretra por medio del receptor MT₁ y/o MT₂, y el agonista del receptor MT₁ y/o MT₂ es útil para el
 25 tratamiento o la prevención de incontinencia urinaria (documentos WO 2014/010602 y WO 2014/010603). Cada uno de los agonistas del receptor MT₁ y/o MT₂ conocidos tiene una acción frente a enfermedades en el sistema nervioso central, tales como trastornos del sueño, depresión o similares. Por tanto, se ha contemplado que en el caso en el que se usan agonistas del receptor MT₁ y/o MT₂ para el tratamiento o la prevención de incontinencia urinaria, es preferible separar la acción sobre la incontinencia urinaria y la acción sobre las enfermedades en el sistema nervioso
 30 central, puesto que no es preferible que los agonistas presenten una acción de las enfermedades en el sistema nervioso central (incluyendo, por ejemplo, una acción somnífera) cuando se administran a una dosis eficaz. Por tanto, los presentes inventores han llevado a cabo además estudios exhaustivos para lograr una creación de un compuesto que tiene una fuerte acción sobre la incontinencia urinaria.

35 Como resultado, los presentes inventores han encontrado que un compuesto de indol de fórmula (I) tiene una actividad agonista del receptor MT₁ y/o MT₂ periférica y excelente y es útil como fármaco para tratar o prevenir la incontinencia urinaria, completando de ese modo la presente invención.

40 Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, así como una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[Fór. quím. 8]



45 (En la fórmula,
 R¹ es H o alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido,
 50 X es un enlace, -NH-, o -N(alquilo C₁₋₆)-,
 R² es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido,
 55 Y es un enlace, -CH₂-, -NH-, u -O-,
 R³ es heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, y cuando Y es un enlace, R³ puede ser además -

$\text{NR}^{31}\text{-COO- R}^{32}$,

R^{31} es H o alquilo C_{1-6} ,

5 R^{32} es alquilo C_{1-6} ,

R^4 es H, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, o halógeno,

10 los R^5 son iguales o diferentes entre sí, y son H o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, y

los R^6 son iguales o diferentes entre sí y son H o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido.)

15 Además, a menos que se especifique otra cosa, cuando los símbolos de una determinada fórmula química de la presente memoria descriptiva también se usan en otra fórmula química, el mismo símbolo representa el mismo significado.

20 La presente invención se refiere particularmente a un compuesto de la fórmula (I) anterior especificado por la siguiente definición o una sal del mismo, así como una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable:

en la fórmula,

R^1 es H o alquilo C_{1-6} ,

25 X es un enlace, -NH- , o $\text{-N(alquilo C}_{1-6}\text{)-}$,

R^2 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos,

Y es un enlace u -O- , en el que

30 (i) cuando Y es -O- , R^3 es heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste en O, S y N,

35 (ii) cuando Y es un enlace, R^3 es heteroarilo de 5 miembros que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en O, S y N,

40 el heteroarilo representado por los anteriores (i) y (ii) puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en -OH , $\text{-O(alquilo C}_{1-6}\text{)}$, y halógeno; $\text{-O(alquilo C}_{1-6}\text{)}$; cicloalquilo C_{3-8} ; y halógeno,

45 cuando Y es un enlace, R^3 puede ser además $\text{-NR}^{31}\text{-CO-O-R}^{32}$,

R^{31} es H o alquilo C_{1-6} ,

50 R^{32} es alquilo C_{1-6} ,

R^4 es H o halógeno,

55 los R^5 son iguales o diferentes entre sí, y son H o alquilo C_{1-6} , y

los R^6 son iguales o diferentes entre sí y son H o alquilo C_{1-6} .)

60 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Además, la composición farmacéutica incluye una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y un agente para su uso en el tratamiento o la prevención de incontinencia urinaria, que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

65 La presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de incontinencia urinaria.

Efectos de la invención

65 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo es un compuesto que actúa como un agonista del receptor MT_1 y/o MT_2 periférico y es posible separar la acción sobre incontinencia urinaria y la acción sobre la enfermedad del sistema nervioso central. El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede usarse como principio activo para una

composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de incontinencia urinaria, y preferiblemente incontinencia urinaria de esfuerzo y un tipo mixto de incontinencia urinaria.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

- 5 A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.
- En la presente memoria descriptiva, la “incontinencia urinaria” es una enfermedad en la que se pierde orina de manera involuntaria, y los ejemplos de la misma incluyen incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria de urgencia, un tipo mixto de incontinencia urinaria, incontinencia urinaria funcional e incontinencia urinaria refleja.
- 10 La “incontinencia urinaria de esfuerzo” es una enfermedad en la que cuando se eleva la presión abdominal durante la tos, el estornudo, el ejercicio o similar, se pierde orina de manera involuntaria aunque no haya contracción de la vejiga. La “incontinencia urinaria de urgencia” es una enfermedad en la que se pierde orina de manera involuntaria inmediatamente después de un síntoma de un fuerte deseo irreprímible y que se produce repentinamente, de orinar que es difícil de soportar (necesidad imperiosa y deseo repentino de orinar). El tipo mixto de incontinencia urinaria es una enfermedad que implica el desarrollo de la incontinencia urinaria de urgencia y la incontinencia urinaria de esfuerzo.
- 15 El uso de la composición farmacéutica de la presente invención es incontinencia urinaria; en otra realización, incontinencia urinaria de esfuerzo o un tipo mixto de incontinencia urinaria; en otra realización adicional, incontinencia urinaria de esfuerzo; y en todavía una realización adicional, un tipo mixto de incontinencia urinaria.
- 20 En la presente memoria descriptiva, el “receptor MT₁ y/o MT₂” significa “un receptor MT₁ y un receptor MT₂”, o “un receptor MT₁”.
- 25 El “alquilo C₁₋₆” es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que se denomina en adelante en el presente documento simplemente C₁₋₆), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, o n-hexilo; en otra realización, alquilo C₁₋₃; en una realización adicional, metilo, etilo, o n-propilo; en todavía una realización adicional, metilo o etilo; en todavía una realización adicional, metilo; y en todavía una realización adicional, etilo.
- 30 El “halógeno” significa F, Cl, Br o I; preferiblemente, F, Cl o Br; más preferiblemente, F o Cl; e incluso más preferiblemente, F.
- 35 El “cicloalquilo C₃₋₈” es un grupo de hidrocarburo cíclico saturado C₃₋₈; específicamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; en otra realización, cicloalquilo C₃₋₆; y en una realización adicional, ciclopropilo.
- 40 El “heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste en O, S y N” es heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno como átomo de anillo, en el que los ejemplos del heteroarilo de 6 miembros incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y similares, y los ejemplos del heteroarilo de 5 miembros incluyen imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, y similares. En una determinada realización, el “heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste en O, S y N” es piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazolilo o isoxazolilo; en otra realización, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo o isoxazolilo; en una realización adicional, piridilo o pirazolilo; y en todavía una realización adicional, pirazolilo.
- 45 Además, el “heteroarilo de 5 miembros que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en O, S y N” es heteroarilo de 5 miembros del “heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste en O, S y N”, tal como se describió anteriormente que tiene al menos dos heteroátomos como átomo del anillo; en una determinada realización, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo; en otra realización, tiazolilo, pirazolilo o isoxazolilo; en una realización adicional, tiazolilo o pirazolilo; y en todavía una realización adicional, pirazolilo.
- 50 En la presente memoria descriptiva, la expresión “que puede estar sustituido” representa “que no está sustituido” o “que tiene al menos un sustituyente”. Por ejemplo, el “que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes” significa “que no está sustituido” o “que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes”. Además, en el caso de tener una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.
- 55 En una determinada realización, el sustituyente de “alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido” en R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en -OH, -O-(alquilo C₁₋₆), y halógeno; -O-(alquilo C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₈; y halógeno.
- 60 En una determinada realización, el sustituyente de “heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido” en R³

- es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en -OH, -O-(alquilo C₁₋₆), y halógeno; -O-(alquilo C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₈; y halógeno, en otra realización, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; -O-(alquilo C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₈; o halógeno, en otra realización, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; -O-(alquilo C₁₋₆); o halógeno, en una realización adicional, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; o halógeno, en todavía una realización adicional, metilo, etilo, n-propilo, metoxilo, trifluorometilo, ciclopropilo, F, Cl, o Br, en todavía una realización adicional, metilo, etilo, trifluorometilo, o Cl, en todavía una realización adicional, metilo, metoxilo, o trifluorometilo, en una realización adicional más, metilo o metoxilo, en una realización adicional más, metilo o trifluorometilo, y en una realización adicional más, metilo.
- 10 Determinadas realizaciones del compuesto de fórmula (I) de la presente invención se muestran a continuación.
- (1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es H o alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido.
- 15 (1-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es H o alquilo C₁₋₆.
- (1-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es H o metilo.
- (1-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es H.
- 20 (1-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es metilo.
- (2) El compuesto o una sal del mismo, en el que X es un enlace, -NH-, o -N(alquilo C₁₋₆-).
- 25 (2-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que X es un enlace o -NH-.
- (2-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que X es un enlace.
- (2-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que X es -NH-.
- 30 (3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R² es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido.
- (3-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R² es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos.
- 35 (3-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R² es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 F.
- (3-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R² es alquilo C₁₋₆.
- 40 (3-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que R² es metilo, etilo, n-propilo o difluorometilo.
- (3-5) El compuesto o una sal del mismo, en el que R² es metilo o etilo.
- (3-6) El compuesto o una sal del mismo, en el que R² es etilo.
- 45 (3-7) El compuesto o una sal del mismo, en el que R² es metilo.
- (4) El compuesto o una sal del mismo, en el que Y es un enlace, -CH₂-, -NH- u -O-.
- 50 (4-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que Y es un enlace u -O-.
- (4-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que Y es un enlace.
- (4-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que Y es -O-.
- 55 (5) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, con la condición de que cuando Y es un enlace, R³ puede ser además -NR³¹-CO-OR³², R³¹ es H o alquilo C₁₋₆, y R³² es alquilo C₁₋₆.
- 60 (5-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que
- (i) cuando Y es -O-, R³ es heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste en O, S y N, o
- 65 (ii) cuando Y es un enlace, R³ es heteroarilo de 5 miembros que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en O, S y N,

el heteroarilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en -OH, -O- (alquilo C₁₋₆), y halógeno; -O-(alquilo C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₈; y halógeno,

5 cuando Y es un enlace, R³ puede ser además -NR³¹-CO-O-R³², y

R³¹ es H o alquilo C₁₋₆, y R³² es alquilo C₁₋₆.

10 (5-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que

(i) cuando Y es -O-, R³ es heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazolilo e isoxazolilo, o

15 (ii) cuando Y es un enlace, R³ es heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en tiazolilo, pirazolilo e isoxazolilo,

el heteroarilo representado por los anteriores (i) y (ii) puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; -O-(alquilo C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₈; y halógeno,

20 cuando Y es un enlace, R³ puede ser además -NH-CO-O-R³², y

R³² es alquilo C₁₋₆.

25 (5-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que

(i) cuando Y es -O-, R³ es heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado de un grupo que consiste en piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo e isoxazolilo, el heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; -O- (alquilo C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₈; y halógeno, o

(ii) cuando Y es un enlace, R³ es heteroarilo de 5 miembros seleccionado de un grupo que consiste en tiazolilo y pirazolilo, y el heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; y halógeno,

35 cuando Y es un enlace, R³ puede ser además -NH-CO-O-R³², y

R³² es alquilo C₁₋₃.

40 (5-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que

(i) cuando Y es -O-, R³ es heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, o

45 (ii) cuando Y es un enlace, R³ es heteroarilo de 5 miembros que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en O, S y N, y

el heteroarilo representado por los anteriores (i) y (ii) puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en -OH, -O-(alquilo C₁₋₆), y halógeno; -O-(alquilo C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₈; y halógeno.

(5-5) El compuesto o una sal del mismo, en el que

55 (i) cuando Y es -O-, R³ es heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazolilo e isoxazolilo, o

(ii) cuando Y es un enlace, R³ es heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en tiazolilo, pirazolilo e isoxazolilo, y

60 el heteroarilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; -O-(alquilo C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₈; y halógeno.

(5-6) El compuesto o una sal del mismo, en el que

65 (i) cuando Y es -O-, R³ es heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado de un grupo que consiste en piridilo, pirazinilo,

pirimidinilo, pirazolilo e isoxazolilo, el heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; -O-(alquilo C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₈; y halógeno, o

5 (ii) cuando Y es un enlace, R³ es heteroarilo de 5 miembros seleccionado de un grupo que consiste en tiazolilo y pirazolilo, y el heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; y halógeno.

(5-7) El compuesto o una sal del mismo, en el que

10 (i) cuando Y es -O-, R³ es piridilo o pirazolilo; o

(ii) cuando Y es un enlace, R³ es pirazolilo, y

15 el piridilo y el pirazolilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; y -O-(alquilo C₁₋₆).

(5-8) El compuesto o una sal del mismo, en el que

20 (i) cuando Y es -O-, R³ es piridilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo que consiste en metilo y metoxilo, o pirazolilo sustituido con un metilo; o

(ii) cuando Y es un enlace, R³ es pirazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo que consiste en metilo y trifluorometilo.

25 (5-9) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es pirazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo que consiste en metilo y trifluorometilo.

(5-10) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es pirazolilo sustituido con un metilo.

30 (5-11) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es pirazolilo, y el pirazolilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; y -O-(alquilo C₁₋₆).

35 (6) El compuesto o una sal del mismo, en el que R⁴ es H, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o halógeno.

(6-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R⁴ es H o halógeno.

(6-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R⁴ es H, F o Cl.

40 (6-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R⁴ es H o F.

(7) El compuesto o una sal del mismo, en el que R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes entre sí y son H o alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido.

45 (7-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes entre sí y son H o alquilo C₁₋₆.

(7-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes entre sí y son H o metilo.

50 (7-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R⁵ son iguales o diferentes entre sí y son H o metilo, y los R⁶ son H.

(7-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que R⁵ y R⁶ son ambos H.

55 (8) El compuesto o una sal del mismo, que es una combinación de dos cualesquiera o más de las realizaciones de (1) a (7-4) tal como se describió anteriormente, que no entran en conflicto entre sí.

60 La presente invención incluye el compuesto o una sal del mismo, que es una combinación de dos cualesquiera o más de las realizaciones de (1) a (7-4) tal como se describió anteriormente, que no entran en conflicto entre sí, tal como se describió en (8) anteriormente, y los ejemplos específicos del mismo incluyen las siguientes realizaciones.

(9) Una realización que es una combinación de (1-2), (2-1), (3-2), (4-1), (5-2), (6-1) y (7-2) anteriores.

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que

65 R¹ es H o metilo,

X es un enlace o -NH-,

R² es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 F,

Y es un enlace u -O-, en el que

(i) cuando Y es -O-, R³ es heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazolilo e isoxazolilo, o

(ii) cuando Y es un enlace, R³ es heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en tiazolilo, pirazolilo e isoxazolilo,

el heteroarilo representado por los anteriores (i) y (ii) puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; -O-(alquilo C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₈; y halógeno,

cuando Y es un enlace, R³ puede ser además -NH-CO-O-R³²,

R⁴ es H o halógeno, y

R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes entre sí y son H o metilo.

(10) Una realización que es una combinación de (1-2), (2-1), (3-5), (4-1), (5-7), (6-1) y (7-3) anteriores.

El compuesto o una sal del mismo tal como se describió en (9), en el que

R² es metilo o etilo,

(i) cuando Y es -O-, R³ es piridilo o pirazolilo, o

(ii) cuando Y es un enlace, R³ es pirazolilo,

el piridilo y el pirazolilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; y -O-(alquilo C₁₋₆),

los R⁵ son iguales o diferentes entre sí y son H o metilo, y los R⁶ son H.

(11) Una realización que es una combinación de (1-2), (2-1), (3-5), (4-1), (5-8), (6-1) y (7-3) anteriores.

El compuesto o una sal del mismo tal como se describió en (10), en el que

(i) cuando Y es -O-, R³ es piridilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo que consiste en metilo y metoxilo, o pirazolilo sustituido con un metilo; o

(ii) cuando Y es un enlace, R³ es pirazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo que consiste en metilo y trifluorometilo.

(12) Una realización que es una combinación de (1-2), (2-2), (3-5), (4-3), (5-10), (6-3) y (7-4) anteriores.

El compuesto o una sal del mismo tal como se describió en (11), en el que

X es un enlace,

Y es -O-,

R³ es pirazolilo sustituido con un metilo,

R⁴ es H o F, y

R⁵ y R⁶ son ambos H.

Otras realizaciones de la presente invención se muestran a continuación.

En determinadas realizaciones, la presente invención incluye compuestos seleccionados del siguiente grupo o sales de los mismos:

N-[2-(6-fluoro-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida,

N-[2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida, y

N-[2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]propanamida.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos seleccionados del siguiente grupo o sales de los mismos:

1-[2-(5-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]-3-metilurea,

N-[2-(5-{2-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida,

N-[2-(6-fluoro-2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida,

N-(2-{2-metil-5-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etoxi]-1H-indol-3-il)etil)propanamida, y

1-[2-(5-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etoxi}-2-metil-1H-indol-3-il)etil]-3-metilurea.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos seleccionados del siguiente grupo o sales de los mismos:

N-[2-(5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]propanamida,

1-metil-3-[2-(2-metil-5-{2-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]urea,

1-metil-3-[2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]urea,

N-[(2R)-2-(6-fluoro-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)propil]acetamida, y

N-[(2R)-2-(6-cloro-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)propil]acetamida.

En todavía una realización adicional, la presente invención incluye compuestos seleccionados del siguiente grupo o sales de los mismos:

N-[2-(5-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida,

N-[2-(5-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida, y

N-[2-(2-metil-5-{2-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida.

El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos según el tipo de sustituyente. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) se describirá en sólo una forma de isómero, sin embargo, la presente invención incluye otros isómeros, y también incluye formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o quiralidad axial en algunos casos, y consecuentemente, puede existir en forma de isómeros ópticos. La presente invención incluye tanto una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de fórmula (I) o una mezcla de los mismos.

Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base según el tipo de sustituyente. Los ejemplos específicos de la misma incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio, o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácido tales como acetil-leucina, sales de amonio, y similares.

Las sales del compuesto de fórmula (I) también pueden prepararse llevando a cabo una reacción de formación de sales convencional.

Se llevan a cabo aislamiento y purificación empleando operaciones químicas ordinarias tales como extracción,

cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada, y similares.

5 Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida apropiado o separarse usando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante un método general para diseñar la resolución óptica de racemato (por ejemplo, cristalización fraccionada para inducir sales de diastereómero con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral o similar, y otros), y además, los isómeros también pueden prepararse a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

10 Además, la presente invención también incluye polimorfos cristalinos y sustancias cocrystalinas del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

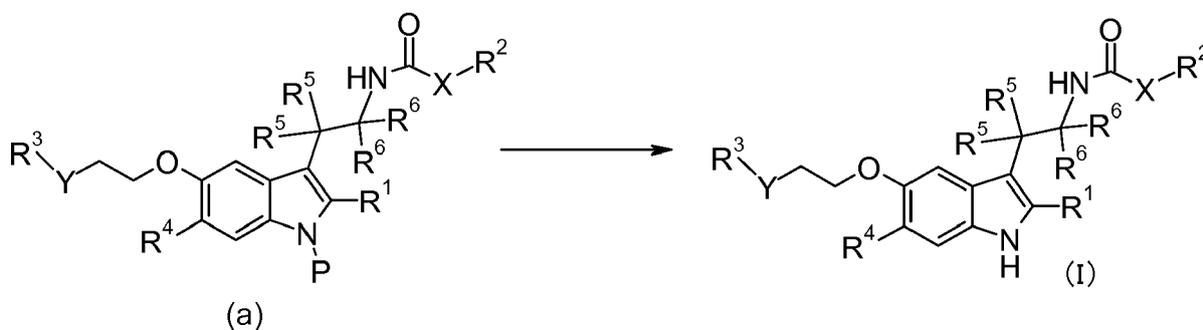
(Métodos de preparación)

15 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede prepararse usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyente y aplicando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, el reemplazo del grupo funcional con un grupo protector adecuado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional) en la fase desde material de partida hasta un producto intermedio puede ser eficaz según el tipo de grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. Un grupo protector de este tipo
20 puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos puede seleccionarse y usarse según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de método, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

25 A continuación en el presente documento, se describirán los métodos de preparación representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada uno de los procedimientos de producción también puede llevarse a cabo con referencia a la bibliografía adjunta en la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos tal como se muestra a continuación.

30 (Procedimiento de producción 1)

[Fór. quím. 9]



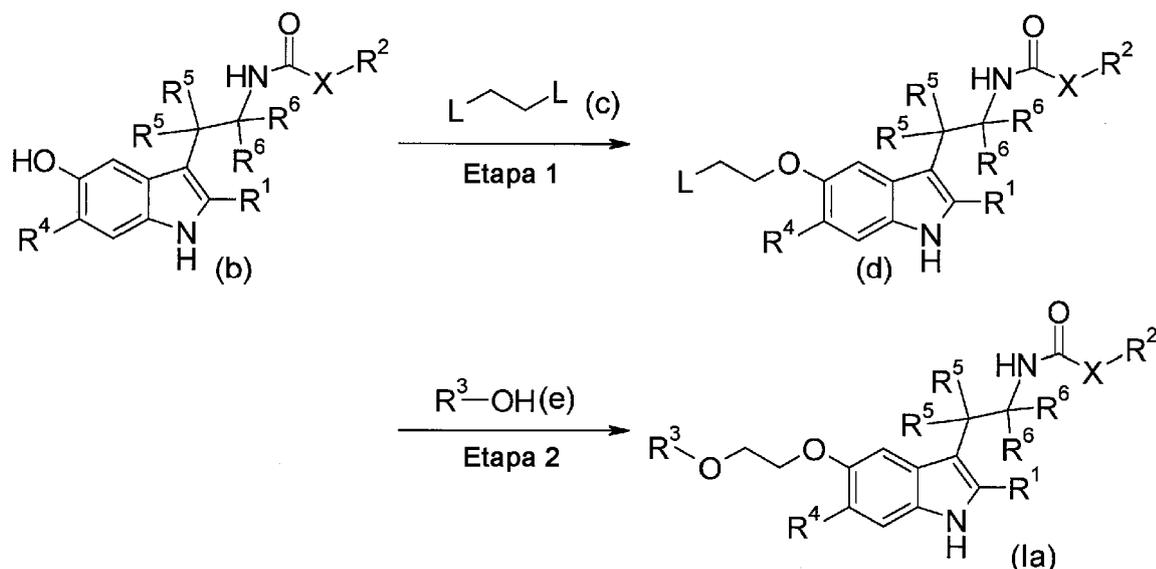
35 (En la fórmula, P representa un grupo protector. Lo mismo se aplicará en adelante en el presente documento.)

40 El presente procedimiento de producción es un método en el que un compuesto (a) se somete a desprotección de átomos de nitrógeno en el indol para preparar el compuesto de fórmula (I), que es el compuesto de la presente invención. En este caso, los ejemplos del grupo protector P incluyen un grupo p-toluenosulfonilo y similar.

45 La presente reacción puede llevarse a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Greene y Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006. Los ejemplos de la misma incluyen una reacción usando magnesio que se ha activado mediante sonicación en metanol.

(Procedimiento de producción 2)

[Fór. quím. 10]



(En la fórmula, L representa un grupo saliente. Lo mismo se aplicará en adelante en el presente documento.)

- 5 El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto de fórmula (1a), que es el compuesto de fórmula (I) que es el compuesto de la presente invención, en el que Y es -O-. En este caso, los ejemplos del grupo saliente L incluyen un grupo p-toluenosulfoniloxilo, un grupo bromo, y similar, y las L pueden ser iguales o diferentes entre sí.

10 (Etapa 1)

Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (d) a partir de un compuesto de fórmula (b) y un compuesto de fórmula (c).

- 15 En esta reacción, se usan el compuesto de fórmula (b) y el compuesto de fórmula (c), en cantidades equivalentes o en una cantidad en exceso del compuesto de fórmula (c), y la mezcla se agita en un disolvente que es inerte a la reacción, en condiciones desde enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente desde 0 °C hasta 80 °C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, n-butil-litio, y similares, y bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio, y similares. Puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de tetra-n-butilamonio en algunos casos.

[Bibliografía]

- 30 "Organic Functional Group Preparations" escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991,

"Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen).

35 (Etapa 2)

- Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (1a) a partir de un compuesto de fórmula (d) y un compuesto de fórmula (e). La condición de reacción de la presente etapa es la misma que en la etapa 1 tal como se describió anteriormente.

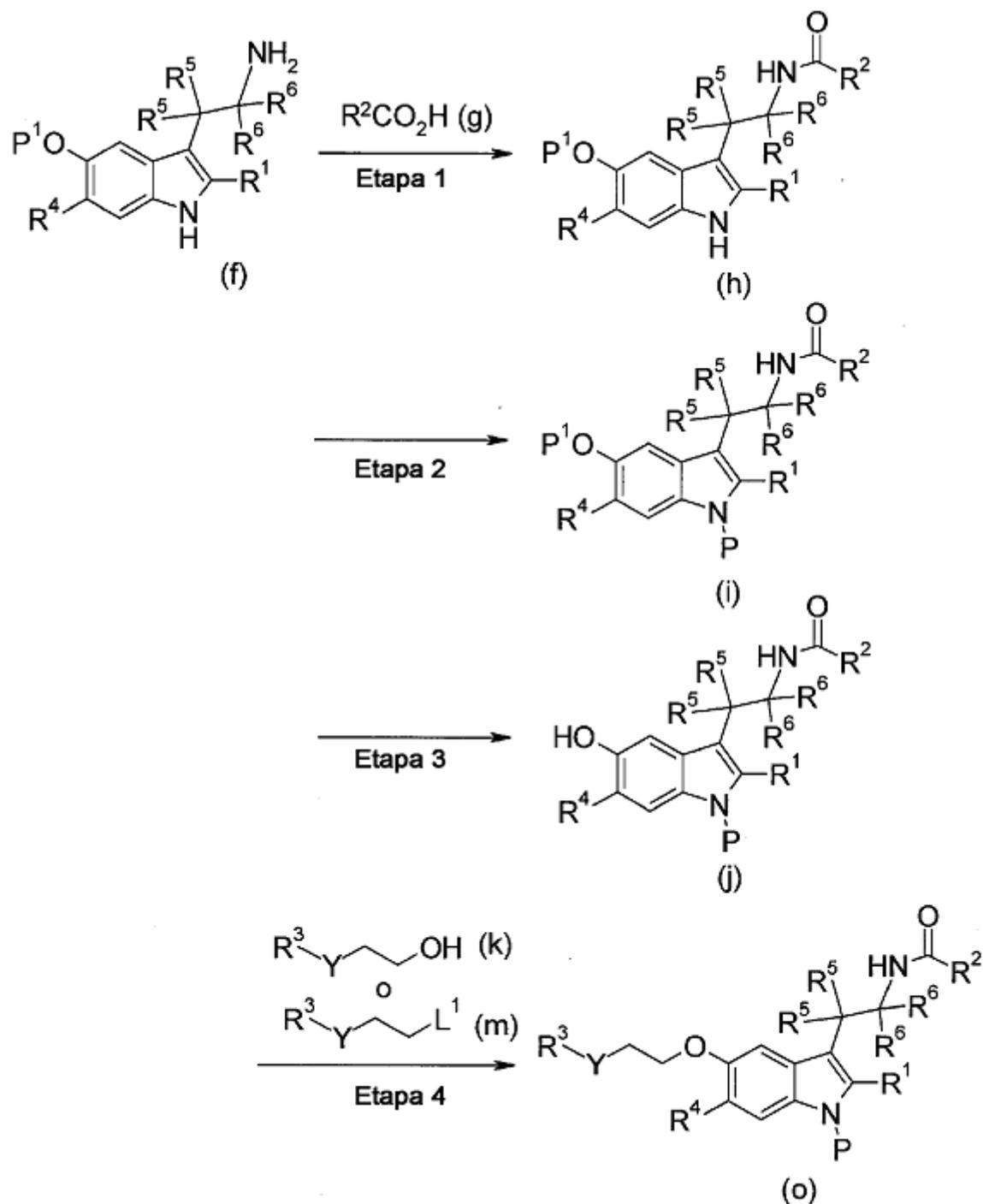
(Preparación de compuestos de partida)

- 45 Los compuestos de partida en los métodos de preparación anteriores pueden prepararse usando cualquiera de, por ejemplo, los métodos a continuación, los métodos descritos en los ejemplos de preparación tal como se describen

más adelante, métodos conocidos, o métodos modificados de los mismos.

(Síntesis de material de partida 1)

5 [Fór. quím. 11]



(En la fórmula, P y P¹ representan grupos protectores, y L¹ representa un grupo saliente.)

10

El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto de fórmula (o), que es el compuesto de fórmula (a) en el que X es un enlace. En este caso, los ejemplos del grupo protector P incluyen un grupo p-toluenosulfonilo y similar, y los ejemplos del grupo protector P¹ incluyen un grupo bencilo, un grupo metilo y similar. Además, los ejemplos del grupo saliente L¹ incluyen un grupo bromo, un grupo cloro, y similar.

(Etapa 1)

5 Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (h) sometiendo un compuesto de fórmula (f) y un compuesto de fórmula (g) a una reacción de amidación.

10 En esta reacción, se usan el compuesto de fórmula (f) y el compuesto de fórmula (g) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y la mezcla se agita en un disolvente que es inerte a la reacción, en condiciones desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente desde -20 °C hasta 60 °C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días, en presencia de un agente condensante. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, agua, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente condensante incluyen, pero no se limitan a, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, 1,1'- carbonildiimidazol, azida de difenilfosforilo, y oxiclورو de fósforo. Es preferible en algunos casos para el avance de la reacción usar un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol). Además, es preferible en algunos casos para el avance homogéneo de la reacción usar bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y similares, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, y similares.

20 Además, también es posible usar un método en el que un compuesto de fórmula (g) se convierte en un derivado reactivo del mismo, que entonces se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (f). Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros de ácido que pueden obtenerse mediante la reacción con un agente halogenante tal como oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, y similares, anhídridos de ácidos mixtos que pueden obtenerse mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo o similar, y ésteres activos que pueden obtenerse mediante condensación con 1-hidroxibenzotriazol o similar. La reacción de los derivados reactivos con el compuesto (f) puede llevarse a cabo en condiciones desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente desde -20 °C hasta 60 °C, en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, y similares.

25 Además, también es posible usar un método en el que un compuesto de fórmula (f) se hace reaccionar con anhídrido carboxílico en lugar de un compuesto de fórmula (g) en presencia de una base tal como trietilamina y similar. Los ejemplos del anhídrido de ácido carboxílico incluyen anhídrido acético, anhídrido propiónico, y similares. La reacción del anhídrido de ácido carboxílico con el compuesto de fórmula (f) puede llevarse a cabo en condiciones desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente desde -20 °C hasta 60 °C, en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, y similares.

[Bibliografía]

40 "Organic Functional Group Preparations" escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991,

45 "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 16 (2005) (Maruzen).

(Etapa 2)

50 Esta etapa es una reacción de protección de la posición 1 del indol del compuesto de fórmula (h). La presente reacción puede llevarse a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Greene y Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006.

(Etapa 3)

55 Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (j) mediante reacción de desprotección del compuesto de fórmula (i).

Esta etapa puede llevarse a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Greene y Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006.

(Etapa 4)

60 Esta etapa es una etapa de preparación de un compuesto de fórmula (o) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (j) con un compuesto de fórmula (k) o un compuesto de fórmula (m).

65 En la presente etapa, en el caso de usar el compuesto de fórmula (k), un método de uso de ésteres de ácido

diazocarboxílico conocidos o amidas de ácido diazocarboxílico junto con fosfinas conocidas, o una denominada reacción de Mitsunobu conocida o un método modificado de los mismos que usa (tributilfosfolaniliden)acetoniitrilo (reactivo de Tsunoda) o similar, que son métodos bien conocidos para un experto en la técnica.

5 En la presente reacción, se usan el compuesto (j) y el compuesto (k) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y la mezcla se agita en un disolvente que es inerte a la reacción, en condiciones desde enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente desde 0 °C hasta 150 °C, habitualmente durante de 0,1 horas a 5 días. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, N,N'-dimetilformamida (DMF),
10 dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos.

Como bibliografía para la presente reacción, por ejemplo, puede hacerse referencia a la siguiente bibliografía.

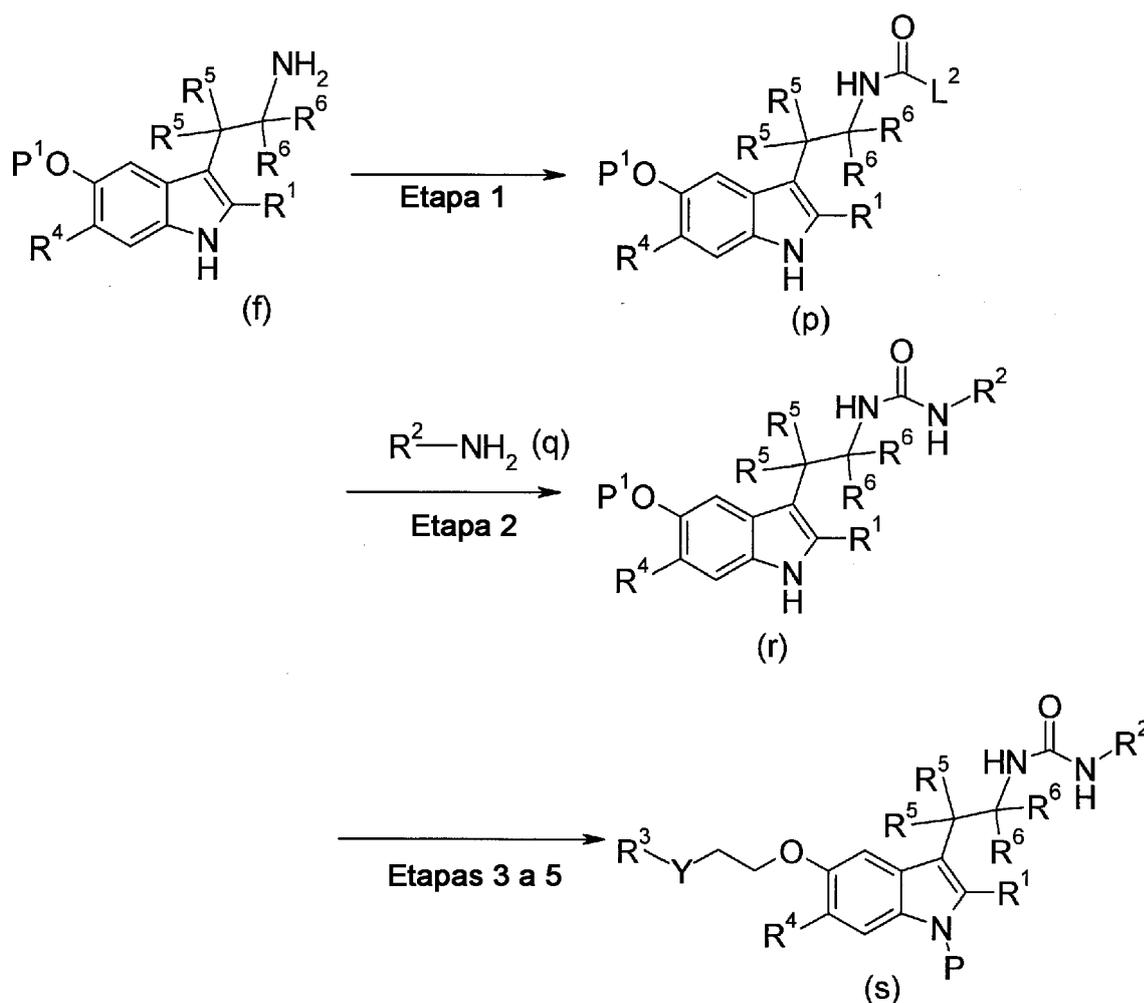
Synthesis (1981), 1

15 Tetrahedron Letters (1995) 36, 2529; *ibíd*, (1996) 37, 2463

Además, la condición de reacción en el caso de usar el compuesto de fórmula (m) en la presente etapa es la misma que en la etapa 1 del procedimiento de producción 2 tal como se describió anteriormente.

20 (Síntesis de material de partida 2)

[Fór. quím. 12]



25

(En la fórmula, L² representa un grupo saliente.)

30 El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto de fórmula (s), que es el compuesto de fórmula (a) en el que X es NH, por medio de un compuesto de fórmula (p) a partir del compuesto de

fórmula (f). En este caso, los ejemplos del grupo saliente L^2 incluyen imidazolilo, un grupo 4-nitrofenoxilo, y similares.

(Etapa 1)

5 Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (f) con un reactivo carbonilante en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso, en condiciones de enfriamiento a calentamiento, y preferiblemente desde -
20 °C hasta 80 °C, habitualmente durante aproximadamente de 0,1 horas a 1 día, en un disolvente que es inerte a la
10 reacción. Los ejemplos del reactivo carbonilante incluyen 1,1'-carbonildiimidazol, cloroformiato de 4-nitrofenilo, difosgeno, trifosgeno, cloroformiato de fenilo y similares. Los ejemplos de los disolventes tal como se usan en el
presente documento no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos halogenados tales como
diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno,
xileno, y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, N,N-
15 dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Además, puede ser
ventajoso en algunos casos para el avance homogéneo de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una
base tal como trietilamina o similar.

(Etapa 2)

20 Esta etapa es una etapa en la que sin aislar el compuesto de fórmula (p), a la mezcla de reacción se le añade un
compuesto de fórmula (q) en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso, y la mezcla se hace reaccionar
en condiciones de enfriamiento a calentamiento, y preferiblemente desde -20 °C hasta 80 °C, habitualmente durante
aproximadamente de 0,1 horas a 1 día. En el caso en el que el compuesto de fórmula (p) sea estable, este puede
aislarse una vez y entonces hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (q).

25 [Bibliografía]

“Organic Functional Group Preparations” escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, vol. 2, Academic Press Inc.,
1991

30 (Etapas 3 a 5)

Esta etapa puede llevarse a cabo mediante el mismo método que en las etapas 2 a 4 de la síntesis de material de
partida 1 tal como se describió anteriormente.

35 (Ejemplo de prueba)

La actividad farmacológica del compuesto de fórmula (I) se confirmó mediante las pruebas mostradas a
continuación.

40 Ejemplo de prueba 1 Prueba para evaluar la activación del receptor MT_1 humano y MT_2 humano mediante el
compuesto de prueba usando células que expresan el receptor MT_1 humano y MT_2 humano

Método experimental

45 (1) Construcción de vectores de expresión de los receptores MT_1 humano y MT_2 humano y proteína G quimérica G_{qi}

Se introdujeron cada uno de un gen de receptor MT_1 humano (n.º de registro de GenBank: NM_005958,3) y un gen
de receptor MT_2 humano (n.º de registro de GenBank: NM_005959,3) en un vector de expresión pcDNA3.1/Zeo
(Invitrogen, Inc.). Además, se introdujo una secuencia génica que expresaba una proteína G quimérica G_{qi} , en la
50 que 5 aminoácidos en el extremo C terminal de una proteína codificada por un gen G_q humano (n.º de registro de
GenBank: NM_002072.4) se sustituyen con 5 aminoácidos en el extremo C terminal de una proteína codificada por
un gen G_i (n.º de registro de GenBank: NM_002069.5), en pcDNA3.1/Hyg (Invitrogen, Inc.).

55 (2) Construcción de células que expresan de manera estable receptores MT_1 humano y MT_2 humano

Se introdujeron un vector de expresión de un receptor MT_1 humano y un vector de expresión de una proteína G
quimérica G_{qi} humana en células HEK293EBNA1, y se introdujeron un vector de expresión de un receptor MT_2
humano y un vector de expresión de una proteína G quimérica G_{qi} humana en células HEK293. La introducción se
60 llevó a cabo según las instrucciones adjuntas, usando un reactivo Lipofectoamine (marca registrada) 2000
(Invitrogen, Inc.). Se incubaron las células así introducidas en un medio DMEM que contenía FBS al 10 %
(Invitrogen, Inc.) incluyendo 0,02 mg/ml de zeocina y 0,05 mg/ml de higromicina como fármacos de selección
durante 15 días en un ambiente de 37 °C y el 5 % de CO_2 , obteniendo de ese modo clones resistentes a fármacos.

65 (3) Medición de la concentración de Ca^{2+} intracelular mediante FLIPR (marca registrada)

Se dispensaron las respectivas células de expresión estable en placas recubiertas con poli-D-lisina de 96 pocillos

(Falcon Co.) hasta 40.000 células/pocillo el día anterior al experimento, y se incubaron durante la noche en un medio DMEM (Invitrogen, Inc.) que incluía FBS al 10 % a 37 °C y el 5 % de CO₂. Se reemplazó el medio con un tampón de carga (disolución de lavado (disolución salina equilibrada de Hank (HBSS) incluyendo HEPES-NaOH 20 mM y probenecid 2,5 mM como concentración final) que incluía Fluo-4AM 2 μM (Dojindo Co.) y Pluronic F-127 al 0,04 % (Life Technologies), y se incubó durante 1 hora a 37 °C y el 5 % de CO₂. Después de eso, se lavaron las células con un lavador de placas (ELx405, BIO-TEK Instrument, Inc.) con la disolución de lavado, y se fijaron en sistemas de medición de la concentración de Ca²⁺ intracelular (FLIPR (marca registrada), Molecular Device Co.). El compuesto de prueba se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO), se diluyó hasta una concentración final de -12 a -5 logM, se fijó en un dispositivo FLIPR (marca registrada) junto con las células, y se añadió a las células en el dispositivo. En este momento, se midió un cambio en la concentración de Ca²⁺ intracelular.

Para la actividad agonista, cuando se tomó una reacción máxima por ramelteón como el 100 %, se determinó la acción de activación (Emáx (%)) del compuesto de prueba con respecto a la reacción máxima de ramelteón y se calculó una eficacia (CE₅₀ (nM)) mediante un método de regresión logística.

Los valores de CE₅₀ y los valores de Emáx de melatonina (adquirida de Sigma), ramelteón (purificado a partir de comprimidos de 8 mg de Rozerem adquirido de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.), y los compuestos de los ejemplos de la presente invención se muestran en la tabla 1. Ej representa el n.º del ejemplo del compuesto de prueba.

[Tabla 1]

Ej.	MT ₁ humano		MT ₂ humano	
	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)
Melatonina	1,1	94	4,3	91
Ramelteón	0,28	100	1,1	100
1	3,9	95	14	119
2	7,0	125	17	125
3	9,9	94	51	127
4	18	102	33	102
5	13	89	150	48
6	7,5	103	10	119
7	18	90	22	125
8	9,1	93	12	107
9	9,9	84	32	116
10	8,3	95	21	117
11	0,71	107	2,4	99
12	7,7	96	18	93
13	4,3	105	7,0	110
14	5,5	100	13	102
15	8,4	106	12	110
16	10	100	100	82
17	5,9	84	33	91
18	7,7	89	21	123
19	5,7	94	17	91
20	4,1	115	7,7	119
21	7,0	103	44	59
22	7,3	105	8,7	95
23	21	87	54	68
24	13	99	18	71
25	1,5	105	2,9	96
26	8,8	97	9,8	106
27	8,7	83	10	82
28	6,8	119	35	62
29	10	100	24	112
30	4,8	106	15	110
31	1,4	104	28	88

[Tabla 2]

Ej.	MT ₁ humano		MT ₂ humano	
	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)	CE ₅₀ (nM)	Emáx (%)
32	3,4	96	50	66
33	4,3	103	60	53
34	4,3	93	10	125

35	3,7	94	8,3	114
36	6,0	101	15	96
37	2,1	105	7,1	104
38	2,0	97	13	105
39	7,2	104	51	49
40	6,3	81	160	42
41	11	75	26	93
42	7,9	97	12	103
43	5,3	110	7,1	104
44	3,3	103	4,5	102
45	2,3	99	14	127
46	3,4	78	6,3	76
47	9,8	124	41	145
48	8,4	92	56	106
49	5,6	102	11	119
50	8,5	89	6,4	111
51	5,3	95	4,7	108
52	10	92	5,6	117
53	1,0	112	4,8	99
54	0,77	111	2,6	109
55	8,0	109	9,1	133
56	15	92	9,9	125
57	12	94	13	114
58	1,2	99	3,4	99
59	6,6	120	9,6	99
60	7,2	94	9,2	104
61	6,9	84	5,4	92
62	11	101	16	118
63	9,7	90	9,0	105
64	1,6	102	2,1	116

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que el compuesto del ejemplo de la presente invención tiene actividades agonistas del receptor MT₁ humano y/o MT₂ humano.

5 Ejemplo de prueba 2 Prueba para evaluar el efecto del compuesto de prueba sobre la presión uretral

Se ha notificado que un aumento en la presión uretral es útil para el tratamiento de la incontinencia urinaria, en particular, incontinencia urinaria de esfuerzo (por ejemplo, Drugs, 64, 14, 1503-1516 (2004)). Con el fin de confirmar si el compuesto de la presente invención aumenta la presión uretral y, por tanto, es útil para el tratamiento de la incontinencia urinaria, en particular, incontinencia urinaria de esfuerzo, se llevaron a cabo las siguientes pruebas.

Método experimental

Se anestesiaron ratas hembra SD con uretano y se sometieron a laparotomía. Entonces, se incidió el vértice vesical y se insertó un catéter desde el vértice vesical. Además, se ligó la punta del catéter y se fijó para ubicarlo en la porción proximal de la uretra. El catéter se conectó a un transductor de presión y una bomba de infusión. Además, se ajustó un catéter para administrar el compuesto en la vena femoral. Se infundió continuamente solución salina fisiológica en la uretra y se midió la presión de perfusión en la uretra. Después de que se estabilizara la presión uretral, el compuesto de prueba que se había disuelto en solución salina fisiológica, o solución salina fisiológica que incluía dimetilacetamida al 5 % y Cremophor al 0,5 % se administró por vía intravenosa a 0,01 mg/kg o 0,1 mg/kg, y se midió un cambio en las presiones uretrales.

Además, los resultados de administrar un metabolito activo de midodrina (ST-1059: adquirido de CHEMIZON) (J. Urology, 118, 980-982 (1977)) que es un agonista del receptor adrenérgico α_1 y se ha confirmado que tiene un efecto clínico sobre la incontinencia urinaria de esfuerzo a dosis, 0,01 mg/kg y, 0,1 mg/kg en ratas, que se corresponden presuntamente con las dosis clínicas se citan y se muestran en las tablas a continuación.

El valor de incremento en las presiones uretrales de ramelteón y los compuestos de los ejemplos de la presente invención en el momento de administración se muestran en la tabla 3. Ej representa el n.º del ejemplo del compuesto de prueba y N.T representa no sometido a prueba.

[Tabla 3]

Ej.	Valor de incremento en las presiones
-----	--------------------------------------

	uretrales (mmHg)	
	0,1 mg/kg	0,01 mg/kg
ST-1059	9,6 ± 1,8	4,9 ± 1,1
Ramelteón	11,1 ± 1,7	6,4 ± 1,0
1	9,3 ± 1,5	6,7 ± 0,6
4	7,5 ± 1,6	N.T.
5	8,2 ± 1,0	4,8 ± 0,6
6	9,6 ± 1,3	6,7 ± 1,1
7	6,9 ± 0,9	6,3 ± 0,8
8	7,6 ± 1,3	4,7 ± 0,4
9	8,0 ± 1,2	N.T.
10	8,0 ± 1,2	4,4 ± 1,2
11	8,1 ± 0,6	4,1 ± 0,8
13	10,0 ± 2,3	7,7 ± 1,5
15	11,2 ± 0,5	6,4 ± 0,5
18	8,3 ± 0,7	N.T.
23	8,9 ± 0,9	5,6 ± 1,0
31	7,7 ± 1,2	5,2 ± 0,9
37	9,0 ± 0,6	N.T.
38	9,4 ± 2,6	N.T.

El ramelteón y los compuestos de los ejemplos de los grupos de administración de la presente invención presentaron un valor de incremento en las presiones uretrales que es igual a o mayor que el de ST-1059. A partir de esto, se sugirió que el ramelteón y los compuestos de los ejemplos de la presente invención tienen una acción de aumento de la presión uretral.

Ejemplo de prueba 3 Prueba para la evaluación de la penetración en el sistema nervioso central

Se ha notificado que la “penetración en el sistema nervioso central” puede expresarse mediante un índice que indica una razón de la concentración del compuesto de prueba en el líquido cefalorraquídeo (en adelante en el presente documento descrito como CSF) (en adelante en el presente documento descrito como C_{CSF}) con respecto a la concentración sin unir del compuesto de prueba en el plasma (en adelante en el presente documento descrito como $C_{plasma,u}$) que es la razón de concentración sin unir en el CSF-plasma (lo que significa un valor representado por $C_{CSF}/C_{plasma,u}$, en adelante en el presente documento descrito como $K_{p,uu,CSF}$), o una razón de la concentración total del compuesto de prueba en el cerebro (en adelante en el presente documento descrito como $C_{cerebro}$) con respecto a la concentración total del compuesto de prueba en el plasma (en adelante en el presente documento descrito como $C_{plasma,t}$) que es la razón de la concentración en el cerebro-plasma (lo que significa un valor representado por $C_{cerebro}/C_{plasma,t}$, en adelante en el presente documento descrito como $K_{p,cerebro}$) (Xenobiotica, 42, 11-27 (2012) y J. Pharmacol. Exp. Ther., 325, 349-356 (2008)). Por ejemplo, se ha descrito que usar, por ejemplo, una muestra recogida después de 15 minutos desde la administración intravenosa del compuesto de prueba, se calcula la $K_{p,uu,CSF}$ de las concentraciones de fármaco en CSF y el plasma, de lo cual se evalúa la penetración en el sistema nervioso central. Además, se ha descrito que con fármacos plurales que se sabe que tienen una baja penetración en el sistema nervioso central, es decir, veparamilo, quinidina e imatinib, el valor de $K_{p,uu,CSF}$ fue un valor de 0,11 o menos (Xenobiotica, 42, 11-27 (2012)).

Además, se ha notificado que la penetración en el sistema nervioso central puede expresarse mediante un índice que indica una razón de un área bajo la curva (AUC) de la concentración sin unir-tiempo en el CSF-plasma ($K_{p,uu,CSF,AUC}$), que es una razón del área bajo la curva de tiempo del compuesto de prueba en CSF con respecto al AUC de la concentración sin unir del compuesto de prueba en el plasma, y una razón de un área bajo la curva de la concentración-tiempo en el cerebro-plasma ($K_{p,cerebro,AUC}$), que es una razón del AUC de la concentración total en el cerebro con respecto al AUC de la concentración total en el plasma (Bioorg. Med. Chem. Lett., 22, 2932-2937, (2012)).

(1) Medición de fracción sin unir (fp) en plasma de rata mediante método de ultracentrifugación

Se añadió un compuesto de prueba (100 µg/ml, disolución de acetonitrilo al 50 %) al 1 % (v/v) con respecto a la cantidad del plasma a plasma de rata, y se dispensó a una muestra para un sobrenadante y una muestra para el plasma. La muestra para un sobrenadante se ultracentrifugó a 436.000xg y 37 °C durante 140 minutos, y la muestra para el plasma se incubó a 37 °C durante 140 minutos.

Después de 140 minutos, se tomaron la muestra para un sobrenadante tras la ultracentrifugación y la muestra para el plasma, y se mezclaron con el plasma blanco o el sobrenadante blanco, respectivamente. Se añadió acetonitrilo que incluía un material de patrón estándar a cada una de las muestras con la retirada de proteína, y tras la centrifugación a 2150xg y 4 °C durante 10 minutos, se inyectó el sobrenadante en CL-EM/EM.

La fracción sin unir en el plasma se calculó mediante la siguiente ecuación.

[Fór. quím. 13]

$$f_p = \frac{1 / D}{1 / (f_{u, app}) - 1 + 1 / D}$$

(En la fórmula,

f_p : una fracción sin unir en el plasma y D : una tasa de dilución del plasma.

$f_{u, app}$ = la razón de área pico de una muestra de sobrenadante/la razón de área pico de una muestra de plasma, y razón de área pico = el área pico de un compuesto de prueba/el área pico de un material de patrón interno).

(2) Medición de fracción sin unir (f_p) en plasma de rata mediante método de diálisis de equilibrio

Se midió la fracción sin unir en el plasma mediante método de diálisis de equilibrio tal como sigue, usando un dispositivo de diálisis de equilibrio rápido (dispositivo RED: ThermoScientific Co., Ltd.).

Al plasma de una rata se le añadió un compuesto de prueba (0,2 mM, disolución de acetonitrilo al 50%) en una cantidad correspondiente al 1 % (v/v) de la cantidad de plasma, y se introdujeron 200 μ l de la muestra de plasma obtenida en una cámara de plasma de un inserto de dispositivo RED. Se llenó una cámara de tampón con 350 μ l de PBS, seguido por realizar diálisis de equilibrio mediante agitación en un incubador de CO_2 a 37 °C durante 16 horas. Se recuperó la muestra tras la finalización de la diálisis de equilibrio y se midió el volumen de la muestra de plasma. A la muestra de plasma tras la finalización de la diálisis de equilibrio se le añadieron PBS, un tampón formiato de amonio 20 mM, y acetonitrilo incluyendo un material de patrón interno. De manera similar, a la muestra de PBS tras la finalización de la diálisis de equilibrio se le añadió un plasma blanco, un tampón formiato de amonio 20 mM, y acetonitrilo incluyendo un material de patrón interno. Esta muestra se dejó reposar a 4°C durante 30 minutos y después se centrifugó 1500xg durante 10 minutos, y el sobrenadante se midió mediante CL-EM/EM. Se calculó la fracción sin unir en el plasma mediante la siguiente ecuación.

$$f_p = C_f / \{ (C_p - C_f)(V/V_0) + C_f \}$$

f_p : una fracción sin unir en el plasma

C_f : una concentración de fármaco en el lado del tampón tras la diálisis

C_p : una concentración de fármaco en el lado del plasma tras la diálisis

V : un volumen de plasma tras la diálisis

V_0 : un volumen de plasma antes de la diálisis

(3) Razón de la concentración sin unir de CSF con respecto a plasma en rata

A los 15 minutos después de la administración por vía intravenosa del compuesto de prueba a las ratas, se recogieron el plasma y CSF. Se añadieron una disolución de acetonitrilo al 50 % y un acetonitrilo que incluía material de patrón interno al CSF o plasma recogido. Tras centrifugar esta muestra a 4 °C y 2150xg durante 10 minutos, el sobrenadante se midió mediante CL-EM/EM, y se obtuvieron la concentración total del compuesto de prueba en el plasma ($C_{plasma,t}$) y la concentración del compuesto de prueba en CSF (C_{CSF}). La concentración sin unir en el plasma ($C_{plasma,u}$) del compuesto de prueba y la razón de concentración sin unir de CSF con respecto a plasma ($K_{p,uu,CSF}$) del compuesto de prueba se calculó mediante la siguiente ecuación.

[Fór. quím. 14]

$$C_{\text{plasma, u}} = f_p \times C_{\text{plasma, t}}$$

$$K_{\text{p,uu,CSF}} = \frac{C_{\text{CSF}}}{C_{\text{plasma, u}}}$$

(4) Razón de concentración en cerebro con respecto a plasma en rata

5 A los 15 minutos después de la administración por vía intravenosa del compuesto de prueba a las ratas, se recogieron el plasma y cerebro. Se añadieron una disolución de acetonitrilo al 50 % y un acetonitrilo que incluía material de patrón interno al plasma recogido. Se añadió el cerebro recogido a un volumen de 2 veces de PBS y se homogeneizó. Se añadieron una disolución de acetonitrilo al 50 % y un acetonitrilo que incluía material de patrón interno al homogeneizado de cerebro. La muestra se centrifugó a 4 °C y 2150xg durante 10 minutos, el sobrenadante se midió mediante CL-EM/EM, y se obtuvieron la concentración total del compuesto de prueba en el cerebro (C_{cerebro}) y la concentración total del compuesto de prueba en el plasma ($C_{\text{plasma,t}}$). Se calculó la razón de las concentraciones de cerebro con respecto a plasma ($K_{\text{p,cerebro}}$) mediante la siguiente ecuación.

[Fór. quím. 15]

15

$$K_{\text{p,cerebro}} = \frac{C_{\text{cerebro}}}{C_{\text{cerebro, t}}}$$

Los valores de $K_{\text{p,uu,CSF}}$ y los valores de $K_{\text{p,cerebro}}$ de ramelteón y algunos compuestos de los ejemplos de la presente invención se muestran en la tabla 4. Ej representa el n.º del ejemplo del compuesto de prueba. A menos que se especifique lo contrario, se calculó $K_{\text{p,uu,CSF}}$ usando los valores de f_p determinados mediante un método de ultracentrifugación. Además, N.T. representa no sometido a prueba.

20

[Tabla 4]

Ej.	$K_{\text{p,uu,CSF}}$	$K_{\text{p,cerebro}}$
Ramelteón	1,74	N.T.
1	0,05	N.T.
4	0,11	0,29
5	0,10	0,089
6	0,06	0,09
7	0,14	0,03
8	0,08	0,04
9	N.D.	0,01
10	0,07	0,02
11	0,05	N.T.
13	0,03	N.T.
15	0,04	N.T.
18	0,11	0,03
23	0,04	0,03
31	0,01	N.T.
37	0,08	0,01
38	0,08	0,02

25

(Ramelteón representa los valores de $K_{\text{p,uu,CSF}}$ tras 10 minutos después de la administración intravenosa. Además, la $K_{\text{p,uu,CSF}}$ de los ejemplos 37 y 38 se calculó usando los valores de f_p determinados mediante un método de diálisis de equilibrio. Además, N.D. denota la concentración del compuesto de prueba en CSF que no es mayor que el límite de detección.)

30

(5) Razón de área bajo la curva de concentración sin unir-tiempo en CSF-plasma en rata y razón de área bajo la curva de concentración-tiempo en cerebro-plasma en rata

35

Se administró por vía oral un compuesto de prueba a una rata, y se recogieron el plasma y CSF tras 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas y 4 horas y se midieron mediante el mismo método que para la administración intravenosa. Se calcularon la razón de área bajo la curva de concentración sin unir-tiempo en CSF-plasma en una rata $K_{\text{p,uu,CSF}}$,

AUC y la razón de área bajo la curva de concentración-tiempo en el cerebro-plasma en una rata, $K_{p,cerebro,AUC}$, mediante las siguientes ecuaciones. AUC_{0-t} se calculó mediante un método trapezoidal.

$$K_{p,uu,CSF,AUC} = AUC_{0-t,CSF} / AUC_{0-t,plasma,u}$$

5

$$K_{p,cerebro,AUC} = AUC_{0-t,cerebro} / AUC_{0-t,plasma,t}$$

$$AUC_{0-t,plasma,u} = fp \times AUC_{0-t,plasma,t}$$

10 $AUC_{0-t,CSF}$: AUC_{0-t} del fármaco en CSF

$AUC_{0-t,plasma,u}$: AUC_{0-t} del fármaco sin unir en plasma

$AUC_{0-t,plasma,t}$: AUC_{0-t} del fármaco en plasma

15

$AUC_{0-t,cerebro}$: AUC_{0-t} del fármaco en cerebro

(Se calculó $K_{p,uu,CSF,AUC}$ usando los valores de fp según un método de diálisis de equilibrio.)

20 Los valores de $K_{p,uu,CSF,AUC}$ y los valores de $K_{p,cerebro,AUC}$ de ramelteón, y algunos compuestos de los ejemplos de la presente invención se muestran en la tabla 5. Ej representa el n.º del ejemplo del compuesto de prueba.

[Tabla 5]

Ej.	$K_{p,uu,CSF,AUC}$	$K_{p,cerebro,AUC}$
Ramelteón	1,25	N.T.
1	0,05	0,01
6	0,07	0,02
7	0,12	0,017

25

A partir de los resultados anteriores, se encontró que el ramelteón tenía un valor de $K_{p,uu,CSF}$ de más de 1, una concentración mayor en CSF que la de en el plasma, y una alta penetración en el sistema nervioso central, mientras que los compuestos de los ejemplos de la presente invención tenían una menor penetración en el sistema nervioso central que ramelteón con los valores de $K_{p,uu,CSF}$ de 0,2 o menos, tal como se muestra a partir de los resultados anteriores, y algunos compuestos de los ejemplos tenían una penetración en el sistema nervioso central significativamente menor con un valor de menos de 0,1. Además, se encontró que los compuestos de los ejemplos de la presente invención tenían valores de $K_{p,cerebro}$, $K_{p,uu,CSF,AUC}$ y $K_{p,cerebro,AUC}$ mucho menores que ramelteón, y algunos compuestos de los ejemplos tenían una penetración en el sistema nervioso central significativamente menor con un valor de menos de 0,1.

35

Ejemplo de prueba 4 Prueba de medición de electroencefalograma en rata

(1) Manejo

40

Con el fin de acostumbrar a los animales a las operaciones durante el experimento, se llevó a cabo manejo durante aproximadamente 1 minuto para un ejemplo una vez al día desde el día siguiente de la adquisición del animal hasta el día anterior a la administración.

(2) Método para preparar un espécimen implantado con un electrodo de electroencefalograma

45

Tras la finalización de un periodo de cuarentena, los animales que no mostraban ningún estado de salud anómalo se sometieron a una cirugía de implantación crónica de electrodo de electroencefalograma con referencia al atlas del cerebro de Pellegrino (Plenum Press, Nueva York (1979)), o similar. Bajo anestesia con pentobarbital sódico, se calibró la rata en un aparato estereotáxico de cerebro. En la corteza frontal, se colocó un electrodo de bola de plata monopolar que tenía un diámetro de la punta de aproximadamente 1 mm sobre una película dura del cerebro. En el hipocampo, se pegaron electrodos bipolares laminados hechos de acero inoxidable. Se enroscó el electrodo de referencia alrededor del cerebro olfativo. Además, en cuanto a la medición del electromiograma, el cable conductor se implantó en ambos electrodos a aproximadamente 1 cm entre los electrodos en la parte del cuello. El otro extremo se expuso a la parte de la cabeza por vía subcutánea. Los electrodos y los cables conductores se sometieron a soldadura con conectores hembra y se fijaron al cráneo con una resina dental o similar.

55

(3) Clasificación y agrupamiento de animales

Se confirmó que las ratas que se habían sometido a una cirugía de implantación crónica de electrodo de electroencefalograma se recuperaron de la invasión de la cirugía, y se obtuvieron electroencefalogramas estables de

60

las mismas. Se midieron los pesos de los animales tras 6 días o más desde la cirugía usando una balanza electrónica el día anterior a la primera administración, y se distribuyeron las ratas en orden descendente de pesos corporales para realizar la administración. El orden de administración para los materiales de prueba se determinó mediante un método de asignación aleatoria estratificada usando una función de números aleatorios de una hoja de cálculo del software Excel (Microsoft Corporation).

(4) Método de medición

Las ratas se acomodaron en una jaula de medición con alimentación de ratas y suministro de agua la mañana del día de la administración, y se acostumbraron al entorno de medición. Después de medir el peso usando una balanza electrónica, se conectaron un cable conductor y un conector hembra 30 minutos o más antes del inicio de la medición del electroencefalograma, y la rata se acostumbró en el estado de medición sin anestesia y sin custodia. Los compuestos de prueba se administraron por vía intraperitoneal u oral a las ratas y el electroencefalograma se midió de manera continua hasta 6 horas después de la administración.

Las dosis y las vías de administración de los compuestos se muestran a continuación.

Ramelteón: disolvente, 0,1 mg/kg, 1 mg/kg, y 10 mg/kg; administración intraperitoneal

Ejemplo 1: disolvente, 3 mg/kg, 30 mg/kg, y 300 mg/kg; administración oral

Ejemplo 6: disolvente, 10 mg/kg, 30 mg/kg, y 300 mg/kg; administración oral

Las señales eléctricas de electroencefalograma y de electromiograma se aplicaron a un sistema de electroencefalograma y se usó un programa de análisis de frecuencia de electroencefalograma de un ordenador personal para adquirir la forma de las ondas del electroencefalograma del sistema de electroencefalograma. Además, las señales de imagen de la forma de las ondas del electroencefalograma se aplicaron a un sistema de video EEG y se grabaron en DVD-R usando una grabadora de DVD. La observación del comportamiento se llevó a cabo a través de una cámara de video al mismo tiempo que la medición del electroencefalograma y las imágenes también se grabaron en DVD-R utilizando una grabadora de DVD.

(5) Método de análisis

(i) Electroencefalograma espontáneo

Se observó la presencia o ausencia de anomalías en la forma de las ondas del electroencefalograma en hasta 6 horas desde inmediatamente después de la administración, en cada animal, respectivamente.

(ii) Ciclo de sueño-vigilia

Se llevó a cabo el análisis de un ciclo de sueño-vigilia usando un programa de soporte de visualización de las fases de sueño (MTS50061B, Japan Santec Corporation) basado en las formas de las ondas del electroencefalograma adquiridas con un programa de análisis de las frecuencias del electroencefalograma. Usando el índice de electroencefalograma, electromiograma y comportamiento, las etapas del sueño se clasificaron en una fase de vigilia, una fase de reposo, una fase de sueño ligero de ondas lentas (S.W.L.S.), una fase de sueño profundo de ondas lentas (S.W.D.S.) y una fase de sueño de ondas rápidas (F.W.S., sueño REM). Además, la fase de reposo, la fase de sueño ligero de ondas lentas y la fase de sueño profundo de ondas lentas se sumaron para determinar una fase de sueño de ondas lentas (S.W.S., sueño no REM). Las respectivas etapas del sueño (la fase de vigilia, la fase de reposo, la fase de sueño ligero de ondas lentas, la fase de sueño profundo de ondas lentas y la fase de sueño de ondas rápidas), se clasifican en una unidad de 20 segundos hasta seis horas después de la administración desde la finalización de la administración, se presentaron como un histograma, y, para cada una de las etapas del sueño, se determinó la ocupación. Como criterios de evaluación en las respectivas etapas del sueño, se usaron los criterios descritos en el Japanese Pharmacological Journal 84, 25-89 (1984).

(6) Resultados

Como resultado de la prueba de análisis de electroencefalograma llevada a cabo usando ramelteón, se confirmó que hay una tendencia de que la ocupación de la etapa de sueño de electroencefalograma desde una dosis de 0,1 mg/kg aumente, la ocupación de las respectivas etapas del sueño a 1 mg/kg aumenta significativamente, y hay una acción somnífica. Por otro lado, como resultado de la prueba anterior llevada a cabo usando el compuesto del ejemplo 1 de la presente invención, se confirmó que no pudo observarse ningún cambio en la ocupación en las respectivas etapas del sueño de electroencefalograma en ninguna de las dosis, y no hubo acción somnífica.

Además, como resultado de la prueba anterior llevada a cabo usando el compuesto del ejemplo 6, se confirmó que no pudo observarse ningún cambio en la ocupación en las respectivas etapas del sueño de electroencefalograma y no hubo acción somnífica a las dosis de 10 mg/kg y 30 mg/kg. Por otro lado, se observó una variación en el

electroencefalograma con la dosis de 300 mg/kg.

Esto indica que la concentración del compuesto de la presente invención en el cerebro no alcanza la concentración que expresa una acción somnifera hasta una dosis de 300 mg/kg del compuesto del ejemplo 1 y 30 mg/kg del compuesto del ejemplo 6. Por otro lado, tal como se muestra en el ejemplo de prueba 2, se confirmó que los compuestos de los ejemplos 1 y 6 de la presente invención presentan una buena acción de aumento de la presión uretral a una dosis de 0,01 mg/kg, y por tanto, los compuestos de los ejemplos 1 y 6 muestran una acción de aumento de la presión uretral a una dosis que no presenta una acción somnifera. Estos resultados demuestran que los valores de $K_{p,uu,CSF}$, los valores de $K_{p,cerebro}$, los valores de $K_{p,uu,CSF,AUC}$ y los valores de $K_{p,cerebro,AUC}$ indicativos de la penetración en el sistema nervioso central, los compuestos de la presente invención que tienen los valores de $K_{p,uu,CSF}$, los valores de $K_{p,cerebro}$, los valores de $K_{p,uu,CSF,AUC}$ y los valores de $K_{p,cerebro,AUC}$ de 0,1 o menos no presentan una acción sobre enfermedades del sistema nervioso central a la dosis que tiene una acción sobre la incontinencia urinaria, y además, los compuestos de los ejemplos 1 y 6 no presentan una acción somnifera o similar cuando se administran a una dosis eficaz en la aplicación de tratamiento de la incontinencia urinaria.

A partir de los resultados del ejemplo de prueba 1 anterior, se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene una acción agonista del receptor MT_1 y/o MT_2 . Además, cuando se examinaron algunos de los compuestos para determinar una acción de aumento de la presión uretral, los compuestos presentaron la misma acción de aumento tal como se muestra en el ejemplo de prueba 2. Por otro lado, cuando se examinaron algunos de los compuestos para determinar la penetración en el sistema nervioso central, se confirmó que su penetración en el sistema nervioso central es baja y no presentan una acción frente a enfermedades del sistema nervioso central tales como una acción somnifera en una dosis eficaz en la aplicación de tratamiento de la incontinencia urinaria tal como se muestra en los ejemplos de prueba 3 y 4. Por tanto, se espera que el compuesto de fórmula (I) pueda usarse para el tratamiento o la prevención de incontinencia urinaria, y preferiblemente de incontinencia urinaria de esfuerzo y un tipo mixto de incontinencia urinaria.

Puede prepararse una composición farmacéutica que incluya uno o dos o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo usando excipientes que se usan habitualmente en la técnica, es decir, excipientes para preparación farmacéutica, portadores para preparación farmacéutica, y similares, según los métodos usados habitualmente.

Puede lograrse la administración o bien mediante administración oral por medio de comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones, y similares, o administración parenteral por medio de inyecciones, tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas o intramusculares, y similares, supositorios, colirio, pomadas oftálmicas, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosas, parches transmucosos, inhaladores, y similares.

Como composición sólida para administración oral, se usan comprimidos, polvos, gránulos, y similares. En una composición sólida de este tipo, uno o dos o más tipos del/de los principio(s) activo(s) se mezcla(n) con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante, un agente disgregante, un estabilizador o un agente de apoyo a la solubilización. Si fuera necesario, los comprimidos o las pastillas pueden recubrirse con azúcar o con una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.

La composición líquida para administración oral incluye emulsiones disoluciones, suspensiones, jarabes, elixires, o similares farmacéuticamente aceptables, y también incluye diluyentes inertes usados generalmente, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida también puede incluir agentes auxiliares tales como un agente de apoyo a la solubilización, un agente hidratante, y un agente de suspensión, edulcorantes, sabores, componentes aromáticos y antisépticos.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen preparaciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. Una composición de este tipo puede incluir además un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente hidratante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante o un agente de apoyo a la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, incluyendo un bactericida o radiación. Además, estos también pueden usarse preparando una composición sólida estéril, y disolviendo o suspendiéndola en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

Habitualmente, en el caso de administración oral, la dosis diaria es de desde aproximadamente 0,001 hasta 100 mg/kg, preferiblemente desde 0,1 hasta 30 mg/kg, y más preferiblemente desde 0,1 hasta 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en de 2 a 4 porciones divididas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra de manera adecuada de desde aproximadamente 0,0001 hasta 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucoso a una dosis de desde aproximadamente 0,001 hasta 100 mg/kg por peso corporal, una vez o varias veces al día. La dosis se decide de manera apropiada en respuesta al caso individual teniendo en cuenta los síntomas, la edad, el género y

similares.

5 Aunque hay diferencias según la vía de administración, la forma de administración, el sitio de administración y el tipo de excipiente o aditivo, una composición farmacéutica de la presente invención comprende del 0,01 al 100 % en peso de, como una realización, del 0,01 al 50 % en peso de, uno o más del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo que es el principio activo.

10 El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades para las que el compuesto de fórmula (I) se considera que muestra el efecto. Tales preparaciones combinadas pueden administrarse simultáneamente, o por separado y de manera continua, o a un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que van a coadministrarse pueden ser una combinación, o pueden prepararse de manera individual.

15 Ejemplos

A continuación en el presente documento, se describirán con más detalle los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) con referencia a los ejemplos. Además, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los ejemplos a continuación. Además, los procedimientos de preparación para los compuestos de partida se describirán cada uno en los ejemplos de preparación. Además, los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) no se limitan a los métodos de preparación de los ejemplos específicos mostrados a continuación, pero puede prepararse el compuesto de fórmula (I) mediante una combinación de estos métodos de preparación o un método que sea evidente para un experto en la técnica.

25 Además, pueden usarse las siguientes abreviaturas en algunos casos en los ejemplos, ejemplos de preparación y tablas a continuación.

EjP.: n.º de ejemplo de preparación, Ej.: n.º de ejemplo, PSyn.: n.º de ejemplo de preparación preparado mediante el mismo método (por ejemplo, en el caso en el que Psyn. es "EjP.3", preparado mediante el mismo método que en el ejemplo de preparación 3), Syn.: n.º de ejemplo preparado mediante el mismo método (por ejemplo, en el caso en el que Syn es "Ej.1", preparado mediante el mismo método que en el Ejemplo 1), Est.: Fórmula química estructural (Me representa metilo, Et representa etilo, nPr: propilo normal, cPr: ciclopropilo, Boc: terc-butiloxicarbonilo, Ts: p-toluenosulfonilo, TMS: trimetilsililo, y TBDPS: terc-butildifenilsililo), DAT: Datos físicoquímicos, ESI+: Valores m/z en espectrometría de masas (ionización ESI, representa $[M+H]^+$ a menos que se especifique otra cosa), ESI-: Valores m/z en espectrometría de masas (ionización ESI, que representa $[M-H]^-$ a menos que se especifique otra cosa), APCI/ESI+: APCI/ESI-EM $[M+H]^+$ (ionización química a presión atmosférica APCI, y APCI/ESI significa medida simultánea de APCI y ESI y representa $[M+H]^+$ a menos que se especifique otra cosa), APCI/ESI-: APCI/ESI-EM $[M-H]^-$ (ionización química a presión atmosférica APCI, y APCI/ESI significa medida simultánea de APCI y ESI y representa $[M-H]^-$ a menos que se especifique otra cosa), 1H -RMN (DMSO- d_6): señal δ (ppm) en 1H RMN en DMSO- d_6 , 1H -RMN (CDCl $_3$): señal δ (ppm) en 1H RMN en CDCl $_3$, s: singlete, d: doblete, t: triplete, c: cuarteto, a: línea ancha (por ejemplo: sa), y m: multiplete. Además, en el caso en el que ambos compuestos representados mediante dos fórmulas estructurales se muestren como un compuesto de ejemplo de preparación, una descripción adicional "y" en la fórmula estructural indica que los compuestos representados mediante las fórmulas estructurales se obtienen como una mezcla. Además, HCl en la fórmula estructural representa que el compuesto es monoclóhidrato.

45 Además, en la presente memoria descriptiva, puede usarse un software de nomenclatura tal como ACD/Name (marca registrada, Advanced Chemistry Development, Inc.) para la nomenclatura de compuestos en algunos casos.

50 Se midió la difracción de rayos X de polvo usando RINT-TTRII bajo las condiciones de un tubo de Cu, una corriente del tubo de 300 mA, un voltaje del tubo de 50 kV, un ancho de muestreo de 0,020°, una velocidad de barrido de 4°/min, una longitud de onda de 1,54056 angstrom, y un ángulo de difracción de medición (2θ) de 2,5° a 40°. El funcionamiento de los equipos, incluyendo el procesamiento de datos, es según el método y el procedimiento que se indique para cada equipo.

55 Con respecto a los valores numéricos obtenidos de diversos patrones, pueden producirse algunos errores debido a la dirección del crecimiento cristalino, el tamaño de partícula, las condiciones de medición o similares. Por tanto, se tienen en cuenta tales errores y en la presente memoria descriptiva, el término "aproximadamente" usado en los valores de los ángulos de difracción (2θ) en los patrones de difracción de rayos X de polvo significa que se incluye el intervalo de error que se acepta habitualmente en este método de medición de datos y significa un valor aproximado, en una realización, esto significa un intervalo del valor de $\pm 0,2^\circ$. Además, con los patrones de difracción de rayos X de polvo, son importantes el intervalo de red cristalina y los patrones generales para la identificación de cristales desde el punto de vista de las propiedades de los datos, y puesto que el ángulo de difracción y la intensidad de difracción pueden variar ligeramente dependiendo de la dirección del crecimiento cristalino, el tamaño de partícula y las condiciones de medición, esto no debe interpretarse de manera estricta.

65 Además, por comodidad, una concentración de mol/l se representa como M. Por ejemplo, una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M significa una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l.

Ejemplo de preparación 1

5 A 50,0 ml de ácido metanosulfónico se le añadieron 9,10 g de metionina a temperatura ambiente, seguido por agitación. Después, se le añadieron 4,70 g de 7-fluoro-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-1-ona, seguido por agitación a 65 °C durante la noche. Se añadió la mezcla de reacción poco a poco a agua helada, seguido por agitación y se recogió el sólido precipitado por filtración. Se lavó el sólido obtenido con agua y se secó a presión reducida para obtener 4,53 g de 7-fluoro-6-hidroxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-1-ona como un sólido.

10 Ejemplo de preparación 2

15 Se calentó una mezcla de 1,00 g de 5-hidroxi-2-metoxipiridina, 7,06 ml de 1,2-dibromoetano, 11,0 g de carbonato de potasio, y 20,0 ml de acetonitrilo hasta 60 °C y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se separó el sólido por filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=90:10 a 50:50) para obtener 1,63 g de 5-(2-bromoetoxi)-2-metoxipiridina como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 3

20 Se calentó una mezcla de 3,20 g de N-[2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil]acetamida, 12,6 ml de 1,2-dibromoetano, 57,3 g de carbonato de cesio, y 64,0 ml de dimetilformamida hasta 70 °C, seguido por agitación durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y después se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 20:1) para obtener 301 mg de N-{2-[5-(2-bromoetoxi)-1H-indol-3-il]etil}acetamida como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 4

30 En una mezcla de 84 ml de dimetilformamida y 90 ml de ácido clorhídrico 4,5 M se suspendieron 14,0 g de clorhidrato de 4-(benciloxi)anilina. Se le añadieron lentamente a la mezcla obtenida 22,9 ml de una disolución acuosa de 4,51 g de nitrito de sodio con enfriamiento con hielo seguido por agitación durante 2,5 horas con enfriamiento con hielo (disolución A). A 11,0 g de 2-oxopiperidina-3-carboxilato de etilo se le añadieron 72,5 ml de una disolución acuosa de hidróxido de potasio 1 M, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas (disolución B). Se le añadió a la disolución A obtenida previamente la disolución B con enfriamiento con hielo, seguido por ajuste a pH 4,6 mediante la adición de una disolución acuosa saturada de acetato de sodio, y agitación durante 4 horas con enfriamiento con hielo. Se recogió el sólido precipitado por filtración para obtener 5,94 g de 3-[[4-(benciloxi)fenil]hidrazono]piperidin-2-ona (una mezcla de isómeros E y Z) como un sólido.

40 Ejemplo de preparación 5

45 En 45 ml de una disolución acuosa de ácido fórmico al 80 % se disolvieron 5,57 g de 3-[[4-(benciloxi)fenil]hidrazono]piperidin-2-ona (una mezcla de isómeros E y Z), seguido por calentamiento y agitación a 100 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se enfrió con hielo, se le añadió agua, y se recogió el sólido precipitado por filtración para obtener 3,44 g de 6-(benciloxi)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-1-ona como un sólido.

Ejemplo de preparación 6

50 En una mezcla de 30 ml de etanol y 30 ml de agua se suspendieron 5,79 g de 6-(benciloxi)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-1-ona, y se le añadieron 10,3 g de hidróxido de potasio, seguido por agitación a 105 °C durante 7 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se enfrió con hielo, se le añadieron 9,06 ml de ácido acético, y se recogió el sólido precipitado por filtración para obtener 5,67 g de ácido 3-(2-aminoetil)-5-(benciloxi)-1H-indol-2-carboxílico como un sólido.

55 Ejemplo de preparación 7

60 En una mezcla de 18 ml de tetrahidrofurano y 18 ml de agua se suspendieron 5,67 g de ácido 3-(2-aminoetil)-5-(benciloxi)-1H-indol-2-carboxílico, y se le añadieron 4,61 g de hidrogenocarbonato de sodio y 5,19 g de dicarbonato de di-terc-butilo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y después se ajustó para ser débilmente ácida añadiendo ácido clorhídrico 1 M, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica obtenida con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con hexano:acetato de etilo = 90:10 para obtener 7,04 g de ácido 5-(benciloxi)-3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-1H-indol-2-carboxílico como un sólido.

65

Ejemplo de preparación 8

En 98,9 ml de dimetilformamida se disolvieron 7,00 g de ácido 5-(benciloxi)-3-[2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil]-1H-indol-2-carboxílico, 8,75 ml de N,N-diisopropiletilamina, y 2,50 g de clorhidrato de metilamina, y se le añadieron 7,13 g de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se le añadió a la mezcla de reacción agua y se recogió el sólido precipitado por filtración para obtener 6,87 g de {2-[5-(benciloxi)-2-(metilcarbamoil)-1H-indol-3-il]etil}carbamato de terc-butilo como un sólido.

Ejemplo de preparación 9

En 30 ml de dioxano se suspendieron 6,87 g de {2-[5-(benciloxi)-2-(metilcarbamoil)-1H-indol-3-il]etil}carbamato de terc-butilo, y se le añadieron 30 ml de cloruro de hidrógeno (disolución de dioxano 4 M), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener 6,10 g de clorhidrato de 3-(2-aminoetil)-5-(benciloxi)-N-metil-1H-indol-2-carboxamida como un sólido.

Ejemplo de preparación 10

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 4,00 g de 2-cloropirazina, 27,3 ml de etilenglicol, y 60,0 ml de dioxano se le añadieron 4,70 g de terc-butóxido de potasio con enfriamiento con hielo, seguido por agitación a 60 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida, y se le añadió al residuo obtenido una disolución acuosa de cloruro de amonio, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 30:70 a 0:100) para obtener 2,77 g de 2-(pirazin-2-iloxi)etanol como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 11

En una mezcla de 60,0 ml de dioxano y 60,0 ml de agua se suspendieron 12,0 g de ácido 3-(2-aminoetil)-5-(benciloxi)-1H-indol-2-carboxílico, y se le añadieron 18,9 ml de trietilamina y 12,0 g de N-[2-(trimetilsilil)etoxicarboniloxi]succinimida, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida hasta que se alcanzó la mitad del volumen. Se ajustó la mezcla de reacción para ser ácida añadiendo ácido clorhídrico 1 M y después se le añadió acetato de etilo. Se separó el sólido precipitado por filtración y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con hexano:acetato de etilo = 5:1 para obtener 13,8 g de ácido 5-(benciloxi)-3-[2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil]amino]etil]-1H-indol-2-carboxílico como un sólido.

Ejemplo de preparación 12

Se agitó una mezcla de 4,90 g de 1-metil-1H-pirazol-3-ol, 17,6 ml de 2-bromoetanol, 34,5 g de carbonato de potasio, y 73,5 ml de acetonitrilo durante la noche con calentamiento y reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se separó el sólido por filtración y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 60:40 a 10:90) para obtener 3,33 g de 2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etanol como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 13

A 12,0 ml de dimetilformamida se le añadieron 400 mg de N-(2-{5-(2-bromoetoxi)-6-fluoro-1-[(4-metilfenil) sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)acetamida, 220 mg de 5-fluoro-6-metoxi-3-piridinol, y 800 mg de carbonato de cesio, seguido por calentamiento hasta 70 °C y agitación durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y después se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 90:10) para obtener 348 mg de N-[2-(6-fluoro-5-{2-[(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi]etoxi}-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il)etil]acetamida como un sólido.

Ejemplo de preparación 14

Se agitó una mezcla de 300 mg de N-[(2R)-2-{6-fluoro-5-hidroxi-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}propil]acetamida, 726 mg de carbonato de cesio, 215 mg de 1-(2-cloroetil)-3-metil-1H-pirazol, 28,0 mg de yoduro de tetrabutilamonio, y 6,00 ml de dimetilformamida a 50 °C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se le añadieron 6 ml de agua, y se recogió el sólido precipitado por filtración y se lavó con agua:dimetilformamida = 1:1 para obtener 245 mg de N-[(2R)-2-{6-fluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etoxi]-1H-indol-3-il}propil]acetamida como un sólido.

Ejemplo de preparación 15

Se agitó una mezcla de 2,49 g de 2-[(2R)-2-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, 17,7 g de monohidrato de hidrazina, y 75,0 ml de metanol a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadieron a la mezcla de reacción 100 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se concentró el disolvente a presión reducida, y después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo:metanol = 100:0 a 50:1 a 30:1) para obtener 1,28 g de (2R)-2-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-3-il)propan-1-amina como una sustancia oleosa.

10 Ejemplo de preparación 16

Se añadieron 7,59 g de 1-[2-[5-(benciloxi)-1H-indol-3-il]etil]-3-metilurea a una mezcla de 380 ml de etanol y 76,0 ml de tetrahidrofurano, y se le añadieron 1,24 g de paladio sobre carbono al 10 % (disolución acuosa al 54 %) bajo un flujo de gas argón, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener 5,93 g de 1-[2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil]-3-metilurea como un sólido.

Ejemplo de preparación 17

20 Se agitó una mezcla de 5,65 g de (3R)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-metilbutanal, 4,70 g de clorhidrato de (3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina, y 141 ml de ácido acético durante 2 horas a reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se le añadieron al residuo obtenido 500 ml de cloroformo, seguido por lavado con 400 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 a 4:1 a 2:1) para obtener 2,49 g de 2-[(2R)-2-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona como un sólido.

Ejemplo de preparación 18

30 Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 123 ml de diclorometano y 123 ml de dimetilsulfóxido se le añadieron 8,41 g de 2-[(2R)-4-hidroxi-2-metilbutil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 15,1 ml de trietilamina, seguido por enfriamiento con hielo, y después se le añadió gota a gota durante más de 10 minutos una disolución en la que se disolvieron 17,2 g de un complejo de trióxido de azufre-piridina en 123 ml de dimetilsulfóxido. Tras la finalización de la adición gota a gota, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 a 4:1) para obtener 5,65 g de (3R)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-metilbutanal como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 19

45 Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 28,8 g de (2R)-4-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-2-metilbutan-1-ol, 16,1 g de ftalimida, 28,6 g de trifetilfosfina, y 500 ml de tetrahidrofurano se le añadió gota a gota durante más de 30 minutos una mezcla de 23,8 g de azodicarboxilato de diisopropilo y 50,0 ml de tolueno con enfriamiento con hielo. Tras la finalización de la adición gota a gota, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 a 90:1 a 84:16) para obtener 39,7 g de 2-[(2R)-4-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-2-metilbutil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona como un sólido.

Ejemplo de preparación 20

55 En 11,8 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 1,28 g de (2R)-2-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-3-il)propan-1-amina, y se le añadieron 11,8 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y 1,09 ml de anhídrido acético, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con cloroformo, se concentró la fase orgánica a presión reducida, y después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1 a 30:1) para obtener 1,57 g de N-[(2R)-2-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]acetamida como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 21

65 Bajo una atmósfera de argón, se disolvieron en 60,0 ml de diclorometano, 1,95 g de N-(2-{5-metoxi-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)propanamida, y se le añadieron gota a gota 10,0 ml de tribromuro de boro (una disolución de diclorometano 1,0 M) con enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 45 minutos con enfriamiento con hielo. Se le añadieron a la mezcla de reacción metanol, y agua, seguido por extracción con cloroformo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y después se purificó el residuo obtenido mediante

5 cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3 a 92:8) para obtener 1,51 g de N-(2-{5-hidroxi-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)propanamida como un sólido.

5 Ejemplo de preparación 22

5 Una mezcla de 3,00 g de 7-fluoro-6-hidroxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolin-1-ona, 2,82 g de carbonato de potasio, 4,19 g de 3-(2-bromoetoxi)-1-metil-1H-pirazol, y 60,0 ml de dimetilformamida se agitó a 70 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se le añadió agua. Se recogió el sólido precipitado por filtración y se lavó con agua. A la mezcla del sólido obtenido, 6,94 ml de etanol, y 6,94 ml de agua, se le añadieron 1,98 g de hidróxido de potasio, seguido por agitación a 105 °C durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se enfrió con hielo, se le añadieron 2,53 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se le añadieron al residuo 18,8 ml de ácido clorhídrico 4 M, seguido por agitación a 90 °C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se ajustó para ser básica mediante la adición de carbonato de potasio, y después se extrajo con cloroformo, y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo:metanol = 99:1 a 92:8) para obtener 536 mg de 2-(6-fluoro-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etanamina como un sólido.

20 Ejemplo de preparación 23

20 A 12,0 ml de dimetilformamida se le añadieron 600 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-({3-(2-acetamidoetil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-5-il}oxi)etilo, 230 mg de 3-fluoro-5-hidroxi-2-metoxipiridina, y 700 mg de carbonato de potasio, seguido por calentamiento a 70 °C y se agitó durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y después se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 90:10), y además se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo:acetato de etilo = 100:0 a 0:100) para obtener 515 mg de N-[2-(5-{2-[(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi]etoxi}-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il)etil]acetamida como un sólido.

30 Ejemplo de preparación 24

30 Se agitó una mezcla de 200 mg de N-(2-{5-hidroxi-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)acetamida, 505 mg de carbonato de cesio, 158 mg de 2-cloroetilcarbamato de etilo, 9,00 mg de yoduro de potasio, y 4,00 ml de dimetilformamida a 50 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se le añadió agua, seguido por extracción con cloroformo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 a 93:7) para obtener 182 mg de [2-({3-(2-acetamidoetil)-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-5-il}oxi)etil]carbamato de etilo como un sólido.

40 Ejemplo de preparación 25

40 Se agitó una mezcla de 3,20 g de N-[2-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]acetamida, 1,20 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50 %, 480 mg de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, y 51,0 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le añadieron 3,20 g de cloruro de p-toluenosulfonilo, seguido por agitación enérgicamente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción añadiendo agua, y se recogió el sólido precipitado por filtración y se lavó con agua y dietil éter para obtener 4,42 g de N-(2-{6-fluoro-5-metoxi-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)acetamida como un sólido.

50 Ejemplo de preparación 26

50 En 8,00 ml de dimetilformamida se suspendieron 400 mg de N-(2-{5-hidroxi-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)propanamida y 650 mg de carbonato de cesio, y se le añadieron a la mezcla 300 mg de 3-(2-bromoetoxi)-1-metil-1H-pirazol, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Se le añadió a la mezcla de reacción agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 a 92:8) para obtener 596 mg de N-[2-(2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]propanamida.

60 Ejemplo de preparación 27

60 Se agitó una mezcla de 700 mg de N-(2-{6-fluoro-5-hidroxi-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)acetamida, 1,50 ml de 1,2-dibromoetano, 1,40 g de carbonato de cesio, y 14,0 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 5 horas, seguido por la adición de 1,50 ml de 1,2-dibromoetano y 1,50 g de carbonato de cesio, y agitación adicional a temperatura ambiente durante la noche. Se le añadió a la mezcla de reacción agua, y se recogió el sólido precipitado por filtración y se lavó con dietil éter para obtener 918 mg de N-(2-{5-(2-bromoetoxi)-6-fluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)acetamida como un sólido.

Ejemplo de preparación 28

5 Se mezclaron 140 ml de tetrahidrofurano con 13,8 g de 2-[5-(benciloxi)-1H-indol-3-il]etanamina, y se le añadieron 12,7 g de 1,1'-carbonildiimidazol seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadieron 55,0 ml de metilamina (disolución de metanol 9,8 M), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y después se diluyó el residuo obtenido con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con agua y después se concentró a presión reducida. Se le añadió al residuo obtenido diisopropil éter, y después la mezcla se concentró a presión reducida. Se recogió el sólido obtenido por
10 filtración y se lavó con diisopropil éter para obtener 13,0 g de 1-{2-[5-(benciloxi)-1H-indol-3-il]etil}-3-metilurea como un sólido.

Ejemplo de preparación 29

15 En 65,0 ml de diclorometano se disolvieron 2,71 g de 2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)etanamina y 5,00 ml de trietilamina, y se le añadieron 2,50 ml de anhídrido propiónico, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se le añadió a la mezcla de reacción agua, seguido por extracción con cloroformo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3 a 92:8) para obtener 2,73 g de N-[2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)etil]propanamida.
20

Ejemplo de preparación 30

25 En 160 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 39,7 g de 2-[(2R)-4-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-2-metilbutil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, y se le añadieron 124 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de tetrahidrofurano 1 M), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 90:10 a 30:1) para obtener 8,43 g de 2-[(2R)-4-hidroxi-2-metilbutil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona como una sustancia oleosa.
30

Ejemplo de preparación 31

35 A 10,0 ml de acetonitrilo se le añadieron 400 mg de N-(2-{5-(2-bromoetoxi)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}propil)acetamida, 160 mg de 1-metil-1H-pirazol-3-ol y 870 mg de carbonato de cesio, seguido por calentamiento hasta 70 °C y se agitó durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 90:10) para obtener 268 mg de N-[2-(1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)propil]acetamida como un sólido.
40

Ejemplo de preparación 32

45 Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de 215 mg de [2-(5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)etil]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo, 137 mg de 2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etanol, 355 µl de (cianometileno)tributilfosforano, y 4,30 ml de tolueno durante 6 horas con calentamiento y reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 a 55:45) para obtener 260 mg de [2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo como una sustancia oleosa.
50

Ejemplo de preparación 33

55 En 2,00 ml de diclorometano se disolvieron 260 mg de [2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo, y se le añadieron 1,50 ml de trifluoroacetato, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con cloroformo, y se saturó la fase acuosa con carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. Se le añadió a la fase orgánica sulfato de sodio anhidro, se separó el sólido por filtración, y después se le añadió gel de sílice amino, seguido por concentración a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5) para obtener 176 mg de 2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etanamina como una sustancia oleosa.
60

Ejemplo de preparación 34

65 Bajo un flujo de gas argón, a una mezcla de 584 mg de {2-[5-(benciloxi)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il]etil}carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo, 409 mg de cloruro de paladio (II), 12,0 ml de tetrahidrofurano, y 1,20 ml de metanol se le añadieron 175 mg de borohidruro de sodio, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le

añadió a la mezcla de reacción agua, y se separaron los materiales insolubles por filtración a través de Celite. Se extrajo el filtrado obtenido con acetato de etilo, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con 940 mg de cloruro de paladio (II), 30,0 ml de tetrahidrofurano, y 3,00 ml de metanol bajo un flujo de gas argón, y se le añadieron 401 mg de borohidruro de sodio, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió a la mezcla de reacción agua, y se separaron los materiales insolubles por filtración a través de Celite. Se extrajo el filtrado obtenido con acetato de etilo, y se secó fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 a 40:60) para obtener 327 mg de [2-(5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)etil]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 35

En 20,3 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 1,02 g de ácido 5-(benciloxi)-3-[2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)etil]-1H-indol-2-carboxílico, y se le añadieron 725 mg de 1,1'-carbonildiimidazol, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción, y después se le añadieron gota a gota a la mezcla de reacción 2,54 ml de una disolución acuosa de borohidruro de sodio (254 mg), seguido por agitación durante 1 hora con enfriamiento con hielo. Se le añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por agitación durante 10 minutos y después se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 a 60:40) para obtener 797 mg de {2-[5-(benciloxi)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il]etil}carbamato 2-(trimetilsilil)etilo como un sólido.

Ejemplo de preparación 36

A una mezcla de 2,73 g de N-[2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)etil]propanamida, 27,0 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50 %, 480 mg de cloruro de benciltrietilamonio, y 54,0 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 3,00 g de cloruro de p-toluenosulfonilo, seguido por agitación enérgicamente durante 1 hora, adición de 3,00 g de cloruro de p-toluenosulfonilo a la misma, y agitación adicional enérgicamente durante 1 hora. Se le añadieron 3,00 g de cloruro de p-toluenosulfonilo, seguido por agitación adicional enérgicamente durante 1 hora. Se le añadió a la mezcla de reacción agua, seguido por extracción con cloroformo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 a 93:7) para obtener 2,29 g de N-(2-{5-metoxi-2-metil-1-[(4-metilfenil) sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)propanamida como un sólido amorfo.

Ejemplo de preparación 37

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se calentó y se sometió a reflujo una mezcla de 500 mg de clorhidrato de (3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina, 358 µl de 5-cloro-2-pentanona, 20,0 ml de etanol, y 4,00 ml de agua durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se le añadió al residuo obtenido agua, después se ajustó para ser alcalino con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, y se extrajo con cloroformo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo:metanol = 98:2 a 93:7) para obtener 569 mg de una mezcla de 2-(6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)etanamina y 2-(4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)etanamina como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 38

Se calentó una mezcla de 2,00 g de N-[2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil]acetamida, 10,0 g de 1,2-bis(4-metilbencenosulfonilo)etano, 12,0 g de carbonato de cesio, y 60,0 ml de dimetilformamida hasta 80 °C y se agitó durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se le añadió a la mezcla de reacción acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5 a 10:1) para obtener 2,40 g de 4-metilbencenosulfonato de 2-[[3-(2-acetamidoetil)-1H-indol-5-il]oxi]etilo como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 39

A una mezcla de 200 mg de N-(2-{5-hidroxi-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}etil)propanamida, 263 mg de trifenilfosfina, 95,0 mg de 2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etanol, y 2,10 ml de tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución de 234 mg de azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) en 1,05 ml de tetrahidrofurano con enfriamiento con hielo. Tras la finalización de la adición gota a gota, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua, y después se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(cloroformo:metanol = 98:2 a 93:7) para obtener 155 mg de N-(2-{2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etoxi]-1H-indol-3-il}etil)propanamida.

Ejemplo de preparación 41

Se agitó una mezcla de 20,0 g de 1-metil-1H-pirazol-3-ol, 180 ml de 1,2-dibromoetano, 114 g de carbonato de potasio, y 500 ml de acetonitrilo a 50 °C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se separó el sólido por filtración, y después se concentró el filtrado a presión reducida. Se le añadió agua al residuo obtenido, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida para obtener 31,0 g de 3-(2-bromoetoxi)-1-metil-1H-pirazol como una sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 43

A una mezcla de 8 ml de etanol y 8 ml de agua se le añadieron 1,38 g de N-[2-(5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida, y se le añadieron 2,2 g de hidróxido de potasio, seguido por agitación a 100 °C durante 2 días. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se le añadió disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido por extracción con cloroformo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo:metanol = 99:1 a 93:7) para obtener 932 mg de 2-(5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etanamina como sustancia oleosa.

Los compuestos de los ejemplos de preparación 40, 42, y 44 a 96 mostrados en las tablas siguientes se prepararon de la misma manera que los métodos de los ejemplos de preparación anteriores.

Las estructuras de los compuestos de los ejemplos de preparación se muestran en las tablas 6 a 24, y los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación de los compuestos de los ejemplos de preparación se muestran en las tablas 25 a 27.

Ejemplo 1

Bajo un flujo de gas nitrógeno, se añadió una suspensión de magnesio activado (preparado sometiendo 50 mg de magnesio en 2,00 ml de metanol a un tratamiento por ultrasonidos) a una mezcla de 590 mg de N-[2-(2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]propanamida, 160 mg de magnesio, y 20,0 ml de metanol, seguido por agitación durante 3 horas mientras se enfriaba en un baño de agua bajo un flujo de gas nitrógeno. Se le añadieron a la mezcla de reacción 160 mg de magnesio, seguido por agitación adicional durante 3 horas, y se le añadieron 160 mg de magnesio, seguido por agitación adicional durante 1 hora. Se le añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con cloroformo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2 a 92:8) para obtener 270 mg de N-[2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]propanamida como un sólido.

Ejemplo 2

A 3,92 ml de acetonitrilo se le añadieron 112 mg de N-{2-[5-(2-bromoetoxi)-1H-indol-3-il]etil}acetamida, 67,6 mg de 1-metil-1H-pirazol-3-ol, y 393 mg de carbonato de cesio, seguido por agitación a 60 °C durante 10 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 100 mg of N-[2-(5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida como una sustancia oleosa.

Ejemplo 3

Se agitó una mezcla de 200 mg de N-[2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil]acetamida, 160 mg de 2-(pirazin-2-iloxi)etanol, 508 µl de (cianometil)tributilfosforano, y 4,00 ml de tolueno a 90 °C durante 1,5 horas y a 110 °C durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5), y además se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5) para obtener 250 mg de N-(2-{5-[2-(pirazin-2-iloxi)etoxi]-1H-indol-3-il)etil}acetamida como un sólido.

Ejemplo 4

A una mezcla de 200 mg de N-[2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil]acetamida, 261 mg de 2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanol, 361 mg de trifenilfosfina, y 2,00 ml de tetrahidrofurano se le añadieron gota a gota 625 µl de azodicarboxilato de dietilo (una disolución de tolueno 2,2 M) con enfriamiento con hielo. Tras la finalización de la

adición gota a gota, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 10:1) para obtener 65,0 mg de N-[2-(5-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida como una sustancia oleosa.

5

Ejemplo 5

Se agitó una mezcla de 100 mg de N-{2-[5-(2-bromoetoxi)-1H-indol-3-il]etil}acetamida, 77,0 mg de 5-hidroxi-2-metoxipiridina, 301 mg de carbonato de cesio, y 3,00 ml de dimetilformamida a 70 °C durante 48 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y después se le añadió agua, seguido por extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 20:1) y además se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 a 50:50 a 0:100) para obtener 40,0 mg de N-[2-(5-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida como una sustancia oleosa.

10

15

Ejemplo 6

En una mezcla de 3,10 ml de metanol y 6,20 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 385 mg de N-[2-(6-fluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida, y se le añadieron 732 mg de carbonato de cesio, seguido por calentamiento hasta 65 °C y agitación durante 3 horas. Después se enfrió hasta temperatura ambiente, se le añadió a la mezcla de reacción agua, seguido por extracción con cloroformo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3 a 92:8) para obtener 191 mg de N-[2-(6-fluoro-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida como un sólido.

20

25

Ejemplo 7

En 3,00 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 84,0 mg de 2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etanamina y 112 µl de trietilamina, y se le añadieron a la mezcla de reacción 27,8 µl de anhídrido acético, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadió a la mezcla de reacción metanol, seguido por agitación, y después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 a 95:5) para obtener 89,0 mg de N-[2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida.

30

35

Ejemplo 8

A una mezcla 150 mg de 2-(5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etanamina, 200 µl de trietilamina, y 3,50 ml de diclorometano se le añadieron 96,0 µl de anhídrido propiónico, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadió a la mezcla de reacción agua, seguido por extracción con cloroformo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3 a 92:8) para obtener 187 mg de N-[2-(5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]propanamida.

40

45

Ejemplo 9

A una mezcla de 34,0 mg de 2-(2-metil-5-{2-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etanamina y 1,50 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 23,0 mg de 1,1'-carbonildimidazol con enfriamiento con hielo, seguido por calentamiento hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se le añadieron a la mezcla de reacción 56,9 µl de metilamina (una disolución de metanol 9,8 M), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se le añadió a la mezcla de reacción agua, seguido por extracción con cloroformo, y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3 a 92:8) para obtener 26,0 mg de 1-metil-3-[2-(2-metil-5-{2-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]urea como un sólido.

50

55

Ejemplo 10

Se agitó una mezcla de 89,0 mg de 2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etanamina, 61,1 mg de 4-nitrofenilmetilcarbamat, 50,0 µl de trietilamina, y 2,00 ml de tetrahidrofurano a 60 °C durante 3 horas. Se le añadió a la mezcla de reacción metanol, seguido por agitación, y después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 a 95:5), y además se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo:metanol = 99:1 a 95:5) para obtener 87,0 mg de 1-metil-3-[2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]urea como un sólido.

60

65

Ejemplo 11

Se agitó una mezcla de 200 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-[[3-(2-acetamidoetil)-1H-indol-5-il]oxi]etilo, 110 mg de 6-metilpiridin-2-ol, 200 mg de carbonato de potasio, y 4,00 ml de dimetilformamida a 60 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se le añadieron a la mezcla de reacción cloroformo y agua, seguido por extracción con cloroformo, y después se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5). Se purificó el compuesto obtenido mediante cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 86,0 mg de N-[2-(5-{2-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida.

Se prepararon los compuestos de los ejemplos 12 a 64 mostrados en las tablas siguientes de la misma manera que los métodos de los ejemplos anteriores.

Ejemplo 65

En una mezcla de 150 ml de metanol y 300 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 19,0 g de N-[2-(6-fluoro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida, seguido por la adición de 37,0 g de carbonato de cesio, calentamiento hasta 65 °C, y agitación durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se le añadió acetato de etilo, seguido por lavado con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se separó el sólido por filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3 a 92:8). Se suspendió el resultante y se agitó en 30 ml de diisopropil éter y 90 ml de acetato de etilo. Se recogió el sólido obtenido por filtración para obtener 10,4 g de N-[2-(6-fluoro-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida como cristales blancos.

Los cristales obtenidos en este ejemplo tienen picos de difracción a ángulos 2θ (°) a aproximadamente 5,0, 9,9, 10,1, 17,0, 17,7, 18,1, 18,6, 19,8, 21,5, y 24,8 en difracción de rayos X de polvo.

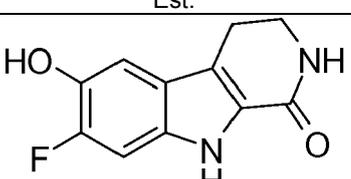
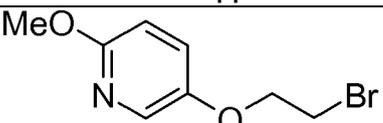
Ejemplo 66

En 1,00 ml de 2-propanol, se suspendieron 100 mg de N-[2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]propanamida, se calentó a reflujo durante 10 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. Se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó a presión reducida a 45 °C durante la noche para obtener 43,0 mg de N-[2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}1H-indol-3-il)etil]propanamida como cristales blancos.

Los cristales obtenidos en este ejemplo tienen picos de difracción a ángulos 2θ (°) 8,1, 8,5, 10,8, 12,5, 15,4, 16,3, 17,0, 17,8, 21,1, y 21,8 en difracción de rayos X de polvo.

Las estructuras de los compuestos de los ejemplos se muestran en las tablas 28 a 41, y los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación de los compuestos de los ejemplos se muestran en las tablas 42 a 47.

Tabla 6

EjP.	Est.
1	
2	

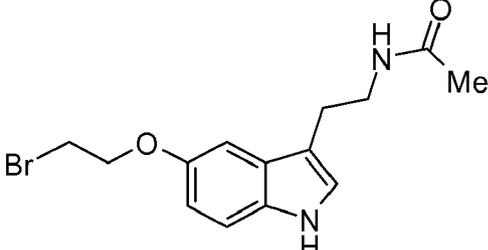
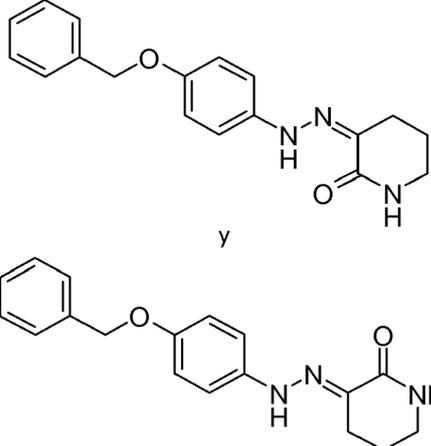
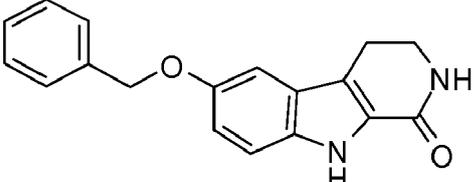
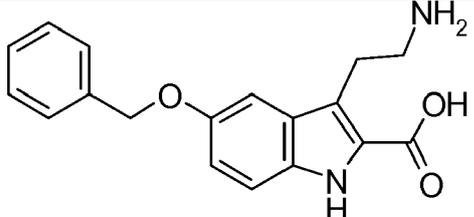
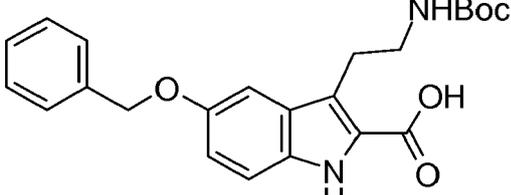
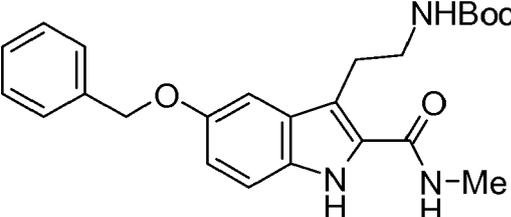
3	
4	 <p style="text-align: center;">y</p>
5	

Tabla 7

EjP.	Est.
6	
7	
8	

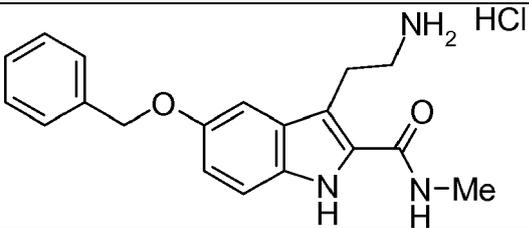
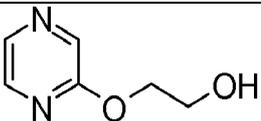
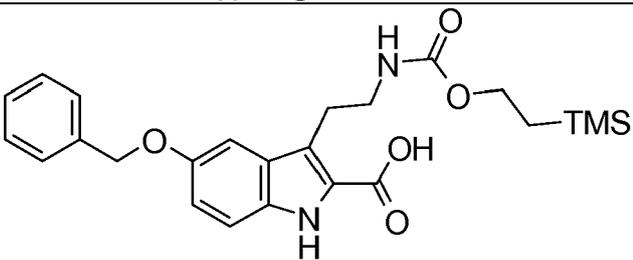
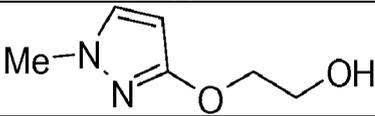
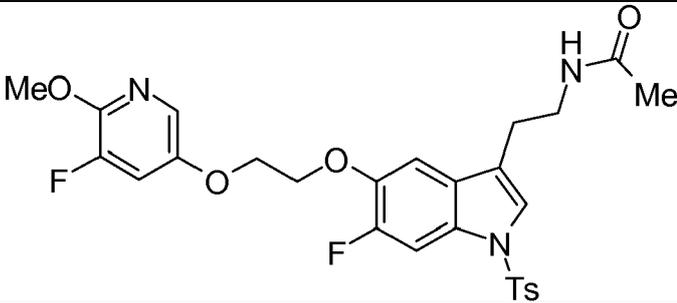
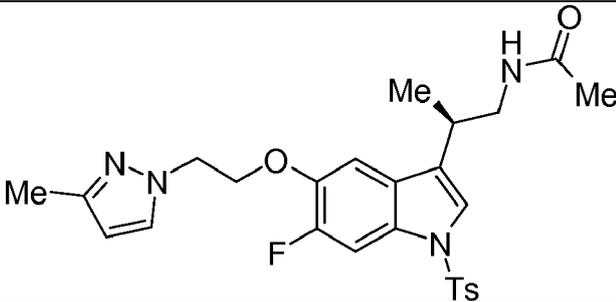
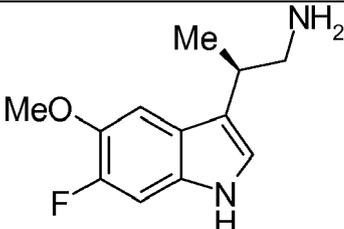
9	
10	
11	
12	

Tabla 8

EjP.	Est.
13	
14	
15	

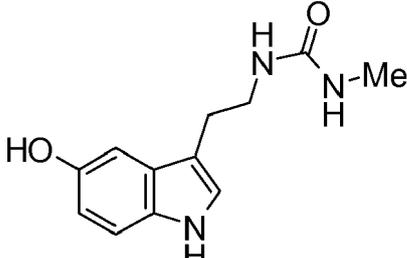
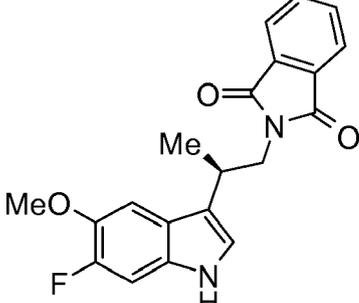
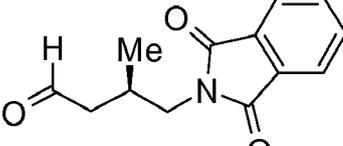
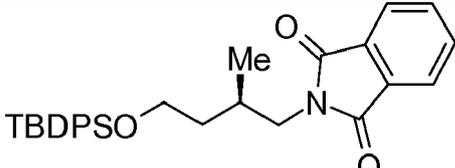
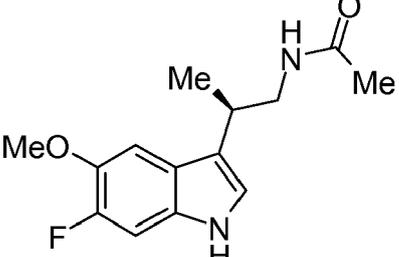
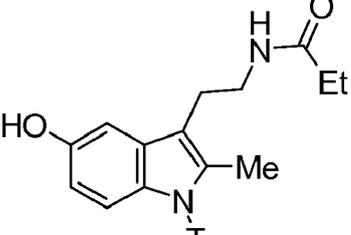
16	
17	

Tabla 9

EjP.	Est.
18	
19	
20	
21	

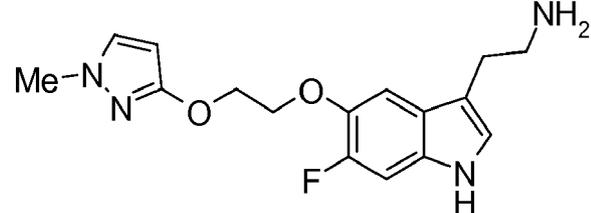
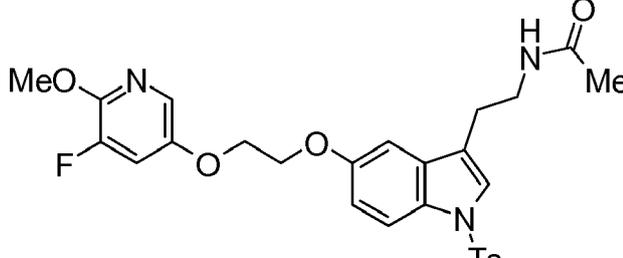
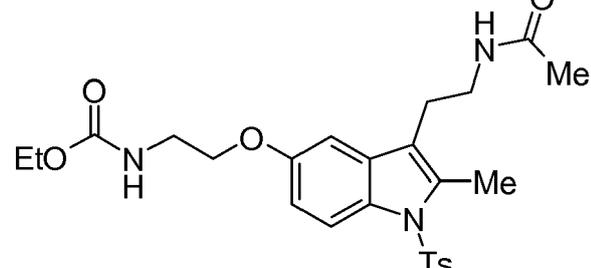
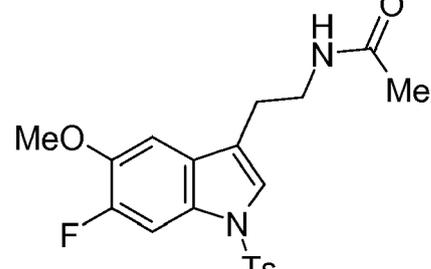
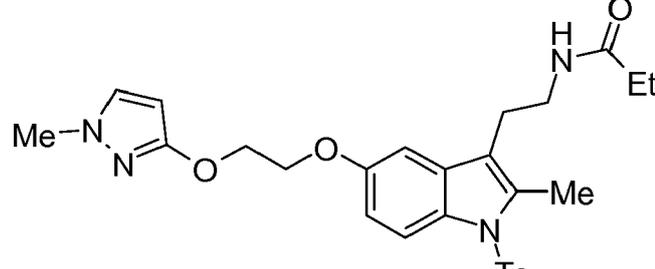
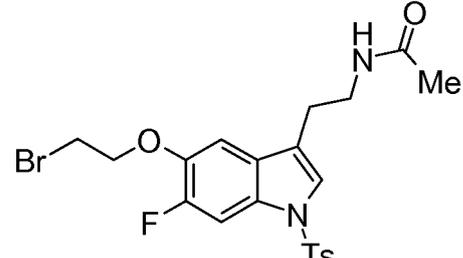
22	
23	

Tabla 10

EjP.	Est.
24	
25	
26	
27	

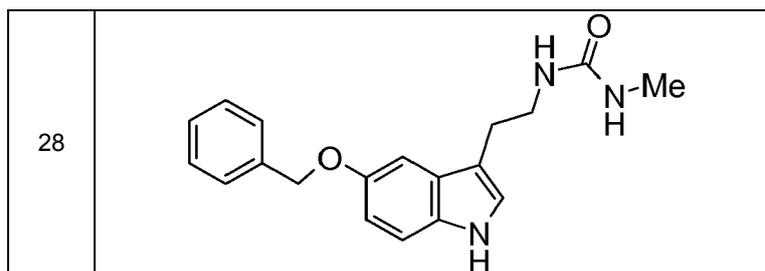
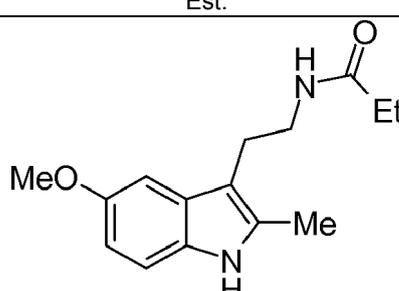
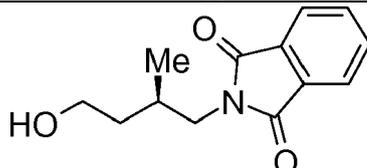
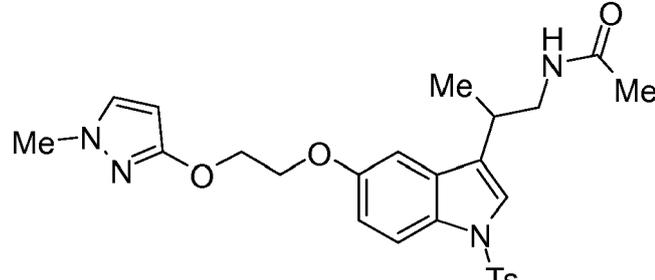
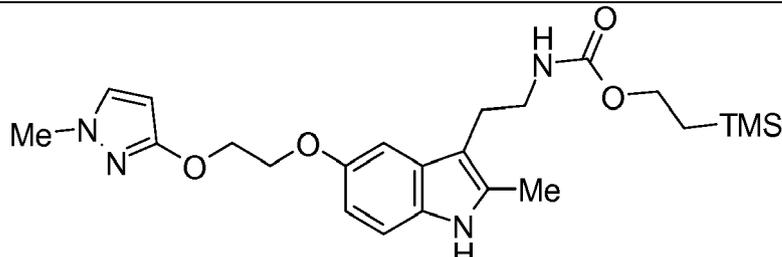
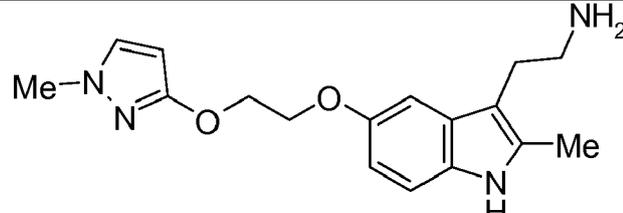


Tabla 11

EjP.	Est.
29	
30	
31	
32	
33	

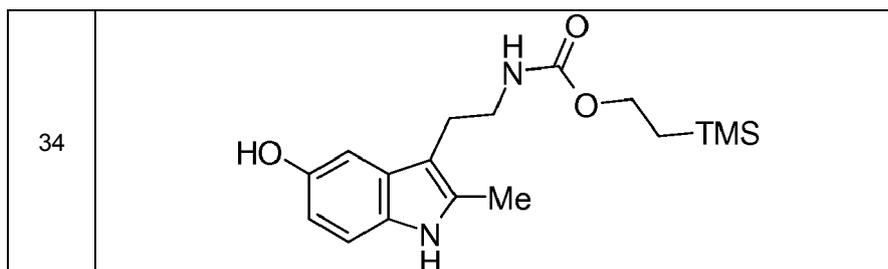


Tabla 12

EjP.	Est.
35	
36	
37	
38	
39	

Tabla 13

EjP.	Est.
40	
41	
42	
43	
44	
45	

Tabla 14

EjP.	Est.
46	

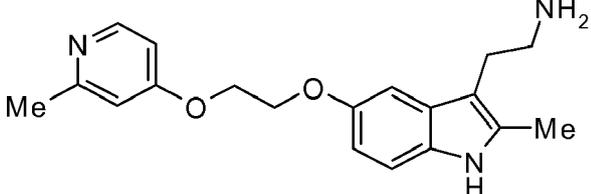
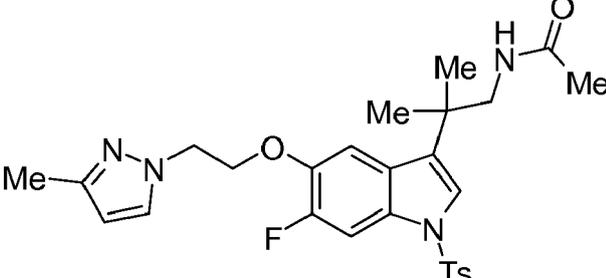
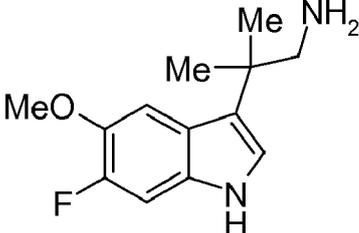
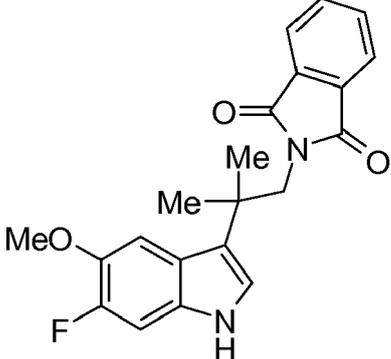
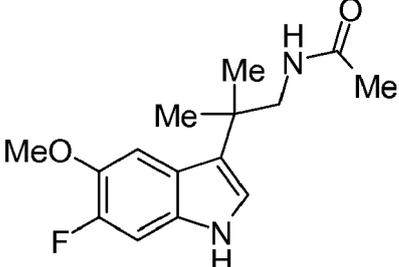
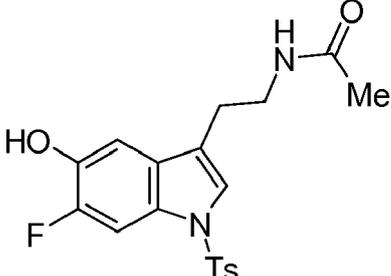
47	
48	
49	
50	

Tabla 15

EjP.	Est.
51	
52	

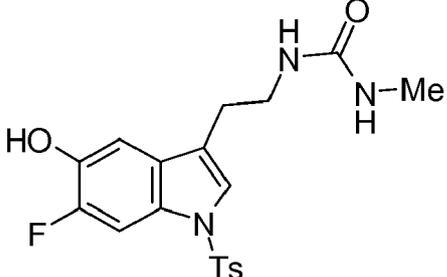
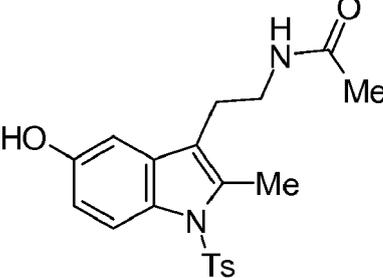
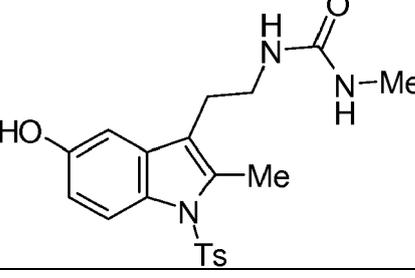
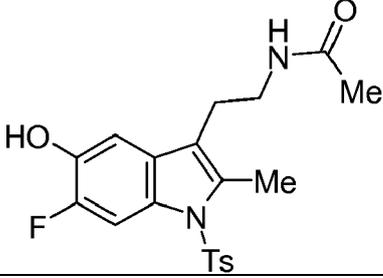
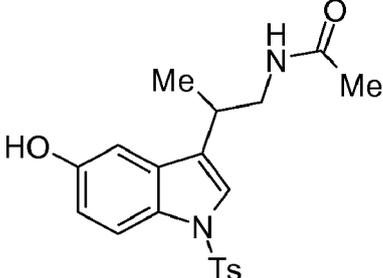
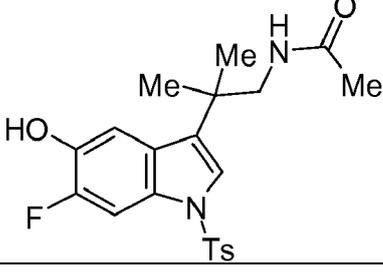
53	
54	
55	

Tabla 16

EjP.	Est.
56	
57	
58	

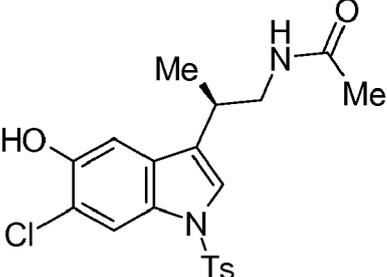
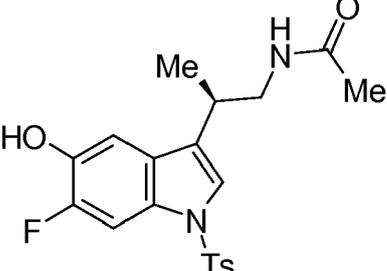
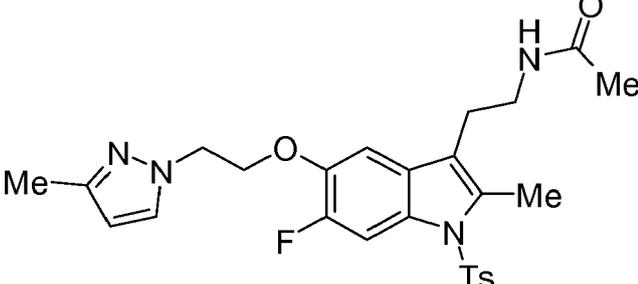
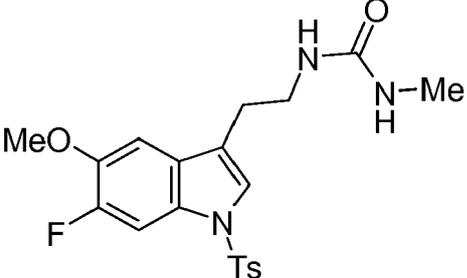
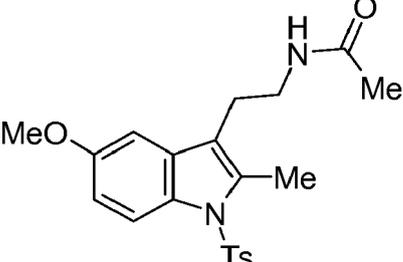
59	
60	

Tabla 17

EjP.	Est.
61	
62	
63	

64	
65	

Tabla 18

EjP.	Est.
66	
67	
68	

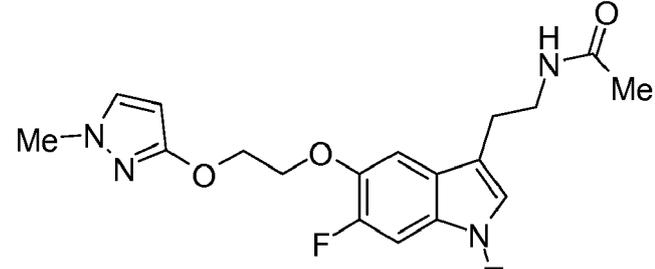
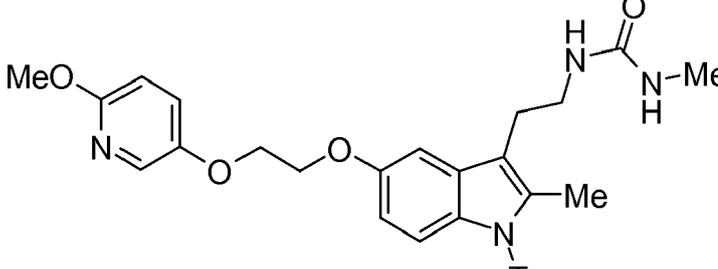
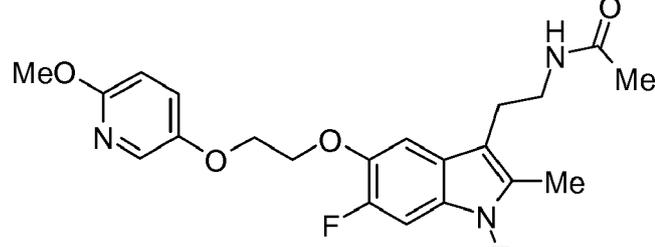
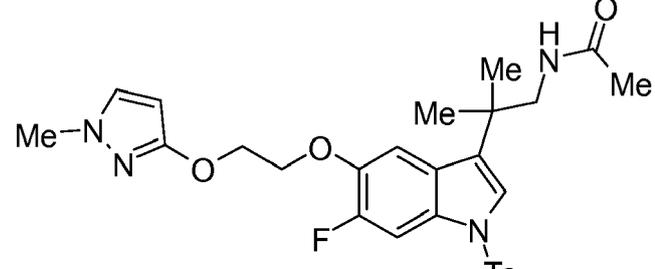
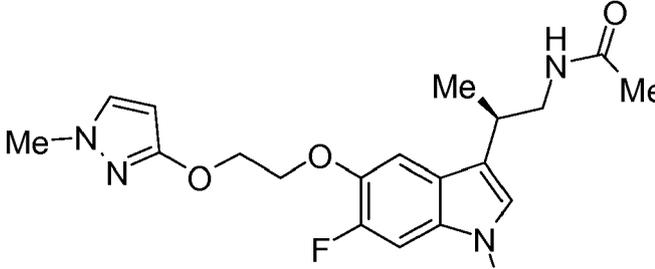
69	
70	

Tabla 19

EjP.	Est.
71	
72	
73	

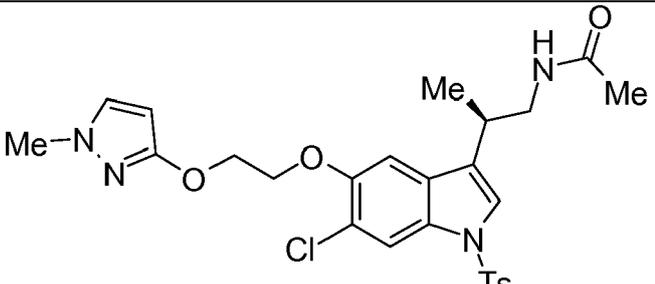
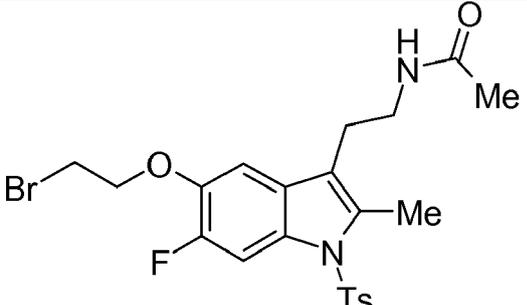
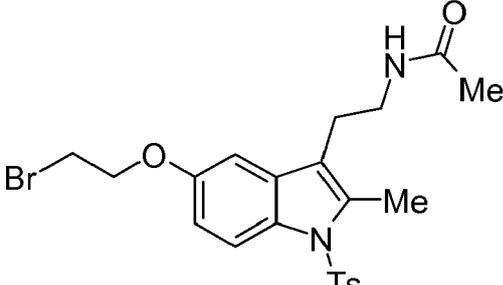
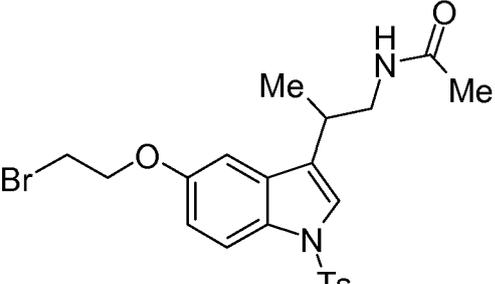
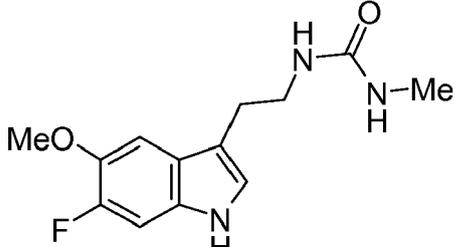
74	
75	

Tabla 20

EjP.	Est.
76	
77	
78	

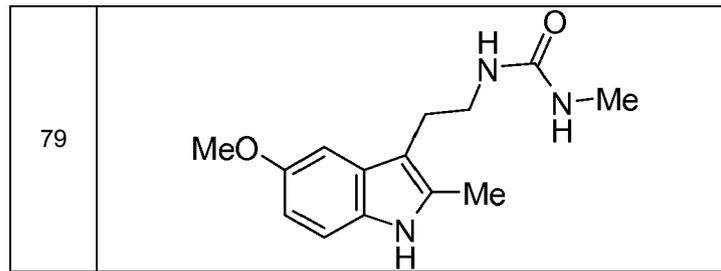


Tabla 21

EjP.	Est.
80	
81	
82	

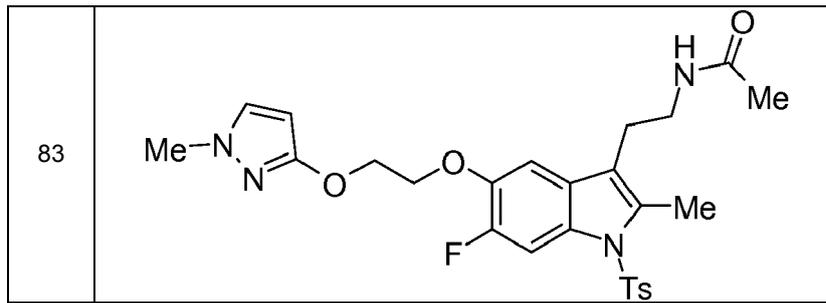
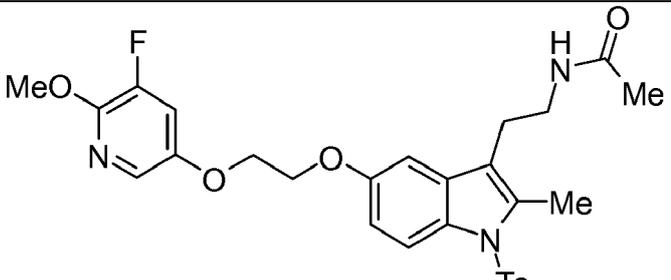
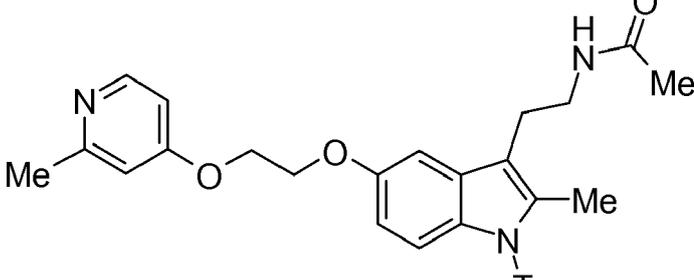
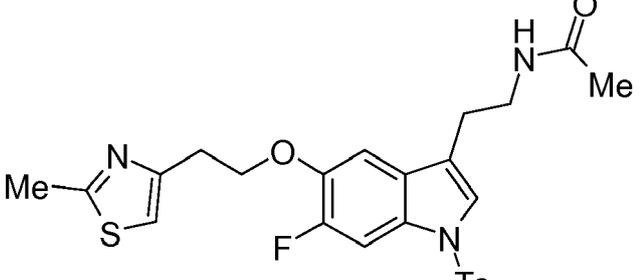
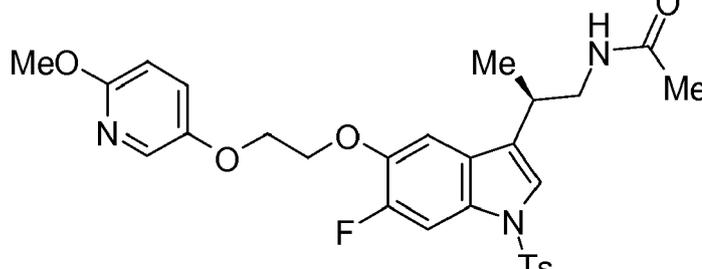


Tabla 22

EjP.	Est.
84	
85	
86	
87	

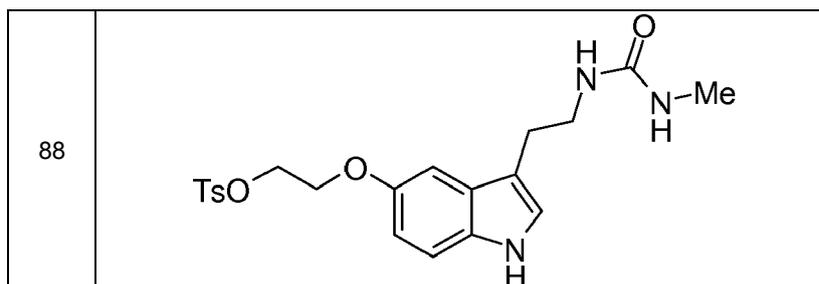


Tabla 23

EjP.	Est.
89	
90	
91	
92	

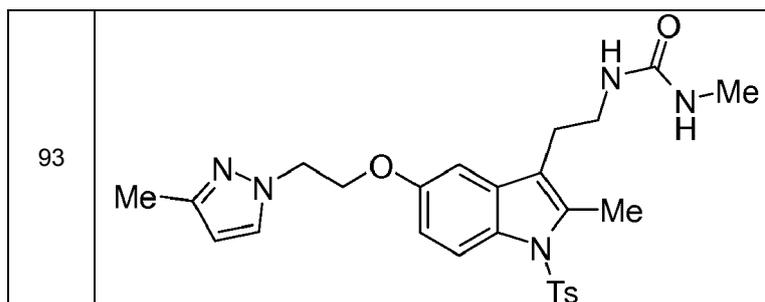


Tabla 24

EjP.	Est.
94	
95	
96	

Tabla 25

EjP.	Psyn.	DAT
1	EjP.1	ESI+: 221
2	EjP.2	ESI+: 232, 234
3	EjP.3	ESI+: 325, 327
4	EjP.4	APCI/ESI+: 310
5	EjP.5	APCI/ESI+: 293
6	EjP.6	ESI+: 311
7	EjP.7	ESI-: 409
8	EjP.8	ESI+: 424
9	EjP.9	ESI+: 324
10	EjP.10	ESI+: 141
11	EjP.11	ESI+: 477 [M+Na] ⁺

ES 2 694 049 T3

12	EjP.12	ESI+: 143
13	EjP.13	ESI+: 560
14	EjP.14	ESI+: 513
15	EjP.15	ESI+: 223
16	EjP.16	ESI+: 234
17	EjP.17	ESI+: 353
18	EjP.18	ESI+: 232
19	EjP.19	ESI+: 472
20	EjP.20	ESI+: 265
21	EjP.21	ESI+: 401
22	EjP.22	ESI+: 319
23	EjP.23	ESI+: 542
24	EjP.24	ESI+: 502
25	EjP.25	ESI+: 405
26	EjP.26	ESI+: 525
27	EjP.27	ESI+: 497, 499
28	EjP.28	APCI/ESI+: 324
29	EjP.29	ESI+: 261
30	EjP.30	ESI+: 234
31	EjP.31	APCI/ESI+: 511
32	EjP.32	ESI+: 459
33	EjP.33	ESI+: 315

Tabla 26

EjP.	Psyn.	DAT
34	EjP.34	ESI+: 357 [M+Na] ⁺
35	EjP.35	ESI+: 463 [M+Na] ⁺
36	EjP.36	ESI+: 415
37	EjP.37	ESI+: 223
38	EjP.38	ESI+: 417
39	EjP.39	ESI+: 509
40	EjP.24	ESI+: 516
41	EjP.41	ESI+: 205, 207
42	EjP.3	ESI+: 340, 342
43	EjP.43	ESI+: 301
44	EjP.43	ESI+: 333
45	EjP.43	ESI+: 346
46	EjP.43	ESI+: 360
47	EjP.43	ESI+: 326
48	EjP.14	ESI+: 527
49	EjP.15	ESI+: 237
50	EjP.17	ESI+: 367
51	EjP.20	ESI+: 279
52	EjP.21	ESI+: 391
53	EjP.21	ESI+: 406
54	EjP.21	ESI+: 387
55	EjP.21	ESI+: 402
56	EjP.21	ESI+: 405
57	EjP.21	APCI/ESI+: 387
58	EjP.21	ESI+: 419

ES 2 694 049 T3

59	EjP.21	ESI+: 421
60	EjP.21	ESI+: 405
61	EjP.39	ESI+: 513
62	EjP.25	ESI+: 420
63	EjP.25	ESI+: 401
64	EjP.36	ESI+: 416
65	EjP.25	APCI/ESI+: 401
66	EjP.25	ESI+: 433
67	EjP.25	ESI+: 435

Tabla 27

EjP.	Psyn.	DAT
68	EjP.25	ESI+: 419
69	EjP.26	ESI+: 515
70	EjP.26	ESI+: 553
71	EjP.26	ESI+: 556
72	EjP.26	ESI+: 543
73	EjP.26	ESI+: 529
74	EjP.26	ESI+: 545, 547
75	EjP.27	ESI+: 511, 513
76	EjP.3	ESI+: 493, 495
77	EjP.3	APCI/ESI+: 493, 495
78	EjP.28	ESI+: 266
79	EjP.28	ESI+: 262
80	EjP.29	ESI+: 265
81	EjP.31	ESI+: 519, 521
82	EjP.31	ESI+: 542
83	EjP.31	ESI+: 529
84	EjP.31	ESI+: 556
85	EjP.31	ESI+: 522
86	EjP.39	ESI+: 516
87	EjP.32	ESI+: 556
88	EjP.38	ESI+: 432
89	EjP.38	APCI/ESI+: 571
90	EjP.39	ESI+: 531
91	EjP.39	ESI+: 513
92	EjP.24	ESI+: 495
93	EjP.24	ESI+: 510
94	EjP.24	ESI+: 488
95	EjP.24	ESI+: 506
96	EjP.36	ESI+: 419
82	EjP.31	ESI+: 542

Tabla 28

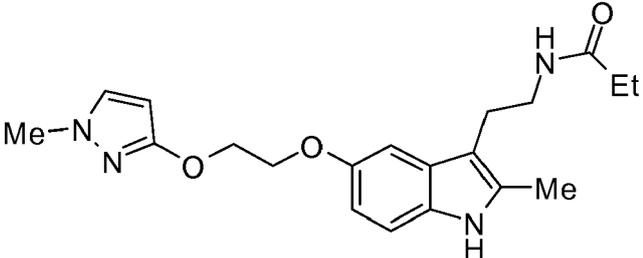
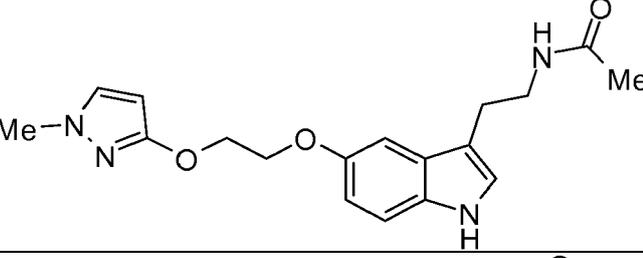
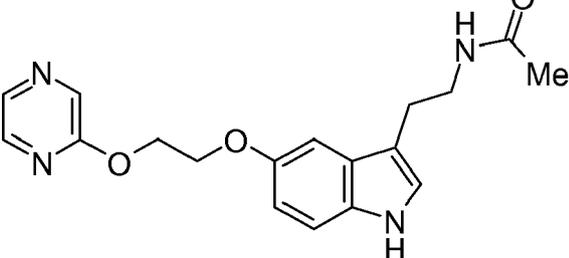
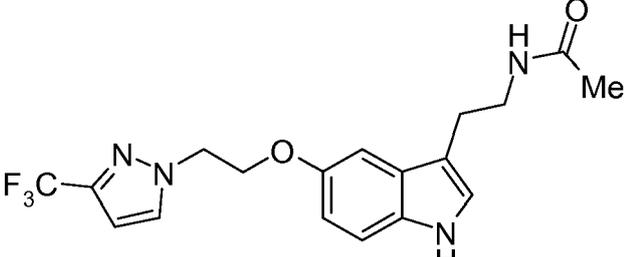
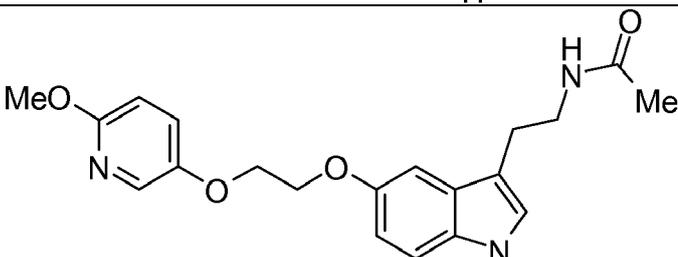
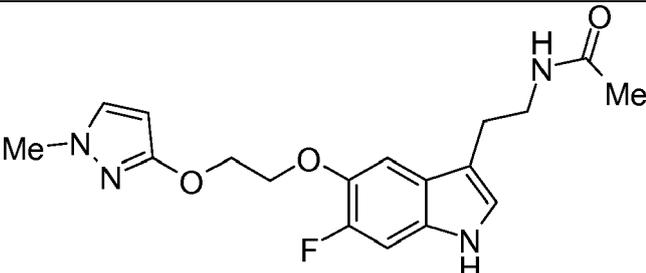
EjP.	Est.
1	
2	
3	
4	
5	

Tabla 29

EjP.	Est.
6	

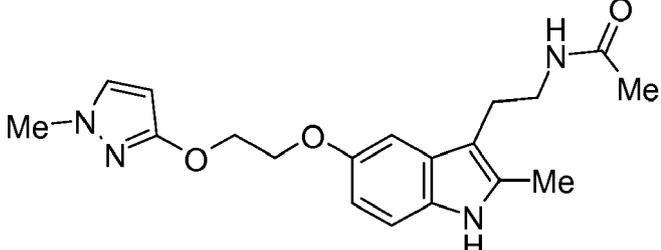
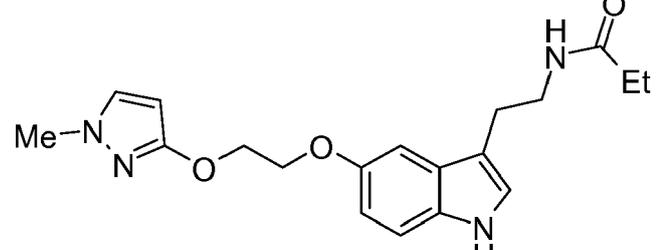
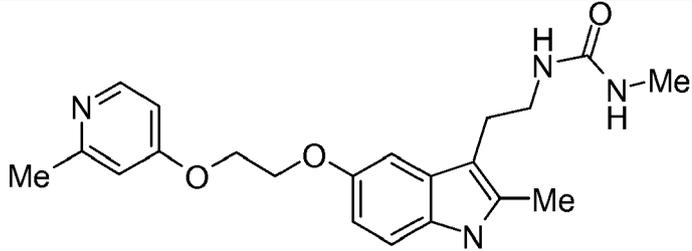
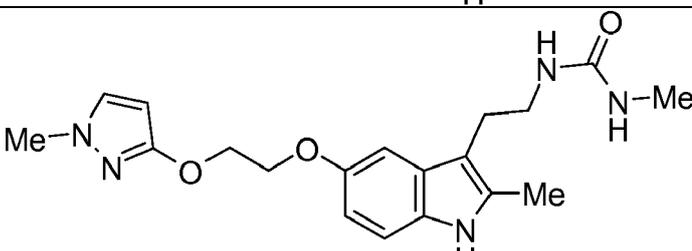
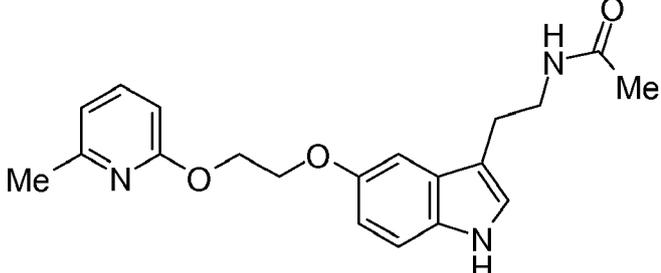
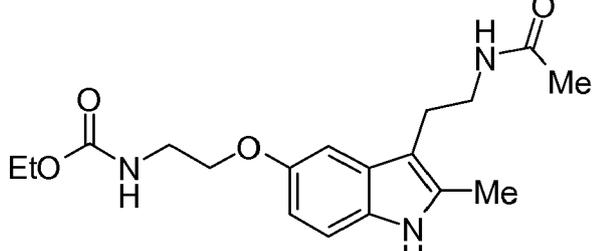
7	
8	
9	
10	

Tabla 30

EjP.	Est.
11	
12	

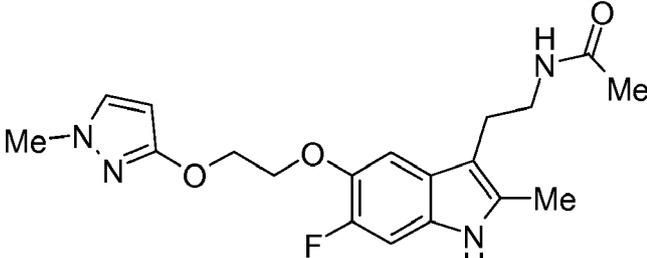
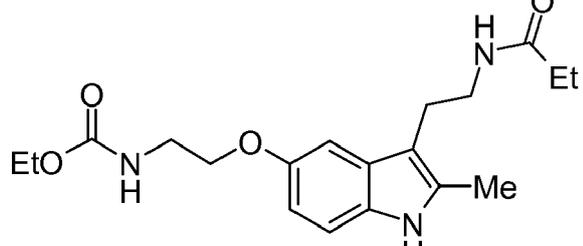
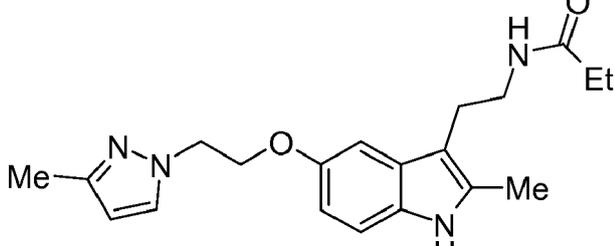
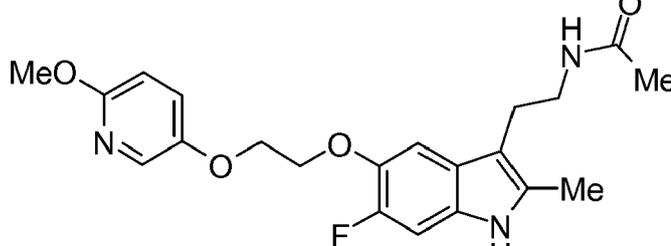
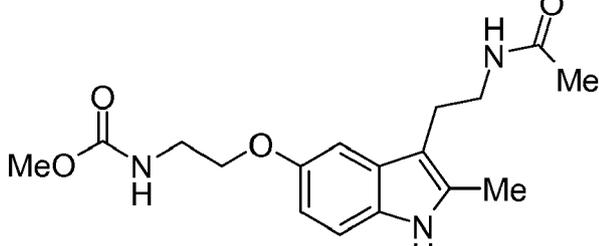
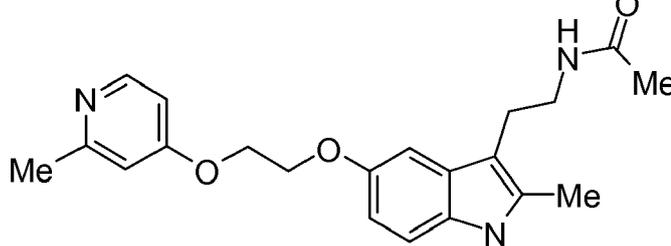
13	
14	
15	

Tabla 31

EjP.	Est.
16	
17	
18	

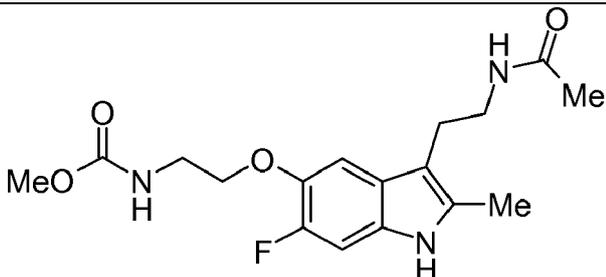
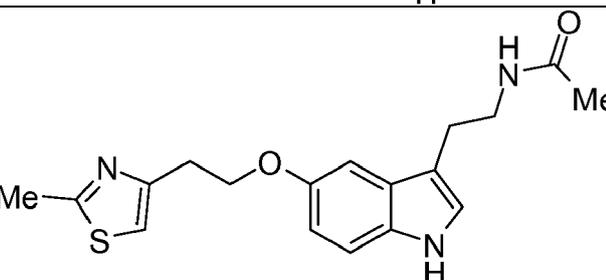
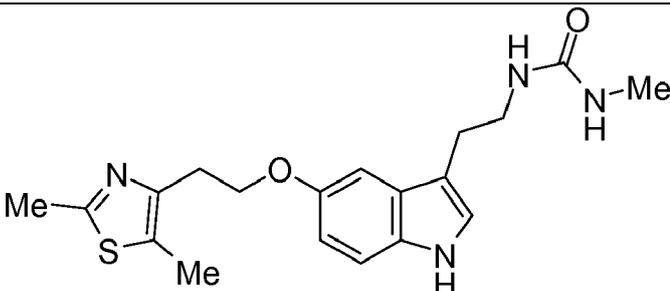
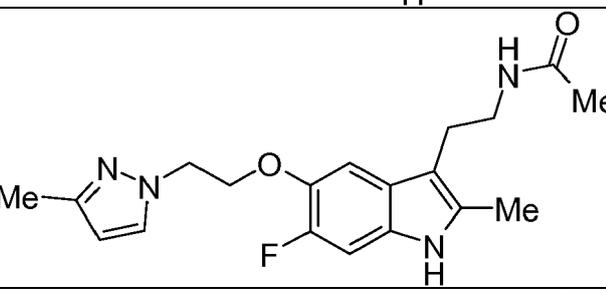
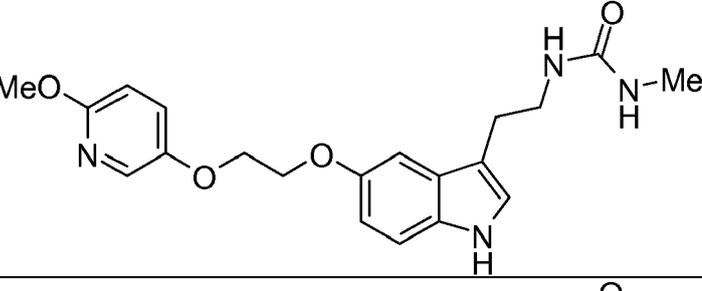
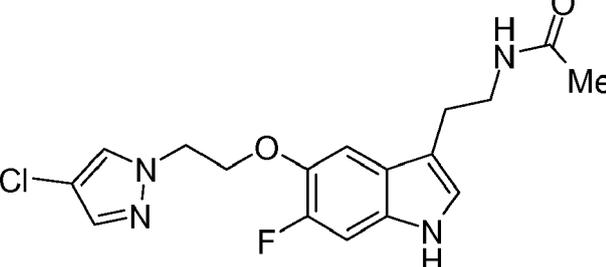
19	
20	

Tabla 32

EjP.	Est.
21	
22	
23	
24	

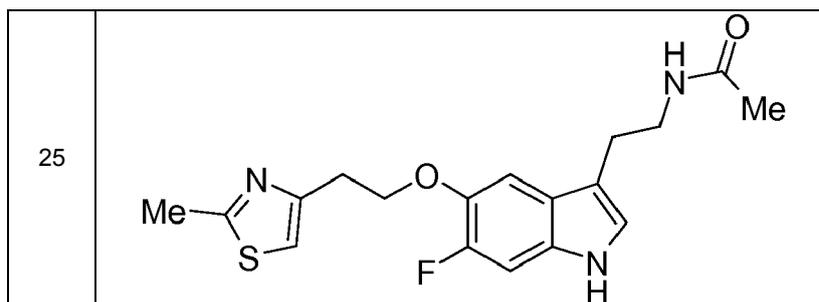
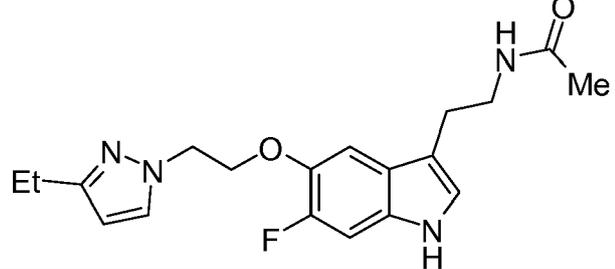
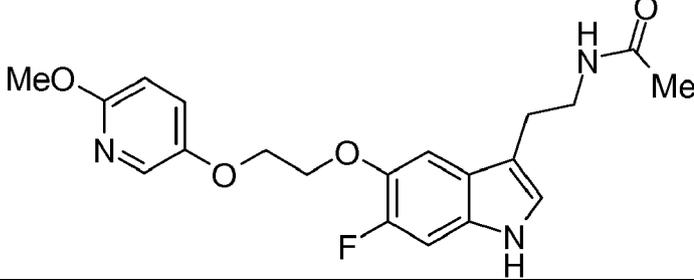
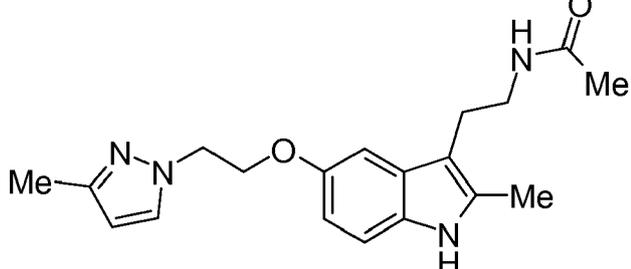


Tabla 33

EjP.	Est.
26	
27	
28	
29	

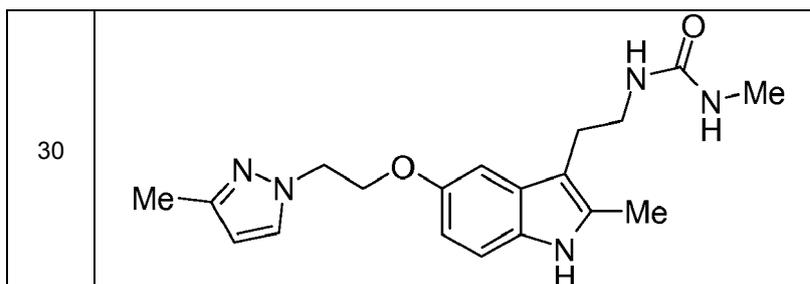


Tabla 34

EjP.	Est.
31	
32	
33	
34	
35	

Tabla 35

EjP.	Est.
36	
37	
38	
39	
40	

Tabla 36

EjP.	Est.
41	

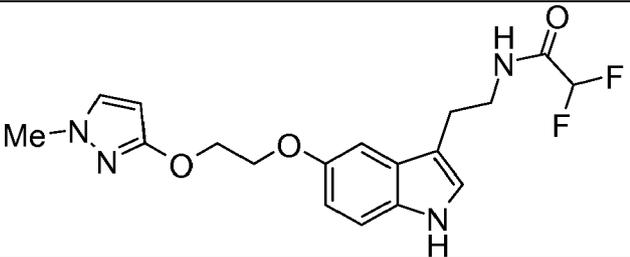
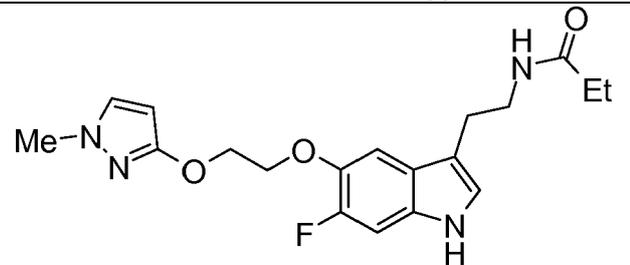
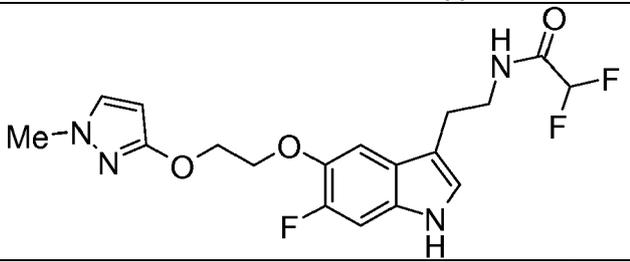
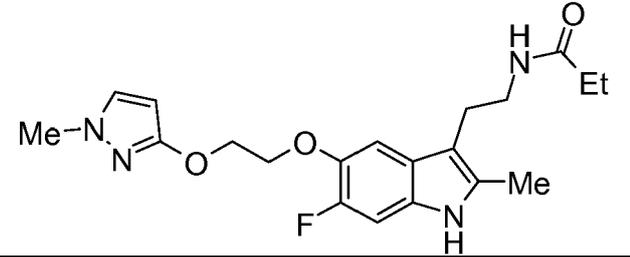
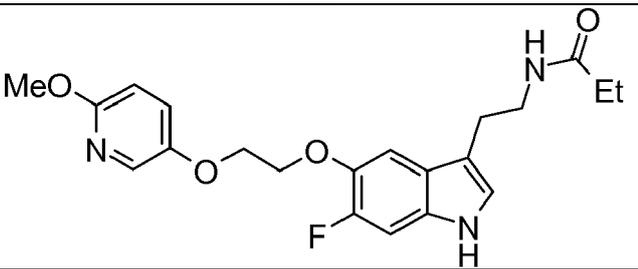
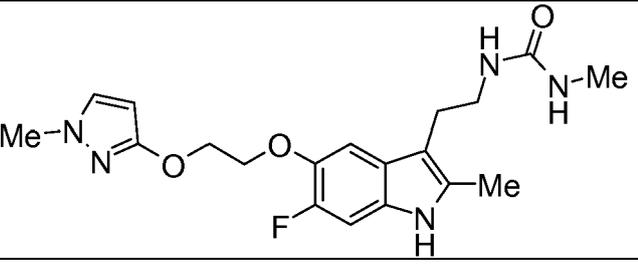
42	
43	
44	
45	

Tabla 37

EjP.	Est.
46	
47	

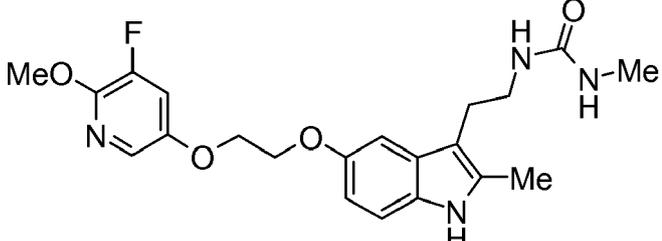
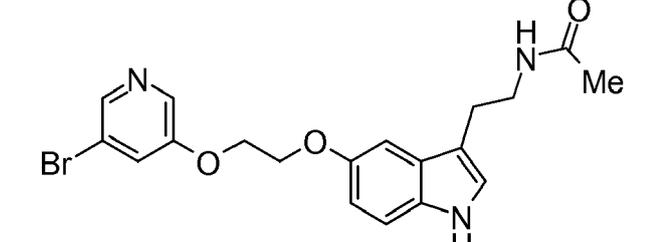
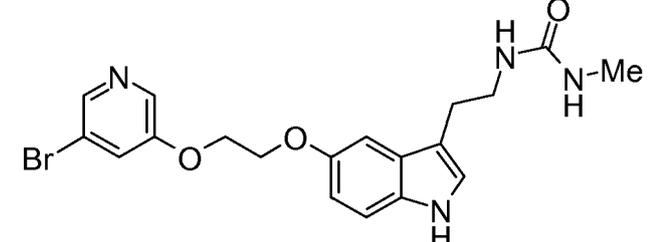
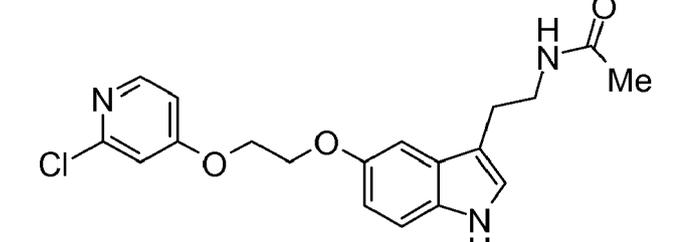
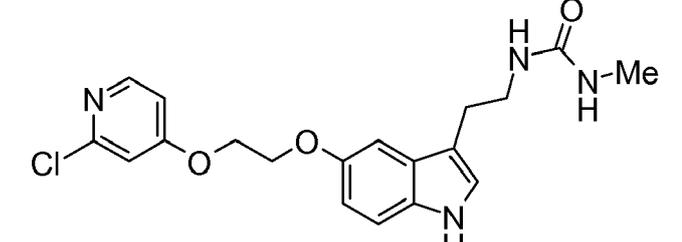
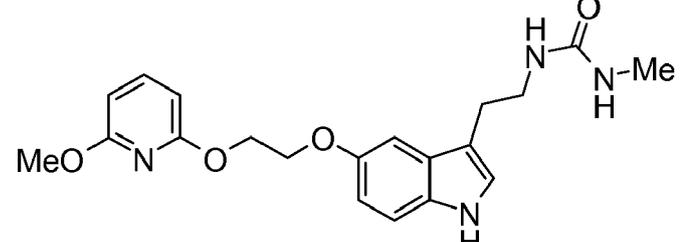
48	
49	
50	

Tabla 38

EjP.	Est.
51	
52	
53	

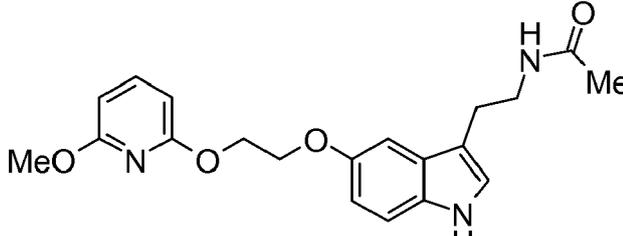
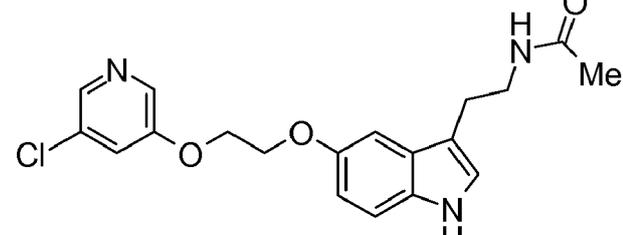
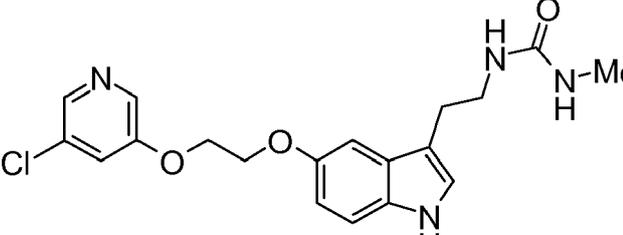
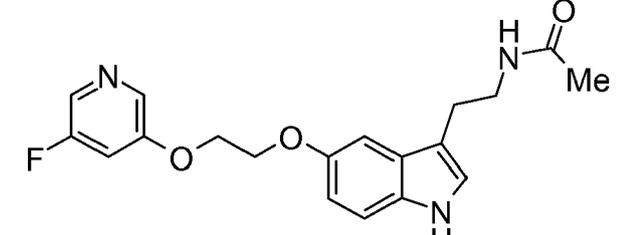
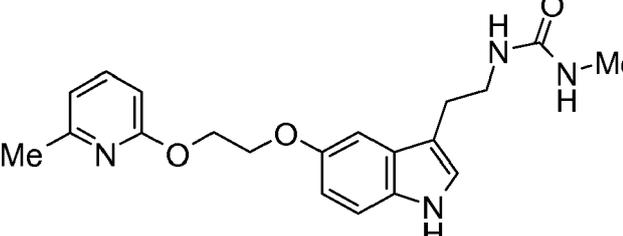
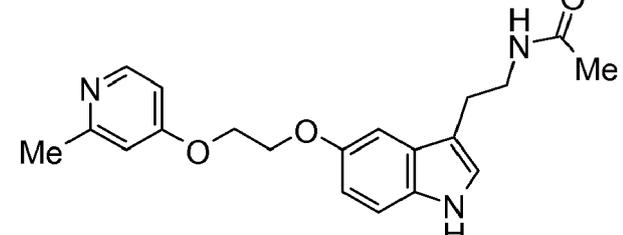
54	
55	

Tabla 39

EjP.	Est.
56	
57	
58	
59	

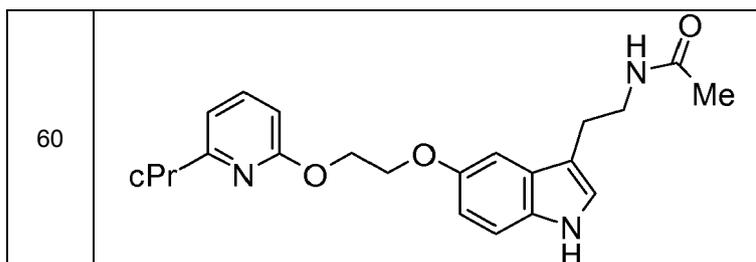


Tabla 40

EjP.	Est.
61	
62	
63	
64	

Tabla 41

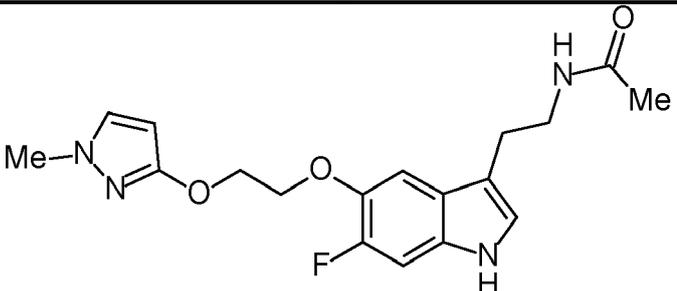
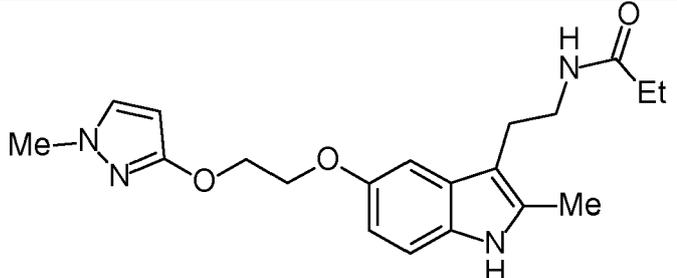
EjP.	Est.
65	
66	

Tabla 42

Ej.	Syn.	DAT
1	Ej. 1	ESI+: 371 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,04 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,27 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,11-3,21 (2H,m), 3,67 (3H, s), 4,15-4,42 (4H, m), 5,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,72-7,84 (1H, m), 10,49-10,57 (1H, s a)
2	Ej. 2	ESI+: 343
3	Ej. 3	ESI+: 341
4	Ej. 4	ESI+: 381 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 1,79 (3H, s), 2,75 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,22-3,34 (2H, m), 4,36 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,60 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,84-7,95 (1H, m), 8,03-8,08 (1H, m), 10,61-10,68 (1H, m)
5	Ej. 5	ESI+: 370 1H-RMN (CDCl3) δ : 1,93 (3H, s), 2,93 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,54-3,61 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,29-4,40 (4H, m), 5,53 (1H, s a), 6,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,00 (1H, s a)
6	Ej. 6	ESI+: 361 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 1,79 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,25-3,33 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,25-4,44 (4H, m), 5,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,83-7,95 (1H, m), 10,66-10,77 (1H, a)

Tabla 43

Ej.	Syn.	DAT
7	Ej. 7	ESI+: 357 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 1,78 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,15 (2H, dt, J = 6,9, 6,8 Hz), 3,67 (3H, s), 4,19-4,27 (2H,

ES 2 694 049 T3

		m), 4,31-4,40 (2H, m), 5,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,87 (1H, t, J = 5,6Hz), 10,53 (1H, s)
8	Ej. 8	ESI+: 357 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,06 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,25-3,34 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,20-4,40 (4H, m), 5,66 (1H, d, J = 2,3Hz), 6,74 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,76-7,86 (1H, m), 10,59-10,67 (1H, m)
9	Ej. 9	ESI+: 383 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 2,28 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,54 (3H, d, J = 4,7 Hz), 2,62-2,73 (2H, m), 3,07-3,19 (2H, m), 4,24-4,43 (4H, m), 5,67-5,81 (2H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 5,7, 2,4 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 5,7 Hz), 10,49-10,58 (1H, a)
10	Ej. 10	ESI+: 394 [M+Na] ⁺ 1H-RMN (CDCl3) δ : 2,23 (3H, s), 2,57 (3H, d, J = 4,7 Hz), 2,75 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,28 (2H, dt, J = 6,3, 6,4 Hz), 3,68 (3H, s), 4,18-4,29 (2H, m), 4,36-4,47 (2H, m), 4,64-4,80 (2H, m), 5,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,40 (1H, s)

Tabla 44

Ej.	Syn.	DAT
11	Ej. 11	ESI+: 354 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 1,79 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,25-3,32 (2H, m), 4,26-4,32 (2H, m), 4,53-4,60 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,2, 7,3 Hz), 7,85-7,94 (1H, m), 10,63 (1H, s)
12	Ej. 1	ESI+: 348
13	Ej. 1	ESI+: 375 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 1,77 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,10-3,22 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,23-4,41 (4H, m), 5,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,80-7,92 (1H, m), 10,59-10,68 (1H, a)
14	Ej. 1	ESI+: 362
15	Ej. 1	ESI+: 355 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,04 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,15 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,64-2,74 (2H, m), 3,09-3,21 (2H, m), 4,21-4,42 (4H, m), 6,01 (1H, dd, J = 2,2, 0,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,72-7,83 (1H, m), 10,48-10,58 (1H, a)
16	Ej. 1	ESI+: 402
17	Ej. 1	ESI+: 334
18	Ej. 1	ESI+: 368 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 1,78 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,66-2,75 (2H, m), 3,10-3,22 (2H, m), 4,22-4,44 (4H, m), 6,65 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 5,7, 2,3 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,82-7,92 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 5,8 Hz), 10,49-10,59 (1H, a)

ES 2 694 049 T3

Tabla 45

Ej.	Syn.	DAT
19	Ej. 1	ESI+: 352
20	Ej. 3	ESI+: 344
21	Ej. 3	ESI+: 373
22	Ej. 1	ESI+: 359
23	Ej. 5	ESI+: 385 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 2,54 (3H, d, J = 4,7 Hz), 2,74 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,22-3,38 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,26-4,30 (2H, m), 4,31-4,36 (2H, m), 5,70-5,77 (1H, m), 5,81-5,88 (1H, m), 6,75 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,06-7,12 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 7,92 (1H, d, J = 3,0 Hz), 10,63 (1H, s)
24	Ej. 6	ESI+: 365, 367
25	Ej. 6	ESI+: 362
26	Ej. 6	ESI+: 377
27	Ej. 6	ESI+: 359
28	Ej. 6	ESI+: 388
29	Ej. 6	ESI+: 341
30	Ej. 6	ESI+: 356
31	Ej. 6	ESI+: 399 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 2,28 (3H, s), 2,54 (3H, d, J = 4,7 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,07-3,19 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,20-4,38 (4H, m), 5,66-5,83 (2H, m), 6,65 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,75-6,81 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,48-10,58 (1H, a)
32	Ej. 6	ESI+: 388
33	Ej. 6	ESI+: 406
34	Ej. 6	ESI+: 357
35	Ej. 6	ESI+: 389
36	Ej. 6	ESI+: 373

Tabla 46

Ej.	Syn.	DAT
37	Ej. 6	ESI+: 375 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 1,24 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,80 (3H, s), 2,95-3,12 (2H, m), 3,27-3,47 (1H, m), 3,67 (3H, s), 4,27-4,34 (2H, m), 4,35-4,41 (2H, m), 5,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,16 (1H, d, J = 11,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,85-7,97 (1H, m), 10,68-10,75 (1H, m)
38	Ej. 6	ESI+: 391, 393 1H-RMN (DMSO-d6) δ : 1,24 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,80 (3H, s), 2,96-3,14 (2H, m), 3,28-3,48 (1H, m), 3,67 (3H, s), 4,27-4,35 (2H, m), 4,36-4,43 (2H, m), 5,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,34 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84-7,98 (1H, m), 10,72-10,80 (1H, m)
39	Ej. 6	ESI+: 359
40	Ej. 6	ESI+: 402
41	Ej. 8	ESI+: 371
42	Ej. 8	ESI+: 379
43	Ej. 8	ESI+: 375
44	Ej. 8	ESI+: 397
45	Ej. 8	ESI+: 389
46	Ej. 8	ESI+: 402
47	Ej. 9	ESI+: 390
48	Ej. 9	ESI+: 417
49	Ej. 11	ESI+: 418
50	Ej. 11	ESI+: 433
51	Ej. 11	ESI+: 374, 376

52	Ej. 11	ESI+: 389, 391
53	Ej. 11	ESI+: 385
54	Ej. 11	ESI+: 370
55	Ej. 11	ESI+: 374
56	Ej. 11	ESI+: 389
57	Ej. 11	ESI+: 358

Tabla 47

Ej.	Syn.	DAT
58	Ej.11	ESI+: 369
59	Ej.11	ESI+: 354
60	Ej.11	ESI+: 380
61	Ej.11	ESI+: 382
62	Ej.11	ESI+: 409
63	Ej.11	ESI+: 330
64	Ej.11	ESI+: 340
65	Ej.65	ESI+: 361 1H-RMN(DMSO-d6) δ : 1,79 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,22-3,34 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,25-4,43 (4H, m), 5,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,16 (1H, d, J = 11,8 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,82-7,97 (1H, m), 10,64-10,78 (1H, a)
66	Ej.66	ESI+: 371 1H-RMN(DMSO-d6) δ : 0,98 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,04 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,27 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,11-3,21 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,17-4,27 (2H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 5,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,72-7,84 (1H, m), 10,49-10,57 (1H, a)

5

Aplicabilidad industrial

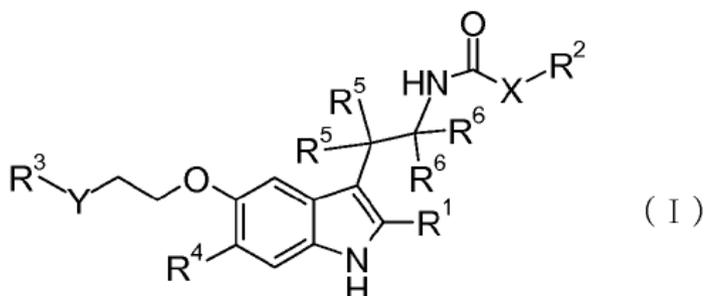
El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo es un compuesto que actúa como agonista de los receptores MT₁ y/o MT₂ periféricos, y puesto que no presenta una acción somnifera cuando se administra a una dosis eficaz en la aplicación del tratamiento o prevención de la incontinencia urinaria, es posible separar la acción sobre la incontinencia urinaria y la acción sobre la enfermedad del sistema nervioso central. Por tanto, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede usarse como principio activo para una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de la incontinencia urinaria, y preferiblemente de la incontinencia urinaria de esfuerzo y un tipo mixto de la incontinencia urinaria.

15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o sal del mismo:

5 [Fór. quím. 16]



en la fórmula,

10 R^1 es H o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido,

X es un enlace, -NH- o -N(alquilo C_{1-6})-,

15 R^2 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido,

Y es un enlace, -CH₂-, -NH- u -O-,

20 R^3 es heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, con la condición de que cuando Y es un enlace, R^3 puede ser además -NR³¹-CO-O-R³²,

R^{31} es H o alquilo C_{1-6} ,

R^{32} es alquilo C_{1-6} ,

25 R^4 es H, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido o halógeno,

los R^5 son iguales o diferentes entre sí y son H o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, y

30 los R^6 son iguales o diferentes entre sí y son H o alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido,

en el que el sustituyente de "alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido" es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en -OH, -O-(alquilo C_{1-6}) y halógeno; -O-(alquilo C_{1-6}); cicloalquilo C_{3-8} y halógeno; y

35 en el que el sustituyente de "heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en -OH, -O-(alquilo C_{1-6}) y halógeno; -O-(alquilo C_{1-6}); cicloalquilo C_{3-8} y halógeno.

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que

40 R^1 es H o alquilo C_{1-6} ,

R^2 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos,

45 Y es un enlace u -O-, en el que

(i) cuando Y es -O-, R^3 es heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste en O, S y N o

50 (ii) cuando Y es un enlace, R^3 es heteroarilo de 5 miembros que tiene al menos dos heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en O, S y N,

el heteroarilo representado por los anteriores (i) y (ii) puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con de 1 a 3

sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en-OH, -O-(alquilo C₁₋₆) y halógeno; -O-(alquilo C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₈ y halógeno,

cuando Y es un enlace, R³ puede ser además -NR³¹-CO-O-R³²,

R⁴ es H o halógeno,

los R⁵ son iguales o diferentes entre sí, y son H o alquilo C₁₋₆, y

los R⁶ son iguales o diferentes entre sí y son H o alquilo C₁₋₆.

3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 2, en el que

R¹ es H o metilo,

X es un enlace o -NH-,

R² es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 F,

Y es un enlace u -O-, en el que

(i) cuando Y es -O-, R³ es heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazolilo e isoxazolilo o

(ii) cuando Y es un enlace, R³ es heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en tiazolilo, pirazolilo e isoxazolilo,

el heteroarilo representado por los anteriores (i) y (ii) puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos; -O-(alquilo C₁₋₆); cicloalquilo C₃₋₈; y halógeno,

cuando Y es un enlace, R³ puede ser además -NH-CO-O-R³²,

R³² es alquilo C₁₋₆,

R⁴ es H o halógeno, y

R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes entre sí y son H o metilo.

4. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 3, en el que

R² es metilo o etilo,

(i) cuando Y es -O-, R³ es piridilo o pirazolilo; o

(ii) cuando Y es un enlace, R³ es pirazolilo,

el piridilo y el pirazolilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con de 1 a 3 halógenos y -O-(alquilo C₁₋₆),

los R⁵ son iguales o diferentes entre sí y son H o metilo, y

los R⁶ son H.

5. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 4, en el que

(i) cuando Y es -O-, R³ es piridilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo que consiste en metilo y metoxilo, o pirazolilo sustituido con un metilo o

(ii) cuando Y es un enlace, R³ es pirazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo que consiste en metilo y trifluorometilo.

6. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 5, en el que

X es un enlace,

Y es -O-,

R³ es pirazolilo sustituido con un metilo,

5 R⁴ es H o F, y

R⁵ y R⁶ son ambos H.

10 7. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-[2-(6-fluoro-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida,

15 N-[2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida,

N-[2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]propanamida,

1-[2-(5-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]-3-metilurea,

20 N-[2-(5-{2-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida,

N-[2-(6-fluoro-2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida,

25 N-(2-{2-metil-5-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etoxi]-1H-indol-3-il}etil)propanamida, y

1-[2-(5-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etoxi}-2-metil-1H-indol-3-il)etil]-3-metilurea.

8. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, en el que el compuesto es

30 N-[2-(6-fluoro-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida.

9. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, en el que el compuesto es

35 N-[2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida.

10. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, en el que el compuesto es

N-[2-(2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]propanamida.

40 11. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, en el que el compuesto es

1-[2-(5-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]-3-metilurea.

12. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, en el que el compuesto es

45 N-[2-(5-{2-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida.

13. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, en el que el compuesto es

50 N-[2-(6-fluoro-2-metil-5-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi}-1H-indol-3-il)etil]acetamida.

14. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, en el que el compuesto es

55 N-(2-{2-metil-5-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etoxi]-1H-indol-3-il}etil)propanamida.

15. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, en el que el compuesto es

1-[2-(5-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etoxi}-2-metil-1H-indol-3-il)etil]-3-metilurea.

60 16. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en la prevención o el tratamiento de la incontinencia urinaria.