

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

124 427
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00041546 00000001
Fecha (A/D): 2000-08-24 16:59:43
Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 34

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Referencia : Expediente No. 00.041.546
Solicitante : ALMIRALL PRODESFARMA S.A.
Asunto : Solicitud de patente para: " DERIVADOS DE
INDOLILPIPERIDINA COMO AGENTES
ANTI-HISTAMINICOS Y ANTIALERGICOS"
Fecha de solicitud : 2 de junio de 2000

TRAMITE 002 EVENTO 001 ACTUACION 329

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitud en referencia, atentamente, presento con este escrito la copia certificada de la solicitud de patente Española No. 9901232 del 4 de junio de 1999, de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente.

2. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 24 AGO. 2000
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

WCA COLO 11194-801-005-8
JJC-ID-55

128
125

OFICINA ESPAÑOLA

de

PATENTES y MARCAS

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 9901232 , que tiene fecha de presentación en este Organismo el 4 de Junio de 1999.

Madrid, 8 de junio de 2000

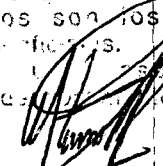
El Director del Departamento de Patentes e Información Tecnológica.

P.D.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
(US\$7) SIETE DOLARES + US\$15.-F

 **MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES**
LEGALIZACIONES
Visto Bueno para legalizar la firma que antecede por ser, al parecer, auténtica sin entrar en el contenido del documento ni ulterior destino que pueda dársele.
Madrid, **15 JUN. 2000**
P. EL SUBSECRETARIO,

Alicia López Aguacil
Auxiliar de Legalizaciones

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MADRID, 16 JUN. 2000 No. 2285
El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA que el señor Alicia López A. que autoriza el presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresada, las funciones de Aux. Legal del Min. de Asuntos Exteriores y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actuaciones.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

MAURICIO GUZMAN NAVARRO
VICECONSUL DE COLOMBIA

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

INSTANCIA DE SOLICITUD DE:

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(1) ☐ SOLICITUD DE ADICION ☐ SOLICITUD DIVISIONAL ☐ CAMBIO DE MODALIDAD ☐ TRANSFORMACION SOLICITUD EUROPEA		(2) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN MODALIDAD NUMERO SOLICITUD FECHA SOLICITUD MODALIDAD NUMERO SOLICITUD FECHA SOLICITUD		NUMERO DE SOLICITUD 19901232 FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN O.E.P.M. 95 JUN -4- 11:19 FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.									
(3) LUGAR DE PRESENTACION MADRID		CODIGO 28											
(4) SOLICITANTE(S) ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.		APELLIDOS O DENOMINACION JURIDICA		NOMBRE DNI									
(5) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151 LOCALIDAD 08022 Barcelona PROVINCIA PAIS RESIDENCIA España NACIONALIDAD española TELEFONO CODIGO POSTAL CODIGO PAIS E, S CODIGO NACION E, S													
(6) INVENTOR(ES) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR ☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O UNICO INVENTOR		(7) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO ☒ INVENC. LABORAL ☐ CONTRATO ☐ SUCESION											
APELLIDOS 1) Pagés Santacana 2) Fonquerna Pou 3) Puig Durán 4) Fernández Forner		NOMBRE Lluís Silvia Carles Dolors		NACIONALIDAD española " " " " " "									
COD. NACION ES ES ES ES													
(9) TITULO DE LA INVENCION "NUEVOS DERIVADOS DE INDOLILPIPERIDINA COMO AGENTES ANTIHISTAMINICOS Y ANTIALERGICOS"													
(10) INVENCION REFERENTE A PROCEDIMIENTO MICROBIOLOGICO SEGUN ART. 25.2 L.P. ☐ SI ☒ NO													
(11) EXPOSICIONES OFICIALES LUGAR FECHA													
(12) DECLARACIONES DE PRIORIDAD <table border="1"> <thead> <tr> <th>PAIS DE ORIGEN</th> <th>COD. PAIS</th> <th>NUMERO</th> <th>FECHA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>						PAIS DE ORIGEN	COD. PAIS	NUMERO	FECHA				
PAIS DE ORIGEN	COD. PAIS	NUMERO	FECHA										
(13) EL SOLICITANTE SE ACOGE A LA EXENCION DE PAGO DE TASAS PREVISTA EN EL ART. 162 L.P. ☐ SI ☒ NO													
(14) REPRESENTANTE APELLIDOS ELZABURU MARQUEZ DOMICILIO Miguel Angel, nº 21 LOCALIDAD MADRID		NOMBRE FERNANDO CODIGO 233X PROVINCIA MADRID COD. POSTAL 28010											
(15) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN ☒ DESCRIPCION. N.º DE PAGINAS... 54 ☒ REIVINDICACIONES. N.º DE PAGINAS... 7 ☐ DIBUJOS. N.º DE PAGINAS... ☒ RESUMEN ☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD ☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD ☐ DOCUMENTO DE REPRESENTACION ☐ PRUEBAS ☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS ☐ HOJA DE INFORMACIONES COMPLEMENTARIAS ☐ OTROS				FIRMA DEL FUNCIONARIO FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE Fernando de Elzaburu por mi compañero									
(16) NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESION Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión: para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 10-10-86.													

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ifg



PATENTE

RESUMEN Y GRAFICO

NUMERO DE SOLICITUD

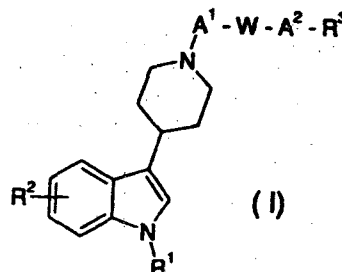
P9901232

FECHA DE PRESENTACION

1984-4 11:19

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevos derivados de indolipiperidina como agentes antihistamínicos y antialérgicos de fórmula (I)



en donde

- A¹ representa un grupo alquileo, alquilenoxi, alquilentio, alquilenamino, alcanolio o hidroxialquileo;
- A² representa un enlace sencillo, un grupo alquileo o alquencileno;
- W representa un enlace sencillo, o un grupo fenileno o furanileno opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o grupos alcoxi o alquilo;
- R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alcoxiálquilo, alcoxi-alcoxiálquilo o fenilálquilo donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo o alcoxi;
- R² representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alquilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, tioalquilo o alcanolio; y
- R³ representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazol;

GRAFICO



(31) NÚMERO

(32) FECHA

(33) PAÍS

A1

(12) PATENTE DE INVENCION

(21) NÚMERO DE SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

4 de Junio 1999

(71) SOLICITANTE(S)

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

NACIONALIDAD

española

DOMICILIO

Ronda del General Mitre, 151, 08022 Barcelona, España

(72) INVENTOR(ES) Lluís Pagés Santacana, Silvia Fonquerna Pou, Carles Puig Durán y Dolors Fernández Forner

(73) TITULAR(ES)

(11) N° DE PUBLICACIÓN

(45) FECHA DE PUBLICACIÓN

(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

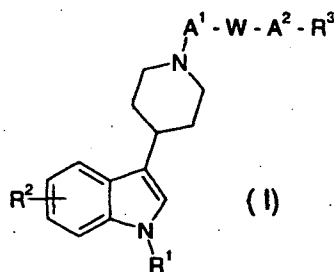
(51) Int. Cl.

(54) TÍTULO

"NUEVOS DERIVADOS DE INDOLILPIPERIDINA COMO AGENTES ANTIHISTAMINICOS Y ANTIALERGICOS"

(57) RESUMEN (APORTACIÓN VOLUNTARIA, SIN VALOR JURÍDICO)

Nuevos derivados de indolilpiperidina como agentes antihistamínicos y antialérgicos de fórmula (I)



en donde

A¹ representa un grupo alquileo, alquilenoxi, alquilentio, alquilenamino, alcanolio o hidroxialquileo;

A² representa un enlace sencillo, un grupo alquileo o alquenileo;

W representa un enlace sencillo, o un grupo fenileo o furanileo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o grupos alcoxi o alquilo;

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alcoxi, alquilo, alquilo-alcoxi o fenilalquilo donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo o alcoxi;

R² representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alquilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, tioalquilo o alcanolio; y

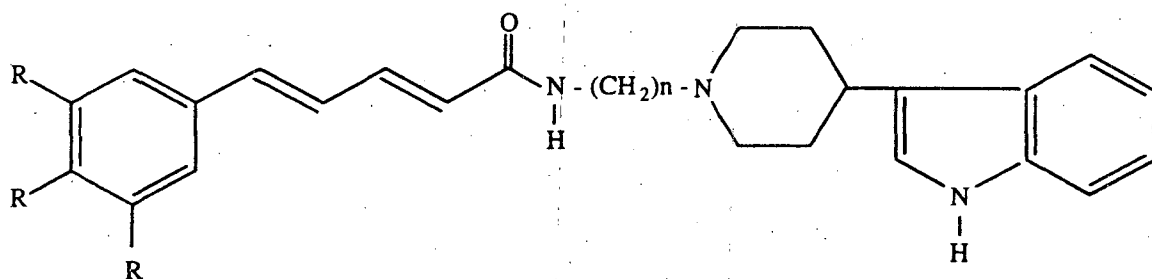
R³ representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazol;

**NUEVOS DERIVADOS DE INDOLILPIPERIDINA COMO AGENTES
ANTIISTAMÍNICOS Y ANTIALÉRGICOS**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y sus correspondientes sales farmacológicamente aceptables que tienen actividad antihistamínica y antialérgica y son útiles como medicamentos para el tratamiento del asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis, dermatosis, urticaria y enfermedades semejantes.

La presente invención también se refiere a un método para preparar los compuestos de indolilpiperidina y sus composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de enfermedades alérgicas y asma bronquial, que contienen una cantidad efectiva del compuesto de indolilpiperidina.

Son conocidos varios agentes antihistamínicos y antialérgicos que tienen estructuras de indolilpiperidina. Ejemplos de compuestos de indolilpiperidina representados por la siguiente fórmula :

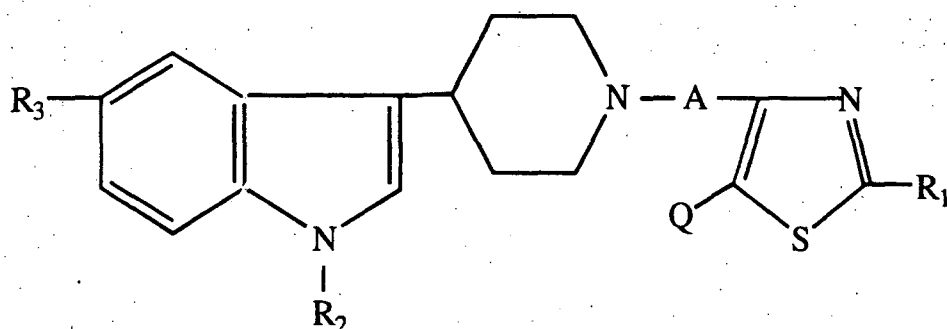


(donde R = H, OH, OR' y n = 2-6)

son descritos en Arch. Pharm. (1996), 329(1), 3-10.

Además, como compuestos útiles para el tratamiento del asma alérgico, EP 224919 se refiere a ejemplos como los compuestos representados por la siguiente fórmula :

128



(donde R_1 = amino opc. sust.; R_2 = H, alquilo "inferior" o arilo; R_3 = H, NO_2 , amino opc. sust., OH o alcoxi "inferior"; A = alquileo "inferior"; Q = H o halógeno)

La mayoría de estos compuestos están caracterizados como agentes antialérgicos útiles para el tratamiento del asma alérgico, rinitis, conjuntivitis y urticaria.

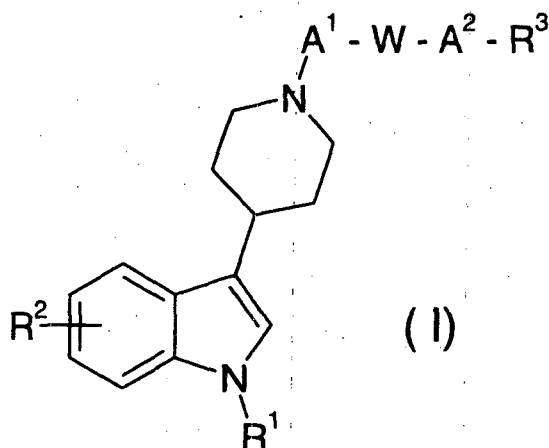
Desde el punto de vista de su seguridad, los antihistamínicos actuales no pueden ser considerados totalmente satisfactorios y existen problemas con respecto a sus reacciones adversas tales como somnolencia, sedación, hidrodipsia, midriasis, palpitaciones y arritmias debido a su indeseable penetración en el sistema nervioso central, actividad anticolinérgica, actividad sobre el sistema cardiovascular o sistemas relacionados. Por consiguiente, continúan existiendo las necesidades clínicas de disponer de agentes antihistamínicos y antialérgicos que eviten en gran medida los efectos secundarios de sedación y cardiovasculares.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de indolilpiperidina con actividad mejorada antihistamínica y antialérgica.

La presente invención también se refiere a nuevos compuestos de indolilpiperidina que debido a su falta de propiedades lipofílicas son casi incapaces de penetrar en el cerebro y por tanto carecen de efectos secundarios sedantes. Se puede también considerar que los compuestos de la presente invención tienen reducidos efectos secundarios cardiovasculares.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar los mencionados compuestos.

Otro objetivo es proporcionar una composición farmacéutica que contenga una cantidad efectiva de los citados compuestos. De acuerdo con todo ello, la presente invención se refiere a un nuevo compuesto representado por la fórmula (I):



en donde :

A¹ representa un grupo alquileo, alquilenoxi, alquilentio, alquilenamino, alcanoil o hidroxialquileo ;

A² representa un enlace sencillo, un grupo alquileo o alquienilo ;

W representa un enlace sencillo, un grupo fenileno o furanileno opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o grupos alcoxi o alquilo ;

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alcoxialquilo, alcoxi-alcoxialquilo o fenilalquilo donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo o alcoxi;

R² representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alquilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, tioalquilo o alcanilo ; y

R³ representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazol ;

y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables.

En la fórmula (I) los grupos alquilo, alquileo, alquienilo, alquilenoxi, alquilentio, alquilenamino, alcanilo, hidroxialquileo o alcoxi y radicales mencionados en relación con los grupos A¹, A², R¹ y R² en los compuestos de la invención, son normalmente alquilos "inferiores", que contienen hasta 7 y especialmente hasta 5 átomos de carbono, siendo la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, ésta proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula (I).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, ésta proporciona una composición farmacéutica que comprende

una cantidad efectiva del compuesto representado por la fórmula (I) junto con un excipiente o recubriente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un posterior aspecto de la presente invención, ésta proporciona un método para el tratamiento de enfermedades alérgicas o asma bronquial que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto representado por la fórmula (I).

Otras características y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto en la siguiente descripción de sus aspectos preferentes de acuerdo con los ejemplos y referencias adjuntas.

Son preferidos los compuestos de la invención donde A^1 representa un grupo C_{1-4} alquileo, alquilenoxi o hidroxialquileo.

Son preferidos los compuestos de la invención donde A^2 representa un enlace sencillo o un grupo C_{1-4} alquileo o C_{2-5} alquilenilo.

Son preferidos los compuestos de la invención donde R^1 representa un grupo C_{1-5} alquilo, C_{2-4} alcóxialquilo, C_{3-5} alcóxi-alcóxialquilo o bencilo sustituido por uno o más átomos de halógeno.

Son especialmente preferidos aquellos compuestos de fórmula (I) en los que A^1 es un grupo metileno, etileno, propileno, etilenoxi, propilenoxi, hidroxibutileno, A^2 un enlace sencillo, un grupo metileno, etileno, butileno lineal o ramificado, W es un enlace sencillo, un grupo fenileno o furanileno, R^1 es un grupo pentilo, etoxietilo, etoxi-etoximetilo, o fluorobencilo y R^3 es un carboxilo o un grupo tetrazol.

Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden ser sales de adición con ácidos o bases.

Ejemplos de sales de adición con ácidos incluyen ácidos minerales como por ejemplo, cloruros, bromuros, yoduros,

133-
130

sulfatos, nitratos, fosfatos, y sales de adición con ácidos orgánicos como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metansulfonato, y p-toluensulfonato.

5 Ejemplos de sales de adición con bases incluyen sales inorgánicas como, por ejemplo sódica, potásica, cálcica y amónica y sales de bases orgánicas como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicos.

10 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de su asimetría o diastereoisómeros. Los isómeros individualmente o mezcla de isómeros son también objeto de la presente invención.

Aunque son preferidos los derivados de indolilpiperidina que se encuentran incluidos en los siguientes compuestos, la presente invención no se limita solamente a estos ejemplos,

- 1.- ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 2.- ácido 2-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico
- 3.- ácido 4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butírico
- 25 4.- ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propiónico
- 5.- ácido 4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 6.- ácido 2-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etoxi]benzoico
- 30 7.- ácido 3-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etoxi]benzoico
- 8.- ácido 3-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 35 9.- ácido 3-(2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]

etoxi}benzoico

10.-ácido 3-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-iletoksi}benzoico

11.-ácido 4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etoxi}benzoico

12.-ácido 4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

13.-ácido 2-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi}benzoico

14.-ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)etoxi}benzoico

15.-ácido 2-(3-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi}benzoico

16.-ácido 2-{3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}benzoico

17.-ácido 2-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi}benzoico

18.-ácido 3-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi}benzoico

19.-ácido 3-{3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}benzoico

20.-ácido 3-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi}benzoico

21.-ácido 4-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi}benzoico

22.-ácido 4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi}benzoico

23.-ácido 3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propiónico

24.-ácido 3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propiónico

25.-ácido 4-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)butírico

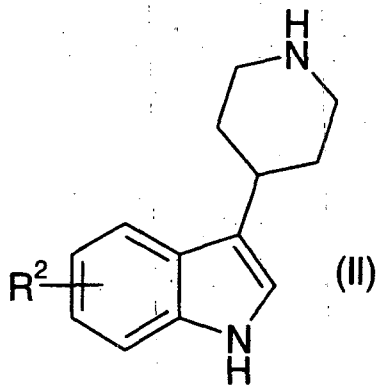
26.-ácido 4-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butírico

131

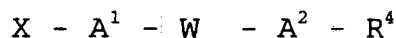
- 27.-ácido 4-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]
butírico
- 28.-ácido 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etil]fenil}propiónico
- 5 29.-ácido 3-(4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil)propiónico
- 30.-ácido 3-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)etil]fenil]propiónico
- 31.-ácido 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etil]fenil}acrílico
- 10 32.-ácido 3-(4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil)acrílico
- 33.-ácido 3-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)etil]fenil]acrílico
- 34.-ácido 2-{4-[1-hidroxi-4-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)butil]fenil}-2-metil propiónico
- 35.-ácido 2-(4-{1-hidroxi-4-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]butil}fenil)-2-metilpropiónico
- 20 36.-ácido 2-[4-(4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}-1-hidroxibutil)fenil]-2-metil propiónico
- 37.-ácido [2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)etoxi]acético
- 25 38.-ácido (2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)etoxi)acético
- 39.-ácido (2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi)acético
- 40.-ácido (2-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)etoxi)acético
- 30 41.-ácido 5-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-ilmetil)furan-2-carboxílico
- 42.-ácido 5-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]furan-2-carboxílico
- 35 43.-ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-

ilmetil}furan-2-carboxílico

Los nuevos compuestos de indolilpiperidina de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden ser preparados según el esquema 1 a partir de los correspondientes derivados de piperidina de fórmula (II)



en donde R^2 es como se ha definido anteriormente, con un reactivo intermedio de fórmula general (III):

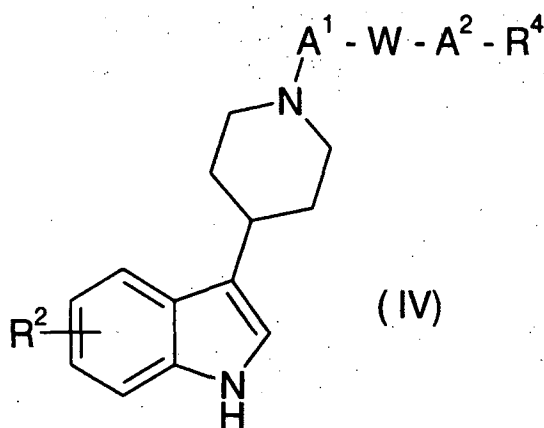


(III)

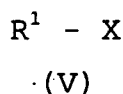
en donde A^1 , A^2 y W son como se han definido anteriormente, R^4 es un grupo nitrilo o un grupo $-COOR^5$ donde R^5 es un grupo C_{1-4} alquilo y X es un grupo "inferior" como un átomo de cloro o bromo, o un grupo metansulfonato, p-toluensulfonato o bencensulfonato.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico inerte como tolueno, dioxano o metilisobutilcetona, a una temperatura entre 80°C y 140°C y

en presencia de una base inorgánica como carbonato o bicarbonato de un metal alcalino. En la reacción se forma el correspondiente producto de alquilación de fórmula (IV):

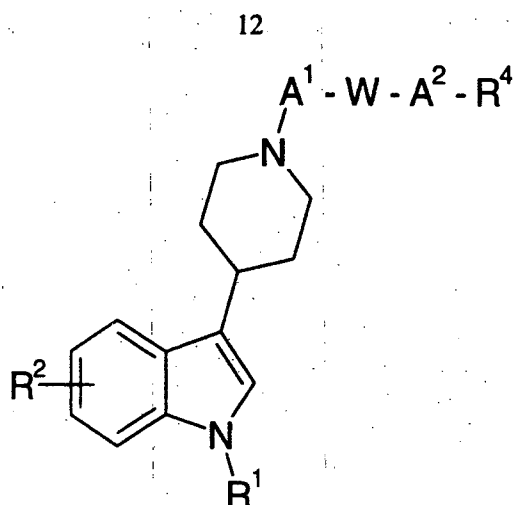


El compuesto IV se alquila en el nitrógeno indólico con un reactivo intermedio de fórmula general V:



en donde X es un grupo inferior como un átomo de cloro o bromo, o un grupo metansulfonato, p-toluensulfonato o bencensulfonato y R^1 es como se ha definido anteriormente.

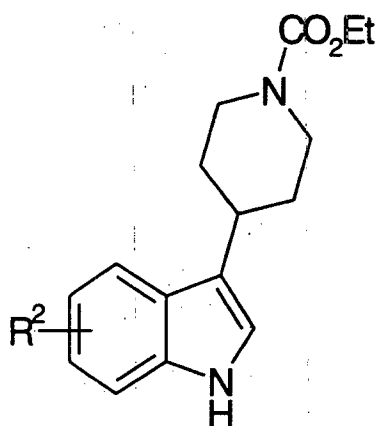
La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico como dimetilformamida, tetrahidrofurano o etiléter, a una temperatura entre 0°C y 80°C en presencia de una base orgánica como hidruro sódico o amida sódica. En la reacción, se forma el correspondiente producto de alquilación de fórmula VI (ver Esquema 1).



(VI)

Alternativamente, la secuencia sintética que lleva al intermedio VI se puede invertir a partir del compuesto de fórmula general (VII)

15

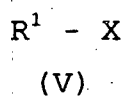


(VII)

donde R² es como se ha definido anteriormente.

El compuesto VII se alquila en el nitrógeno indólico mediante un reactivo intermedio de fórmula general V:

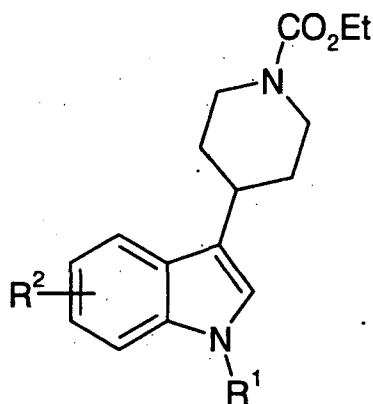
30



en donde X es un grupo "inferior" como un átomo de cloro o

35

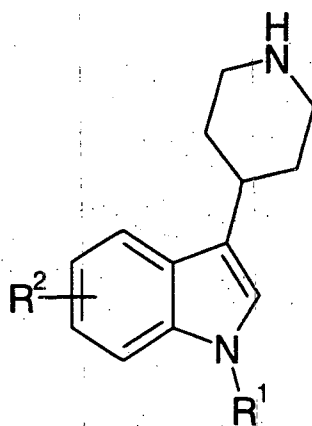
bromo, o un grupo metansulfonato, p-toluensulfonato o bencensulfonato y R^1 es como se ha definido anteriormente. En esta reacción se obtiene el compuesto de fórmula VIII (ver Esquema 1), en donde R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente.



(VIII)

La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico inerte como la dimetilformamida, tetrahidrofurano o etiléter, a una temperatura entre 0°C y 80°C en presencia de una base inorgánica como hidruro sódico o amida sódica.

La subsiguiente desprotección del compuesto VIII (ver Esquema 1), se lleva a cabo en primer lugar calentándolo hasta ebullición en presencia de un exceso de hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente alcohólico como etanol, isopropanol o n-butanol a una temperatura entre 80°C y 180°C y posteriormente se acidifica con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, dando un compuesto de estructura IX (ver Esquema 1), en donde R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente.



(IX)

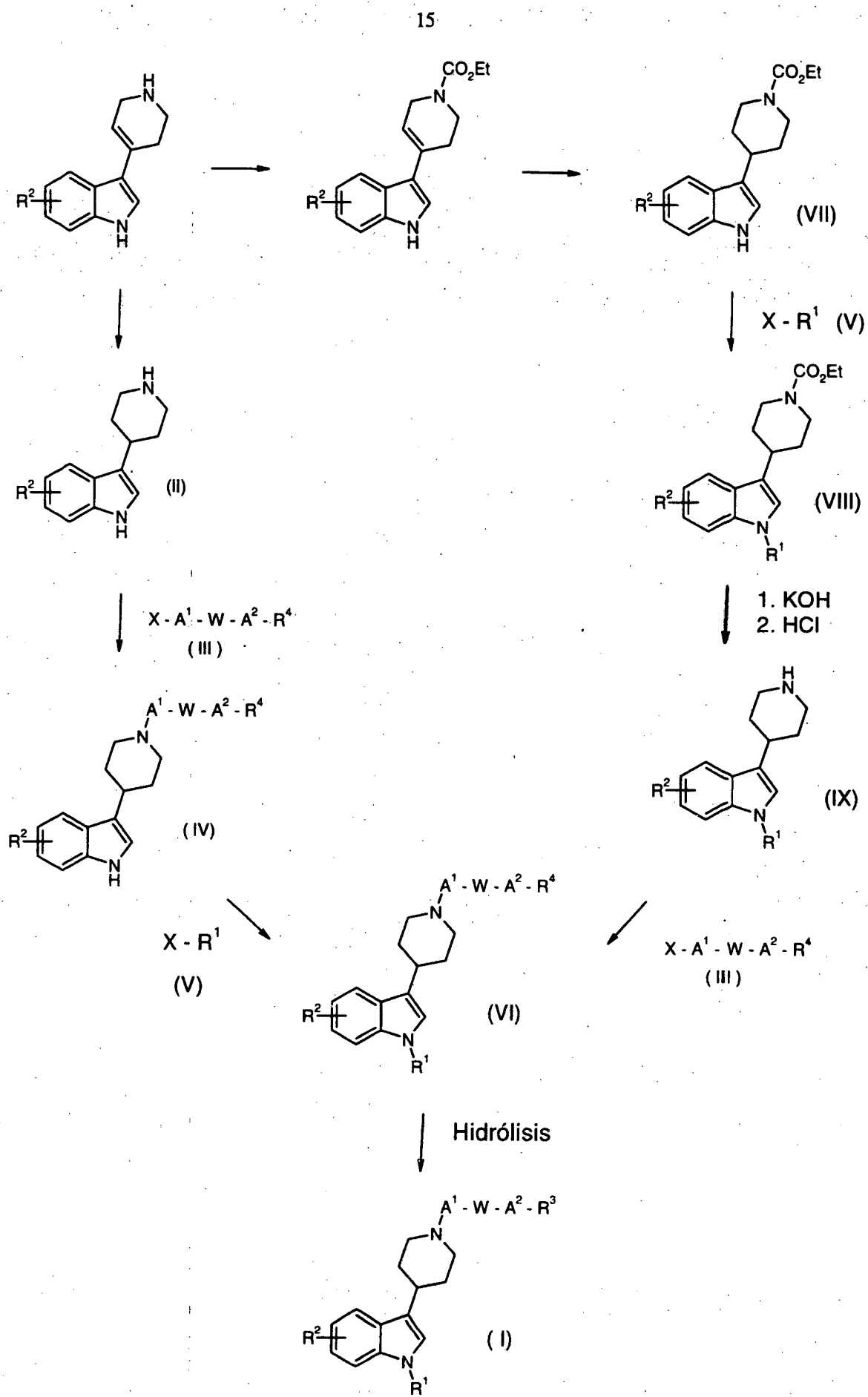
La posterior alquilación del compuesto IX se lleva a cabo con un reactivo intermedio de fórmula general (III)



(III)

en donde A^1 , A^2 y W son como se han definido anteriormente, R^4 es un grupo nitrilo o un grupo $-COOR^5$ donde R^5 es un grupo C_{1-4} alquilo y X es un grupo "inferior" como un átomo de cloro o bromo, o un grupo metansulfonato, p-toluensulfonato o bencensulfonato. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico inerte como tolueno, dioxano o metilisobutilcetona, a una temperatura entre $80^\circ C$ y $140^\circ C$ en presencia de una base inorgánica como un carbonato o bicarbonato de un metal alcalino. En dicha reacción, se forma el correspondiente producto de alquilación de fórmula general IV (ver Esquema 1).

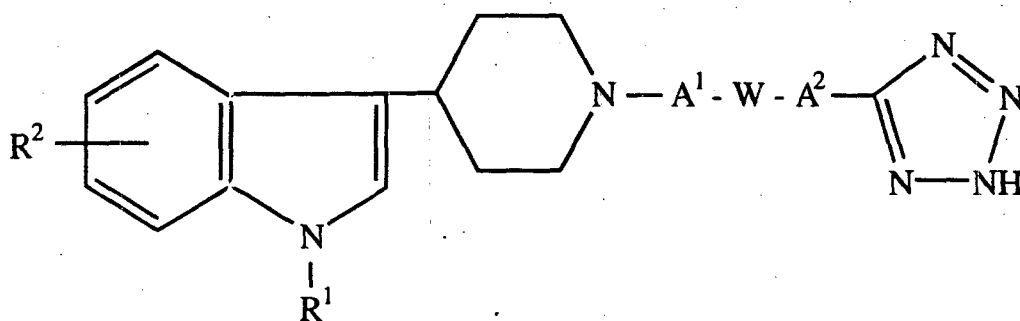
Los compuestos de fórmula general VI donde R^4 representa un ester alquílico se tratan en primer lugar con hidróxido sódico o hidróxido potásico



Esquema 1

y posteriormente con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico dando el correspondiente derivado indólico de fórmula (I). La reacción se realiza preferentemente en un disolvente como metanol, etanol, tetrahidrofurano o en una mezcla de los disolventes mencionados anteriormente calentados hasta su punto de ebullición.

Cuando R^4 es un grupo nitrilo, la reacción para dar el tetrazol se realiza preferentemente en presencia de azida sódica en un disolvente orgánico como N,N-dimetilformamida o N-metil pirrolidona, a una temperatura entre 60°C y 180°C durante 10 a 20 horas, en presencia de un ácido inorgánico como ácido clorhídrico. Se forman los correspondientes compuestos de fórmula general (X):



(X)

en donde A^1 , A^2 , R^1 , R^2 y W son como se han definido anteriormente.

Los productos se purifican por cromatografía o por cristalización, obteniéndose elevados rendimientos entre el 70 % y el 90 %.

En caso de ser necesario para asegurar la finalización de la reacción, se utiliza un exceso de reactivo que es captado posteriormente por un polímero de poliestireno funcionalizado adecuadamente con un grupo isocianato y/o fenilmercaptano.

La separación de los productos de la reacción cuando se ha utilizado un polímero para captar el exceso de reactivo es altamente sencilla, requiriendo sólo una filtración a presión reducida.

5 Los productos de estas reacciones pueden ser purificados cromatográficamente utilizando un adsorbente adecuado, como Varian SCX, o Varian C18.

10 Los derivados de piperidina de fórmula (II) pueden ser preparados a partir de 4-piperidona tal como se describe en la bibliografía (J. Med. Chem. 1992, 35, 4813-4822). El reactivo intermedio de fórmula general (III) puede ser preparado tal como se describe en la bibliografía.

15 Son también objeto de la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de indolilpiperidina de fórmula general (I), o una de sus correspondientes sales farmacológicamente aceptables, en asociación con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Son preferidas aquellas composiciones para ser administradas por
20 vía oral o parenteral.

Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables (los cuales son mezclados con el compuesto o compuestos activos, o sales de los mismos, para formar la composición de esta invención) son bien conocidos "per se" y los excipientes
25 utilizados dependen "inter alia" del método de administración de la composición elegida.

30 Las composiciones de esta invención son preferiblemente adaptadas para la administración oral. En este caso, la composición para la administración oral puede ser en forma de comprimidos, cápsulas o gránulos efervescentes o preparaciones líquidas como elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todas ellas uno o más compuestos de la invención; dichas preparaciones pueden fabricarse por métodos conocidos.

35 Los diluyentes que pueden ser utilizados en las preparaciones de las composiciones incluyen aquellos

diluyentes líquidos o sólidos compatibles con el ingrediente activo, junto con colorantes o saborizantes si se desea.

Los comprimidos o cápsulas pueden convenientemente contener entre 0.2 y 500 mg, preferentemente de 1 a 100 mg, de ingrediente activo o equivalente cantidad de sus sales farmacológicamente aceptables. Los compuestos pueden estar incorporados en gránulos recubiertos, con un apropiado polímero natural o sintético conocido para producir una liberación sostenida característica o incorporado con polímeros en comprimidos para producir las mismas características.

Las composiciones líquidas adaptadas para uso oral pueden ser en forma de solución o suspensión. Las soluciones pueden ser acuosas de una sal de adición de un ácido de los derivados de la indolilpiperidina en asociación con, por ejemplo, sacarosa o sorbitol para formar un jarabe. La suspensión puede comprender una forma insoluble o microencapsulada de un compuesto activo de la invención en asociación con agua u otro medio líquido farmacéuticamente aceptable juntamente con un agente estabilizante de la suspensión o saborizante.

Las composiciones para inyección parenteral pueden ser preparadas a partir de las sales solubles de los derivados de indolilpiperidina, los cuales pueden estar o no liofilizados y que pueden ser disueltos en agua o en un apropiado fluido para inyectables parenterales.

En terapia humana, las dosis de los compuestos de fórmula general (I) depende del efecto deseado y de la duración del tratamiento; las dosis para adultos son generalmente entre 0.2 mg y 500 mg por día y preferentemente entre 1 mg y 100 mg por día. En general, la dosificación será prescrita por el médico teniendo en cuenta la edad y peso corporal del paciente que debe ser tratado.

Acción farmacológica

Los siguientes ejemplos demuestran las excelentes actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención. Los resultados del ensayo de afinidad por el receptor de Histamina- H_1 (1), del ensayo de la permeabilidad capilar cutánea inducida por histamina en la rata como monitorización de la actividad antialérgica (2), del estudio de la afinidad "ex vivo" por el receptor H_1 en ratón como monitorización del grado de penetración en el cerebro (3) y la medición de presión sanguínea y frecuencia cardíaca en ratas conscientes e hipertensas como monitorización de los efectos cardiovasculares(4), fueron obtenidos tal como se describe a continuación.

(1) Ensayo de unión a receptores de Histamina H_1

El ensayo de unión a receptores de histamina H_1 se lleva a cabo en membranas de cerebelo de cobayo tal como fue descrito previamente por Chang et al., 1979. Se incuban suspensiones de la membrana (160 $\mu\text{g/ml}$) a 30 °C con 0.7 nM [^3H]-mepiramina y diferentes concentraciones de los compuestos a valorar en un volumen final de 250 μl . Las reacciones de enlace se detienen por filtración después de 30 minutos de incubación y se mide la reactividad del enlace. La especificidad del enlace se mide en presencia de 10 μM de prometacina. La afinidad por el receptor de cada sustancia evaluada se determina utilizando como mínimo seis diferentes concentraciones y por duplicado. Los valores de CI_{50} son obtenidos por regresión no lineal utilizando un programa SAS en un ordenador DEC AXP.

COMPUESTOS	ENLACE A RECEPTOR H_1 (CI_{50} nM)
CETIRICINA	226
FEXOFENADINA	214
COMPUESTO 1	310
COMPUESTO 2	57
COMPUESTO 3	347
COMPUESTO 4	245
COMPUESTO 5	150
COMPUESTO 14	86

Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención tienen afinidades por los receptores H_1 muy semejantes a la de los compuestos de referencia.

(2) Estudio de la permeabilidad capilar cutánea inducida por histamina en la rata.

Ratas Wistar machos (180-210 g) se tratan oralmente con los compuestos a evaluar o con el vehículo. Posteriormente, las ratas son ligeramente anestesiadas con éter a las 1, 4, 8 y 24 horas. La reacción cutánea es inducida mediante dos inyecciones intradérmicas en el lomo de 50 μ l de histamina (100 μ g/ml), seguidas de una inyección intravenosa de 3 ml/kg de Azul de Evan (5 mg/ml), todas ellas disueltas en suero salino. Dieciséis minutos mas tarde, las ratas son sacrificadas por dislocación cervical y la piel del lomo se diseca. Se mide el diámetro (en milímetros) de la reacción en dos direcciones y se calcula su área. Los resultados se dan en % de inhibición por dosis administrada en cada grupo tratado en comparación con el vehículo.

Los compuestos de la presente invención inhiben potentemente la reacción cutánea inducida por histamina con una buena actividad y duración de acción.

(3) Estudio del enlace ex vivo a receptores H1 en ratones

El ensayo se realiza esencialmente tal como fue descrito por Leysen et al., con las siguientes modificaciones. Ratones Swiss albinos machos (21 ± 2 g), tras una noche de ayuno, son tratados oralmente con diferentes dosis de los compuestos a evaluar (10 ml/kg, p.o.) y se sacrifican 90 minutos más tarde. La totalidad del cerebro es disecado y homogeneizado con 10 ml de tampón fosfato 0.05 M Na^+/K^+ (pH 7.4) sobre hielo. Alícuotas de 1 ml de homogenado son incubadas, por triplicado, con 0.1 ml [^3H]-mepiramina (concentración final 2 nM, 27 Ci/mmol, Amersham) durante 40 minutos a 30°C. El enlace de [^3H]-mepiramina a las membranas es determinado tras inmediata filtración al vacío del homogenado en filtros de fibra de vidrio (Whatman GF/B) seguido de tres lavados rápidos con 5 ml de tampón frío que contiene 10 μM mepiramina no radioactiva.

La radioactividad retenida en el filtro es determinada por espectrometría de escintilación líquida. El enlace no específico es determinado tras el tratamiento de los animales con 30 mg/kg p.o. de maleato de D-clorofeniramina. Los ratones tratados con vehículo (metilcelulosa 0.5% y Tween 0.1%) son utilizados para determinar el enlace total. Los resultados se expresan como % de enlace específico a la dosis administrada de cada compuesto evaluado.

Los compuestos de la presente invención muestran una baja o nula penetración a través de la barrera hematoencefálica.

(4) Medición de la presión sanguínea y frecuencia cardíaca en ratas conscientes, telemétricas y espontáneamente hipertensas

Ratas adultas espontáneamente hipertensas (SHR) son

14
previamente operadas para implantarles un sensor de presión
sanguínea en la aorta abdominal sobre la bifurcación ilíaca.
Después de la recuperación de la anestesia, las ratas son
estabuladas individualmente en jaulas con receptores de
radiofrecuencia. Se administra Amoxicilina (15 mg/kg, i.m.,
tras la operación) para prevenir infecciones. Las ratas se
dejan durante un período de recuperación de al menos 2
semanas tras la implantación del transmisor. La presión
sanguínea y la frecuencia cardíaca son registradas mediante
un sistema Dataquest V (Data Science, St. Paul, MN).

Los animales son estabulados en ciclos de 12:12 horas de
luz:oscuridad durante el período de registro. Después de 18
horas de ayuno con agua "ad libitum", los animales reciben
las drogas oralmente y posteriormente alimentación. Las
constantes hemodinámicas son registradas cada 15 minutos,
comenzando 4 horas antes de la administración de la droga y
continuando 24 horas después. Cada registro dura 10 segundos,
y se calcula el valor medio de todos los valores
hemodinámicos de todos los ciclos durante este período. Todos
los animales recibieron todos los tratamientos, tras un
período de recuperación de siete días entre administraciones
para cada rata, y tras asegurar una completa recuperación de
los valores basales. Los efectos de los tratamientos como
media de la presión arterial sanguínea y frecuencia cardíaca
son determinados con un análisis de la varianza "one way"
(ANOVA). Se considera estadísticamente significativo un valor
de $P < 0.05$.

Los compuestos de la presente invención tienen unos
pequeños o nulos efectos en la presión sanguínea y en la
frecuencia cardíaca a dosis entre 3 y 30 mg/kg.

A partir de los resultados descritos anteriormente una
persona experta en la materia puede fácilmente deducir que
los compuestos de la presente invención tienen unas
excelentes actividades antihistamínicas y antialérgicas.

Los compuestos de la presente invención tienen reducidos

efectos secundarios cardiovasculares y sobre el sistema nervioso central y por tanto son útiles en el tratamiento de varias enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma bronquial, rinitis, conjuntivitis, dermatitis y urticaria.

La presente invención será posteriormente ilustrada por los siguientes Ejemplos. Estos Ejemplos tienen la finalidad de ilustrar la invención y no constituyen motivo de limitación.

Ejemplo 1

Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

A) Ester metílico del ácido 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

A una mezcla de 0.1 g (0.5 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol, 0.08 g (0.6 mmol) de carbonato potásico y 0.04 g (0.2 mmol) de yoduro potásico en 1.5 ml de isobutil metilcetona se añaden 0.22 g (0.5 mmol) del ester metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)benzoico bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. Se enfría hasta temperatura ambiente, se añaden 1.5 ml de diclorometano y 0.08 g (0.1 mmol) de metil isocianato de poliestireno y la mezcla se agita a esta temperatura durante 3 horas. Posteriormente se filtra, y la solución resultante se añade directamente a una columna de intercambio catiónico (Varian SCX, 500 mg). La columna se lava con 5 ml de metanol y el producto se eluye con 5 ml de metanol/hidróxido amónico 20:1, obteniéndose, después de eliminar el disolvente a presión reducida, 0.113 g (rendimiento 60%) del ester metílico del ácido 2-(2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi)benzoico en forma de un aceite amarillo.

B) Ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

A una solución de 0.06 g (0.15 mmol) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}

benzoico en 1 ml de DMF anhidra, preparado según el procedimiento descrito en A, se añaden 0.02 g (0.42 mmol) de una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral bajo atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añaden 0.026 ml (0.21 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo y se continúa la agitación durante 18 horas más. Seguidamente, se adicionan 0.09 g (0.12 mmol) de 3-(3-mercaptofenil)propanamidometilpoliestireno en 1 ml de DMF y la mezcla se agita toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añaden 0.1 ml de HCl 2N y se filtra el crudo obtenido. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna en fase reversa (Varian C18, 500 mg), obteniéndose 0.059 g (rendimiento 84%) del ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico.

EM= 472

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ =2.04-2.06 (m, 4H), 2.45-2.46 (m, 2H), 2.90-2.91 (m, 3H), 3.18-3.22 (d, 2H), 4.20-5.00 (brm, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.94-7.23 (m, 10H), 7.42-7.47 (t, 1H), 7.59-7.61 (d, 2H), 7.89-7.92 (d, 2H).

Ejemplo 2

Preparación del ácido 2-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 0.1 g (0.5 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.22 g (0.5 mmol) del ester metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)benzoico. 0.06 g (0.15 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.21 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0.052 g (rendimiento 83%) del ácido 2-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico.

EM= 434

RMN (CDCl₃) δ = 0.86-0.90 (t, 3H), 1.25-1.36 (m, 6H),

1.74-1.84 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 4H), 2.55-2.70 (m, 2H),
2.94-3.12 (m, 5H), 3.24-3.28 (d, 2H), 3.99-4.06 (t, 2H),
4.44-4.50 (m, 2H), 4.70-5.20 (bs, 1H), 6.89-7.31 (m, 5H),
7.38-7.43 (t, 1H), 7.55-7.58 (d, 1H), 7.84-7.86 (d, 1H).

Ejemplo 3

Preparación del ácido 4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butírico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.1 g (0.5 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.22 g (0.5 mmol) del ester etílico del ácido 4-clorobutírico. 0.07 g (0.22 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml (0.31 mmol) de bromoetiletiléter, obteniéndose 0.061 g (rendimiento 77%) del ácido 4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butírico.

EM= 358

RMN (CDCl_3) δ = 1.13-1.18 (t, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 4H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.84-2.86 (d, 2H), 2.95-3.00 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 4H), 3.70-3.74 (t, 2H), 4.22-4.26 (t, 2H), 5.00 (bs, 1H), 6.97-7.24 (m, 3H), 7.34-7.37 (d, 1H), 7.57-7.59 (d, 1H).

Ejemplo 4

Preparación del ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propiónico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.1 g (0.5 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.22 g (0.5 mmol) del ester etílico del ácido 3-cloropropiónico. 0.06 g (0.20 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.35 mmol) de bromoetiletiléter, obteniéndose 0.051 g (rendimiento 76%) del ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propiónico.

EM= 344

RMN (CDCl_3) δ = 1.13-1.18 (t, 3H), 1.99-2.10 (m, 2H),
 2.19-2.23 (m, 2H), 2.62-2.63 (m, 4H), 2.97-2.99 (m, 3H),
 3.37-3.48 (m, 4H), 3.71-3.75 (t, 2H), 4.23-4.26 (t, 2H), 4.50
 (bs, 1H), 6.97-7.27 (m, 3H), 7.34-7.36 (d, 1H), 7.57-7.59 (d,
 1H).

Ejemplo 5

Preparación del ácido 4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en
 el Ejemplo 1 utilizando 0.1 g (0.5 mmol) de
 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.26 g (0.5 mmol) del ester
 terbutílico del ácido 4-(2-cloroetoxi)benzoico. 0.05 g (0.11
 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.02 ml
 (0.15 mmol) de bromoetiletiléter, obteniéndose 0.06 g
 (rendimiento 100%) del ácido 4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-
 1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico.

EM= 436

RMN (CDCl_3) δ = 1.11-1.16 (t, 3H), 2.27-2.45 (m, 4H),
 2.96-3.10 (m, 4H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 6H),
 4.10-4.25 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 2H), 6.84-7.85 (m, 9H).

Ejemplo 6

Preparación del ácido 2-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi]benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en
 el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de
 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.17 g (1.1 mmol) del ester
 metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)benzoico. 0.07 g (0.21
 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml
 (0.31 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose
 0.064 g (rendimiento 65%) del ácido 2-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi]benzoico.

EM= 466

143
140

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.00-2.46 (m, 4H), 2.50-2.89 (m, 2H), 2.92-3.20 (m, 3H), 3.24-3.35 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.78-3.82 (t, 2H), 4.24-4.29 (t, 2H), 4.44-4.48 (t, 2H), 4.60-5.20 (bs, 1H), 6.98-7.59 (m, 8H), 7.90-7.93 (dd, 1H).

Ejemplo 7

Preparación del ácido 3-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il})piperidin-1-il]etoxi]benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.17 g (1.1 mmol) del ester metílico del ácido 3-(2-cloroetoxi)benzoico. 0.06 g (0.19 mmol) de crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml (0.31 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose 0.053 g (rendimiento 60%) del ácido 3-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il})piperidin-1-il]etoxi]benzoico.

EM= 466

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.21-2.39 (m, 4H), 2.84-3.07 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.35-3.53 (m, 5H), 3.75-3.79 (m, 4H), 4.23-4.27 (t, 2H), 4.50-4.53 (m, 2H), 6.99-7.35 (m, 5H), 7.59-7.68 (m, 4H).

Ejemplo 8

Preparación del ácido 3-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.17 g (1.1 mmol) del ester metílico del ácido 3-(2-cloroetoxi)benzoico. 0.06 g (0.19 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.28 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo, obteniéndose 0.047 g (rendimiento 52%) del ácido 3-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico.

EM= 472

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.10-2.45 (m, 4H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 3H), 3.53-3.57 (m, 2H), 4.38-4.41 (t, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.94-7.38 (m, 9H), 7.61-7.69 (m, 4H).

Ejemplo 9

Preparación del ácido 3-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.17 g (1.1 mmol) del ester metílico del ácido 3-(2-cloroetoxi)benzoico. 0.06 g (0.19 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.035 ml (0.28 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0.037 g (rendimiento 45%) del ácido 3-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico.

EM= 434

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.86-0.90 (t, 3H), 1.30-1.41 (m, 4H), 1.60-1.85 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.19-3.22 (t, 2H), 3.44-3.47 (d, 2H), 4.05-4.09 (t, 2H), 4.34-4.37 (m, 4H), 6.94-7.67 (m, 9H).

Ejemplo 10

Preparación del ácido 3-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-iletexi}benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.17 g (1.1 mmol) del ester metílico del ácido 3-(2-cloroetoxi)benzoico. 0.06 g (0.19 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.028 ml (0.28 mmol) de bromoetiletiléter, obteniéndose 0.032 g (rendimiento 38%) del ácido 3-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il-etoxi}benzoico.

EM= 436

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.02-1.14 (t, 3H), 2.10-2.30 (m, 4H),

2.75-2.90 (m, 2H), 2.95-3.15 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H),
3.40-3.45 (q, 2H), 3.69-3.73 (m, 4), 4.21-4.24 (t, 2H), 4.40-
4.55 (m, 2H), 6.99-7.71 (m, 9H).

Ejemplo 11

Preparación del ácido 4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il})piperidin-1-il]etoxi]benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.18 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 4-(2-cloroetoxi)benzoico. 0.06 g (0.19 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml (0.28 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose 0.024 g (rendimiento 28%) del ácido 4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il})piperidin-1-il]etoxi]benzoico.

EM= 466

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.80-2.00 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.80-2.99 (m, 3H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.47-3.54 (m, 4H), 3.77-3.82 (t, 2H), 4.24-4.30 (m, 4H), 6.94-7.65 (m, 9H); 8.00-8.02 (d, 2H).

Ejemplo 12

Preparación del ácido 4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.18 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 4-(2-cloroetoxi)benzoico. 0.06 g (0.19 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.28 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0.028 g (rendimiento 34%) del ácido 4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico.

EM= 435

RMN (300 MHz, DMSO) δ = 0.81-0.91 (m, 3H), 1.20-1.38 (m, 4H),

1.65-1.74 (m, 4H), 1.91-1.94 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 1H),
2.18-2.25 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.98-3.07 (m, 2H),
4.03-4.17 (m, 4H), 6.93-7.15 (m, 5H), 7.38-7.43 (m, 1H),
7.54-7.56 (d, 1H), 7.83-7.86 (m, 2H).

Ejemplo 13

Preparación del ácido 2-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de
3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.25 g (1.1 mmol) del ester
metílico del ácido 2-(2-cloropropoxi)benzoico. 0.082 g (0.21
mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml
(0.31 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose
0.056 g (rendimiento 56%) del ácido 2-[3-(4-{1-[2-
(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)
propoxi]benzoico.

EM= 480

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.20-2.28 (m, 6H), 2.75-2.92 (m, 2H),
3.00-3.10 (m, 1H), 3.19-3.24 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.45-3.54
(m, 4H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.74-3.78 (t, 2H), 4.19-4.25 (m,
4H), 5.20-5.60 (bs, 1H), 6.94-7.38 (m, 7H), 7.54-7.57 (d,
1H), 7.97-8.00 (dd, 1H).

Ejemplo 14

Preparación del ácido 2-(3-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de
3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.25 g (1.1 mmol) del ester
metílico del ácido 2-(2-cloropropoxi)benzoico. 0.082 g (0.21
mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml
(0.31 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo, obteniéndose 0.062
g (rendimiento 61%) del ácido 2-(3-{4-[1-(4-fluorobencil)-
1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico.

EM= 486

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.20-2.40 (m, 6H), 2.95-3.10 (m, 2H),
3.15-3.22 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 3H), 3.76-3.80 (d, 2H),
4.19-4.23 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 6.93-7.36 (m, 10H), 7.59-
7.61 (d, 1H), 7.85-7.88 (dd, 1H).

Ejemplo 15

Preparación del ácido 2-(3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il) piperidin-1-il]propoxi)benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.25 g (1.1 mmol) del ester metílico del ácido 2-(2-cloropropoxi)benzoico. 0.087 g (0.22 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml (0.33 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0.057 g (rendimiento 57%) del ácido 2-(3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il) piperidin-1-il]propoxi)benzoico.

EM= 448

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.84-0.89 (t, 3H), 1.27-1.34 (m, 4H),
1.71-2.10 (m, 8H), 2.80-3.32 (m, 7H), 3.80-4.10 (m, 4H),
6.70-7.95 (m, 9H).

Ejemplo 16

Preparación del ácido 2-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.25 g (1.1 mmol) del ester metílico del ácido 2-(2-cloropropoxi)benzoico. 0.087 g (0.22 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.33 mmol) de 2-bromoetiletiléter, obteniéndose 0.078 g (rendimiento 78%) del ácido 2-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico.

EM= 450

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.11-1.16 (t, 3H), 2.23-2.34 (m, 8H),

2.90-2.98 (t, 2H), 3.00-3.18 (m, 1H), 3.29-3.33 (t, 2H),
3.69-3.79 (m, 4H), 4.19-4.27 (m, 4H), 6.94-6.97 (d, 1H),
7.07-7.37 (m, 5H), 7.55-7.57 (d, 1H), 7.93-7.96 (dd, 1H).

5 Ejemplo 17

Preparación del ácido 3-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il})piperidin-1-il]propoxi]benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de
10 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.25 g (1.1 mmol) del ester metílico del ácido 3-(2-cloropropoxi)benzoico. 0.080 g (0.20 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml (0.30 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose 0.065 g (rendimiento 68%) del ácido 3-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il})piperidin-1-il]propoxi]benzoico.

EM= 480

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.10-2.60 (m, 6H), 2.50-2.65 (m, 2H),
2.92-3.10 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.38-3.53 (m, 6H), 3.77-3.80
20 (t, 2H), 4.11-4.15 (t, 2H), 4.25-4.29 (t, 2H), 6.99-7.56 (m, 7H), 7.61-7.63 (d, 1H).

Ejemplo 18

25 Preparación del ácido 3-{3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de
3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.25 g (1.1 mmol) del ester metílico del ácido 3-(2-cloropropoxi)benzoico. 0.08 g (0.20
30 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml (0.30 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0.042 g (rendimiento 48%) del ácido 3-{3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}benzoico.

EM= 448

35 RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.85-0.94 (m, 3H), 1.26-1.39 (m, 4H),

1.69-1.85 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 6H), 2.58-2.66 (m, 2H),
2.98-3.03 (m, 3H), 3.49-3.53 (m, 2H), 4.03-4.08 (t, 2H),
4.10-4.14 (t, 2H), 6.93-7.56 (m, 8H), 7.60-7.63 (d, 1H).

Ejemplo 19

Preparación del ácido 3-(3-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)propoxi)benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.25 g (1.1 mmol) del ester metílico del ácido 3-(2-cloropropoxi)benzoico. 0.08 g (0.20 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.30 mmol) de bromoetiletiléter, obteniéndose 0.055 g (rendimiento 61%) del ácido 3-(3-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)propoxi)benzoico.

EM= 450

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.10-1.15 (t, 3H), 2.17-2.22 (m, 6H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.03-3.08 (m, 3H), 3.41-3.46 (t, 2H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.71-3.74 (t, 2H), 4.12-4.16 (t, 2H), 4.22-4.26 (t, 2H), 6.96-7.55 (m, 8H), 7.61-7.63 (d, 1H).

Ejemplo 20

Preparación del ácido 4-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.25 g (1.1 mmol) del ester metílico del ácido 4-(2-cloropropoxi)benzoico. 0.08 g (0.20 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml (0.30 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose 0.033 g (rendimiento 36%) del ácido 4-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]benzoico.

EM= 480

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.14-2.19 (m, 6H), 2.40-2.55 (m, 2H),

2.95-2.99 (m, 3H), 3.29-3.57 (m, 6H), 3.73-3.77 (t, 2H), 4.15-4.18 (t, 2H), 4.21-4.25 (t, 2H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.02-7.07 (t, 1H), 7.14-7.20 (t, 1H), 7.26-7.64 (m, 4H).

Ejemplo 21

Preparación del ácido 4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.25 g (1.1 mmol) del ester metílico del ácido 4-(2-cloropropoxi)benzoico. 0.08 g (0.20 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.30 mmol) de bromoetiletiléter, obteniéndose 0.029 g (rendimiento 33%) del ácido 4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico.

EM= 450

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.07-1.12 (t, 3H), 2.11-2.17 (m, 6H), 2.43-2.96 (m, 5H), 3.35-3.42 (q, 2H), 3.50-3.54 (m, 2H), 3.66-3.70 (t, 2H), 4.16-4.22 (m, 4H), 6.71-6.74 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.02-7.07 (t, 1H), 7.14-7.20 (t, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 3H).

Ejemplo 22

Preparación del ácido 3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propiónico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.15 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 3-cloropropiónico. 0.08 g (0.25 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.05 ml (0.38 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose 0.078 g (rendimiento 84%) del ácido 3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propiónico.

EM= 374

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.01-2.10 (m, 2H), 2.24-2.28 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 4H), 2.57-2.61 (t, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.04-3.08 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.50-3.81 (m, 4H), 3.79-3.81 (t, 2H), 4.28-4.32 (t, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.09-7.14 (t, 1H), 7.20-7.25 (t, 1H), 7.36-7.39 (d, 1H), 7.56-7.59 (d, 1H).

Ejemplo 23

Preparación del ácido 3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propiónico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.15 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 3-cloropropiónico. 0.04 g (0.14 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.21 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0.022 g (rendimiento 47%) del ácido 3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propiónico.

EM= 342

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.87-0.94 (m, 3H), 1.21-1.40 (m, 6H), 1.75-1.84 (m, 3H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.99-3.02 (d, 2H), 3.43-3.53 (m, 4H), 4.03-4.08 (t, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.07-7.34 (m, 3H), 7.57-7.59 (d, 1H).

Ejemplo 24

Preparación del ácido 4-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)butírico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.17 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 4-clorobutírico. 0.07 g (0.22 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml (0.33 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose 0.068 g (rendimiento 79%) del ácido 4-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)butírico.

EM= 389

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.90-1.99 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 4H), 2.60-2.79 (m, 6H), 2.89-3.04 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.48-3.57 (m, 4H), 3.78-3.82 (t, 2H), 4.26-4.30 (t, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.08-7.10 (t, 1H), 7.19-7.24 (t, 1H), 7.35-7.38 (d, 1H), 7.55-7.58 (d, 1H).

Ejemplo 25

Preparación del ácido 4-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butírico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.17 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 4-clorobutírico. 0.07 g (0.22 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml (0.33 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo, obteniéndose 0.074 g (rendimiento 85%) del ácido 4-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butírico.

EM= 394

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.80-1.95 (m, 2H), 2.00-2.14 (m, 4H), 2.48-2.60 (m, 4H), 2.74-2.78 (t, 2H), 2.94-3.00 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.90-7.27 (m, 9H), 7.59-7.62 (m, 2H).

Ejemplo 26

Preparación del ácido 4-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]butírico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.17 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 4-clorobutírico. 0.06 g (0.20 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml (0.33 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0.054 g (rendimiento 76%) del ácido 4-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]butírico.

EM=356

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.87-0.92 (t, 3H), 1.27-1.36 (m, 4H), 1.77-1.92 (m, 4H), 2.04-2.17 (m, 4H), 2.55-2.66 (m, 4H), 2.81-2.84 (t, 2H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 2H), 4.03-4.08 (t, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.07-7.09 (t, 1H), 7.19-7.34 (m, 2H), 7.57-7.60 (d, 1H).

Ejemplo 27**Preparación del ácido 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}]piperidin-1-il)etil]fenil}propiónico**

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.31 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 3-[4-(2-bromoetil)fenil]propiónico. 0.08 g (0.20 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml (0.33 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose 0.066 g (rendimiento 72%) del ácido 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}]piperidin-1-il)etil]fenil}propiónico.

EM=478

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.00-2.22 (m, 4H), 2.61-2.74 (m, 6H), 2.88-3.10 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 6H), 3.79-3.83 (t, 2H), 4.27-4.31 (t, 2H), 6.93-7.40 (m, 8H), 7.58-7.61 (d, 1H).

Ejemplo 28**Preparación del ácido 3-(4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)]piperidin-1-il}etil)fenil}propiónico**

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.31 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 3-[4-(2-bromoetil)fenil]propiónico. 0.08 g (0.20 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.33 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0.031 g (rendimiento 36%) del ácido 3-(4-{2-[4-(1-pentil

-1H-indol-3-il)piperidin-1-il}etil}fenil}propiónico.

EM= 446

Ejemplo 29

Preparación del ácido 3-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etil}fenil]propiónico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.31 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 3-[4-(2-bromoetil)fenil]propiónico. 0.08 g (0.20 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.33 mmol) de bromoetiletiléter, obteniéndose 0.054 g (rendimiento 64%) del ácido 3-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etil}fenil]propiónico.

EM= 448

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.13-1.18 (t, 3H), 2.00-2.15 (m, 4H), 2.51-2.98 (m, 11H), 3.40-3.54 (m, 4H), 3.70-3.74 (t, 2H), 4.22-4.26 (t, 2H), 6.87-7.26 (m, 7H), 7.33-7.36 (d, 1H), 7.57-7.60 (dd, 1H).

Ejemplo 30

Preparación del ácido 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etil}fenil}acrílico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.2 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 3-[4-(2-bromoetil)fenil]acrílico. 0.04 g (0.10 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.02 ml (0.15 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose 0.020 g (rendimiento 41%) del ácido 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etil}fenil}acrílico.

EM= 476

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.10-2.22 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 2H),

2.98-3.09 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.47-3.62 (m, 6H), 3.76-3.80 (t, 2H), 4.24-4.28 (t, 2H), 6.31-6.37 (d, 1H), 6.99-7.62 (m, 10H).

Ejemplo 31

Preparación del ácido 3-(4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil)acrílico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.2 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 3-[4-(2-bromoetil)fenil]acrílico. 0.03 g (0.08 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.02 ml (0.15 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0.013 g (rendimiento 36%) del ácido 3-(4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil)acrílico.

EM= 444

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.85-0.94 (m, 3H), 1.22-2.20 (m, 12H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 3H), 3.45-3.49 (m, 2H), 4.01-4.06 (t, 2H), 6.22-6.27 (d, 1H), 6.89-7.62 (m, 10H).

Ejemplo 32

Preparación del ácido 3-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etil)fenil]acrílico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.2 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido 3-[4-(2-bromoetil)fenil]acrílico. 0.03 g (0.08 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.02 ml (0.15 mmol) de bromoetiletiléter, obteniéndose 0.018 g (rendimiento 51%) del ácido 3-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etil)fenil]acrílico.

EM= 446

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.11-1.53 (t, 3H), 2.00-2.20 (m, 4H),

2.40-2.60 (m, 2H), 2.80-3.20 (m, 5H), 3.38-3.54 (m, 4H),
3.68-3.72 (t, 2H), 4.20-4.24 (t, 2H), 6.26-6.31 (d, 1H),
6.96-7.44 (m, 9H), 7.50-7.62 (d, 1H).

Ejemplo 33

**Preparación del ácido 2-{4-[1-hidroxi-4-(4-{1-[2-(2-metoxi
etoxi)etil]-1H-indol-3-il}]piperidin-1-il)butil]
fenil}-2-metilpropiónico**

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de
3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.31 g (1.1 mmol) del ester
metílico del ácido 2-[4-(4-cloro-1-hidroxibutil)fenil]
-2-metilpropiónico. 0.04 g (0.1 mmol) del crudo obtenidos en
el paso A se alquilan con 0.02 ml (0.15 mmol) de
1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose 0.027 g
(rendimiento 49%) ácido 2-{4-[1-hidroxi-4-(4-{1-[2-
(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}]piperidin
-1-il)butil]fenil}-2-metilpropiónico.

EM= 536

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.58 (s, 6H), 1.70-1.95 (m, 2H),
2.20-2.61 (m, 8H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.90-3.07 (m, 2H), 3.36
(s, 3H), 3.40-3.56 (m, 4H), 3.78-3.82 (t, 2H), 4.27-4.30 (t,
2H), 4.55-4.62 (m, 1H), 7.01-7.41 (m, 8H), 7.61-7.63 (d, 1H).

Ejemplo 34

**Preparación del ácido 2-(4-{1-hidroxi-4-[4-(1-pentil-1H
-indol-3-il)]piperidin-1-il]butil}fenil)-2-metilpropiónico**

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de
3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.31 g (1.1 mmol) del ester
metílico del ácido 2-[4-(4-cloro-1-hidroxibutil)fenil]
-2-metilpropiónico. 0.05 g (0.1 mmol) del crudo obtenido en
el paso A se alquilan con 0.02 ml (0.15 mmol) de yoduro de
pentilo, obteniéndose 0.022 g (rendimiento 41%) del ácido
2-(4-{1-hidroxi-4-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)]

piperidin-1-il]butil}fenil)-2-metilpropiónico.

EM= 504

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.86-0.92 (t, 3H), 1.27-1.36 (m, 4H), 1.57 (s, 6H), 2.05-2.60 (m, 9H), 2.89-3.10 (m, 7H), 3.55-3.80 (m, 2H), 4.00-4.06 (t, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 6.97-7.32 (m, 8H), 7.59-7.61 (d, 1H).

Ejemplo 35

Preparación del ácido 2-[4-(4-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)-1-hidroxibutil)fenil]-2-metilpropiónico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.31 g (1.1 mmol) del ester metílico del ácido 2-[4-(4-cloro-1-hidroxibutil)fenil]-2-metilpropiónico. 0.05 g (0.1 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.02 ml (0.15 mmol) de bromoetiletiléter, obteniéndose 0.046 g (rendimiento 91%) del ácido 2-[4-(4-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)-1-hidroxibutil)fenil]-2-metilpropiónico.

EM= 506

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.12-1.17 (t, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.77-2.42 (m, 8H), 2.82-3.09 (m, 5H), 3.41-3.61 (m, 6H), 3.65-3.72 (t, 2H), 4.21-4.25 (t, 2H), 4.67-4.71 (m, 1H), 7.00-7.37 (m, 8H), 7.59-7.62 (d, 1H).

Ejemplo 36

Preparación del ácido [2-(4-(1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)etoxi]acético

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.18 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido (2-cloroetoxi)acético. 0.06 g (0.18 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.27 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose 0.056

g (rendimiento 77%) del ácido [2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)acético.

EM= 404

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.05-2.40 (m, 4H), 2.89-3.05 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 4H), 3.67-3.81 (m, 4H), 3.87-3.91 (t, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.24-4.28 (t, 2H), 7.02-7.27 (m, 3H), 7.35-7.37 (d, 1H), 7.56-7.58 (d, 1H).

Ejemplo 37

Preparación del ácido (2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)acético

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.18 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido (2-cloroetoxi)acético. 0.06 g (0.18 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.27 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo, obteniéndose 0.059 g (rendimiento 80%) del ácido (2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)acético.

EM= 410

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.25-2.40 (m, 4H), 2.96-3.10 (m, 5H), 3.58-3.63 (m, 2H), 3.87-3.91 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.97-7.28 (m, 8H), 7.57-7.60 (d, 1H).

Ejemplo 38

Preparación del ácido (2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi)acético

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.18 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido (2-cloroetoxi)acético. 0.06 g (0.18 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.27 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0.047 g (rendimiento 74%) del ácido (2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi)acético.

EM= 372

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.87-0.91 (t, 3H), 1.28-1.36 (m, 4H),
1.79-1.84 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 4H), 2.89-2.96 (m, 2H),
3.04-3.07 (m, 3H), 3.55-3.59 (d, 2H), 3.88-3.92 (t, 2H),
5 4.02-4.07 (t, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.40-4.80 (bs, 1H), 6.97-
7.34 (m, 4H), 7.56-7.58 (d, 1H).

Ejemplo 39

Preparación del ácido (2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il] 10 piperidin-1-il}etoxi)acético

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-
1H-indol y 0.18 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido
(2-cloroetoxi)acético. 0.06 g (0.18 mmol) del crudo obtenido
15 en el paso A se alquilan con 0.03 ml (0.27 mmol) de
bromoetiletiléter, obteniéndose 0.049 g (rendimiento 76%) del
ácido (2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}
etoxi)acético.

EM= 374

20 RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.13-1.18 (t, 3H), 2.20-2.40 (4H),
2.80-3.08 (m, 5H), 3.43-3.57 (m, 4H), 3.72-3.76 (t, 2H),
3.87-3.91 (t, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.23-4.27 (t, 2H), 7.06-7.28
(m, 3H), 7.36-7.39 (d, 1H), 7.55-7.58 (d, 1H).

Ejemplo 40

Preparación del ácido 5-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil] 25 -1H-indol-3-il}piperidin-1-ilmetil)furan-2-carboxílico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-
1H-indol y 0.19 g (1.1 mmol) del ester etílico del ácido
30 5-bromometilfuran-2-carboxílico. 0.08 g (0.22 mmol) del crudo
obtenido en el paso A se alquilan con 0.04 ml (0.33 mmol) de
1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose 0.034 g
(rendimiento 36%) del ácido 5-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]
35 -1H-indol-3-il}piperidin-1-il-metil)furan-2-carboxílico.

EM= 426

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.05-2.90 (m, 9H), 3.32 (s, 3H), 3.39-3.48 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 2H), 4.00-4.25 (m, 4H), 6.35-6.40 (m, 1H), 6.92-7.33 (m, 5H), 7.53-7.56 (d, 1H).

5 **Ejemplo 41**

Preparación del ácido 5-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il) piperidin-1-ilmetil]furan-2-carboxílico

10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.19 g (1.1 mmol) del ester
etílico del ácido 5-bromometilfuran-2-carboxílico. 0.08 g
(0.22 mmol) del crudo obtenido en el paso A se alquilan con
0.04 ml (0.33 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0.064
15 g (rendimiento 70%) del ácido 5-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il) piperidin-1-ilmetil]furan-2-carboxílico.

EM= 394

20 RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.79-0.84 (t, 3H), 1.20-2.29 (m, 12H), 2.50-2.70 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.36-3.49 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 2H), 5.80-6.00 (m, 1H), 6.70-7.23 (m, 5H), 7.50-7.53 (d, 1H).

Ejemplo 42

25 **Preparación del ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-ilmetil}furan-2-carboxílico**

30 Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 0.2 g (1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol y 0.19 g (1.1 mmol) del ester
etílico del ácido 5-bromometilfuran-2-carboxílico. 0.08 g
(0.22 mmol) del crudo obtenido en el paso A son alquilados
con 0.04 ml (0.33 mmol) de bromoetiletiléter, obteniéndose
0.069 g (rendimiento 75%) del ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-
1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}furan-2-carboxílico.

EM= 396

35 RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.05-2.00 (t, 3H), 1.80-3.10 (m, 9H),

3.32-3.34 (d, 2H), 3.50-3.80 (m, 4H), 4.00-4.20 (m, 2H),
6.00-6.20 (m, 1H), 6.81-7.20 (m, 5H), 7.50-7.53 (d, 1H).

Ejemplo 43

Preparación del ácido 4-(2-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)etoxi)benzoico

A) Preparación del ester tert-butílico del ácido 4-(2-cloroetoxi)benzoico

A una suspensión de 0.68 g (17 mmol) de NaH al 60% en 30 ml de DMF anhidra se añade una solución de 2 g (13.2 mmol) del ester metílico del ácido 4-hidroxibenzoico en 30 ml de DMF anhidra a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos, se añaden 2.2 ml (17 mmol) de bromuro de bencilo y se continúa la agitación durante dos horas más. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae la fase orgánica con acetato de etilo. Se seca sobre MgSO₄ y tras filtración y extracción del disolvente a presión reducida, el crudo se purifica por cromatografía en columna con sílica gel, obteniéndose 3.18 g (rendimiento 99%) del ester metílico del ácido 4-benciloxibenzoico.

A una solución de 3.0 g (12.5 mmol) del ester metílico del ácido 4-benciloxibenzoico en 50 ml de THF se añaden 16 ml de una solución acuosa de LiOH 2N y la mezcla se mantiene a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 6N y se extrae con acetato de etilo, obteniéndose, después de filtrar y extraer el disolvente a presión reducida, 2.8 g (rendimiento 93%) del ácido 4-benciloxibenzoico.

A una solución de 0.96 g (4.2 mmol) del ácido 4-benciloxibenzoico en benceno mantenida a reflujo, se añaden 3.45 g (17 mmol) de di-tert-butoximetildimetilamino lentamente durante 20 minutos y la mezcla se calienta a reflujo durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre una solución

acuosa saturada de NaHCO_3 y la capa orgánica se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con MgSO_4 y tras filtración y eliminación del disolvente a presión reducida, el crudo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose 1.2 g del ester tert-butílico del ácido 4-benciloxibenzoico.

A una solución de 1.2 g (4.3 mmol) del ester tert-butílico del ácido 4-benciloxibenzoico en 45 ml de etanol se añaden 0.36 g de paladio en carbón activado al 10 % y la mezcla se somete a hidrogenación a 20 psi durante 3 horas. Tras filtración sobre celite y eliminación del disolvente a presión reducida, se obtienen 0.79 g (rendimiento 95%) del ester tert-butílico del ácido 4-hidroxibenzoico.

Una mezcla conteniendo 0.79 g (4.1 mmol) del ester tert-butílico del ácido 4-hidroxibenzoico, 1.13 g (8.14 mmol) de K_2CO_3 y 1.6 ml (16.3 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano en 10 ml de isobutilmetilcetona se hierve a reflujo durante 5 horas. Tras filtración, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.98 g (rendimiento 94%) del ester tert-butílico del ácido 4-(2-cloroetoxi)benzoico.

B) Ácido 4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

El ácido 4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico se prepara de acuerdo con el procedimiento general, partiendo de 0.1 g (0.5 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-indol, 0.26 g (0.5 mmol) del ester tert-butílico del ácido 4-(2-cloroetoxi)benzoico y 0.08 g (0.6 mmol) de carbonato potásico. Se utilizan 0.04 g (0.2 mmol) de yoduro potásico en 1.5 ml de isobutilmetilcetona para la primera etapa de alquilación, obteniéndose 0.09 g (rendimiento 44%) del ester tert-butílico del ácido 4-{2-[4-(1-H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico.

Se alquila el nitrógeno indólico del ester tert-butílico del ácido 4-{2-[4-(1-H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico haciendo reaccionar 0.05 g (0.11 mmol) del compuesto

con 0.028 g (0.68 mmol) de NaH al 60 % y 0.02 ml (0.15 mmol) de 2-bromoetoxietilo en 1 ml de DMF anhidra, obteniéndose 0.06 g (rendimiento 100%).

EM = 436 (M⁺)

RMN (CDCl₃) δ = 1.11-1.16 (t, 3H), 2.27-2.45 (m, 4H), 2.96-3.10 (m, 4H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 6H), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 2H), 6.84-7.85 (m, 9H).

Ejemplo 44

Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

A) 4-(indol-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridina(I)

Se disuelven 30 g de indol (0.26 mol) en una disolución de hidróxido potásico (77.6 g, 1.38 mol) en metanol (692 ml). A la disolución anterior se añaden de una vez 102,3 g de clorhidrato de 4-piperidona monohidrato (0.66 mol) y la mezcla se hierve a reflujo durante 5 horas. Al enfriar a temperatura ambiente precipita el cloruro potásico que se filtra y se lava con metanol. La fase líquida se concentra hasta una tercera parte de su volumen en un matraz de fondo redondo. El sólido formado durante la concentración de la fase líquida se filtra, se lava con metanol y, finalmente, con etiléter. Se obtienen 31.9 g de producto final I. Rendimiento = 63%.

Punto de fusión = 183-185°C.

B) 4-(3-indolil)piperidina(II)

Se hidrogenan 19.03 g (0.096 mol) de I en un aparato Parr durante 18 h a 40 psi con 2.2 g de Pd/C al 10% en 600 ml de metanol. Después del proceso se obtienen 16.76 g de II. Rendimiento = 87%.

Punto de fusión = 210-212°C.

C) Ester metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)benzoico (III)

A 25 g (0.16 mol) de salicilato de metilo en 250 ml de metiletilcetona se añaden 34 g (0.25 mol) de carbonato potásico y la mezcla se hierve a reflujo durante 1 hora. Una

vez finalizado el reflujo se añaden a la solución 27.3 ml (0.35 mol) de 1-bromo-2-cloroetano y se hierve nuevamente a reflujo durante cuatro horas, añadiendo seguidamente 34 g (0.25 mol) de carbonato potásico y 16.3 ml (0.2 mol) de 1-bromo-2-cloroetano y repitiendo esta operación hasta que la reacción se ha completado. Las sales inorgánicas se filtran y la fase líquida se diluye con el mismo volumen de hexano. La fase orgánica se lava dos veces con agua y se continua tal como se ha descrito anteriormente. El rendimiento de **III** es cuantitativo y el producto es suficientemente puro para pasar a la próxima etapa de síntesis.

D) Ester metílico del ácido 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico (IV)

Se suspenden 10 g (0.05 mol) de **II**, 16.1 g (0.075 mol) de **III**, 31.1 g (0.225 mol) de carbonato potásico y 1.33 g (0.008 mol) de yoduro potásico en 90 ml de metilisobutilcetona. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. Una vez se ha completado la reacción, las sales inorgánicas se filtran y la fase líquida se evapora hasta sequedad. El residuo resultante se redissuelve en diclorometano y agua y se continua tal como se ha descrito anteriormente. El procedimiento proporciona 20.37 g de producto crudo que se purifica por cromatografía eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5. Se aíslan 9.58 g de **IV** como un sólido de color rosa pálido. Rendimiento = 51%.

Punto de fusión = 124-125°C.

E) Ester metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico (V)

Se disuelven 8.0 g (0.021 mol) de **IV** en 125 ml de DMF, a temperatura ambiente, y se añaden cuidadosamente 1.12 g (0.028 mol) de hidruro sódico al 60%, agitando la mezcla durante media hora. Se añaden gota a gota 2.9 ml (0.023 mol) de 2-bromoetiletiléter y se continua agitando durante 4 horas más. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se trata tal como se ha descrito anteriormente. Se obtienen

8.62 g de producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5. Se aíslan 4.12 g de **V**, así como 0.98 g del correspondiente ácido (ver compuesto **VI**). Rendimiento global = 54%.

5 **F) Ácido 2-(2-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)etoxi)benzoico (VI)**

A 1.05 g (2.33 mmol) de **V** disueltos en 30 ml de etanol, se añade una solución de 0.19 g (4.66 mmol) de hidróxido sódico en 30 ml de agua y la mezcla se calienta a 60°C durante 2 h. Tras dilución con agua y neutralización con HCl 10 6N, la fase acuosa se extrae tres veces con cloroformo. La solución orgánica se lava con solución saturada de NaCl, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora a sequedad. Los 4.06 g de producto crudo se recrystalizan en 15 acrilonitrilo, obteniéndose 2.54 g de **VI**. Rendimiento = 64%. Punto de fusión = 147.6-148.9°C.

EM = 437 ($M^+ + 1$).

RMN (CDCl_3) δ = 1.05 (t, 3H), 1.9 (m, 5H), 2.6 (t, 1H), 2.9 m, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (q, 2H), 3.7 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 5.5 20 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 7.0-7.7 (m, 8H).

Ejemplo 45

Preparación del ácido 4-{2-[4-(1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

25 **A) 4-(Indol-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (Ia)**

A una solución de 9.2 g de hidróxido sódico en 60 ml de metanol se añade 5 g de indol y 17.0 g de clorhidrato de 4-piperidina monohidrato. La mezcla se calienta a 60-65 °C durante 3 horas. Se eliminan 38 ml de metanol por destilación y se añaden 50 ml de agua. La mezcla se enfría y se filtra, 30 obteniéndose 7.26 g de un sólido amarillento.

Punto de fusión: 173-176 °C

B) 1-Etoxicarbonil-4-(indol-3-il)-1,2,5,6-tetrahidro piridina (II)

35 A 5 g de **Ia** disueltos en 25 ml de diclorometano se

añaden 3.22 g de trietilamina. Manteniendo la temperatura entre 20 y 25 °C, se añaden gota a gota 3.14 g de cloroformiato de etilo. La mezcla se agita durante 2 horas y se añade 20 ml de agua. La capa orgánica se separa y se
5 elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 5.22 g de un aceite incoloro.

C) 1-Etoxicarbonil-4-(indol-3-il)piperidina (III)

En un reactor de acero cerrado, se disuelven 5.1 g de **II** en 13.5 ml de metano. La solución se somete a hidrogenación
10 a 8-10 Kp/cm² de presión, utilizando 0.8 g de paladio en carbón al 10% como catalizador. La mezcla se agita a 20-25 °C durante 12 horas. El catalizador se elimina y el disolvente se extrae por destilación. Se añade una mezcla metanol/agua 85:15 y se obtienen 4.12 g (rendimiento 80%) de un sólido
15 blanco.

Punto de fusión: 114-116 °C

D) 1-Etoxicarbonil-4-[1-(2-etoxietil)indol-3-il]piperidina (IV)

A una suspensión de 0.75 g de hidruro sódico al 60% en
20 aceite mineral en 20 ml de DMF anhidra se añaden 4 g de **III**. Posteriormente se añade gota a gota 1.91 g de 2-cloroetil etiléter a temperatura ambiente y la mezcla se agita a 20-25 °C durante 16 horas. Se añade agua cuidadosamente y se utiliza acetato de etilo como disolvente de extracción. Se
25 separa la fase orgánica y se lava con agua. El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 4.58 g de un aceite incoloro. El producto se cristaliza en metiltertbutil éter/hexano obteniéndose un sólido.

Punto de fusión: 56-58 °C.

E) 4-[1-(2-etoxietil)indol-3-il]piperidina (V)

A 4 g de **IV** y 3.81 g de hidróxido potásico al 85% se añaden a 14 g de 2-propanol y la mezcla se calienta a 95-100 °C durante 16 horas. El disolvente se extrae por destilación y se añade agua. La mezcla se trata con tolueno y se separa
35 la fase orgánica que se lava con agua y se concentra. El

residuo se disuelve en una mezcla de 10 ml de alcohol etílico al 96% y 6 ml de 2-propanol y se añaden 1.4 g de ácido fumárico. La mezcla se hierve a reflujo durante 30 minutos. Tras enfriar a 0-5 °C durante 30 minutos, se forma un sólido que se separa por filtración al vacío. Se recuperan 4.05 g de un sólido blanco en forma de sal del producto con ácido fumárico.

Punto de fusión: 166-168 °C.

F) Se disuelven 0.5 g (1.84 mmol) de **V** y 0.55 g (2.4 mmol) del ester etílico del ácido 4-cloroetoxibenzoico en 6 ml de 4-metil-2-butanona y se añaden 0.38 g (2.76 mmol) de carbonato potásico. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas y después de enfriar, se añade agua, se separa la fase orgánica, y se lava con agua y solución saturada de NaCl. El disolvente se elimina por destilación. El crudo obtenido se disuelve en 3 ml de alcohol etílico al 96% y se añaden 2 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 2N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla se neutraliza con una solución de ácido sulfúrico al 10%. El sólido formado (0.390 g, rendimiento 65%) se recoge, se lava y se seca.

Punto de fusión: 85°C

Ejemplo 46

Preparación del ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}butírico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 45 utilizando 0.5 g (1.84 mmol) de **V** y 0.47 g (2.4 mmol) de 4-bromobutirato de etilo.

Punto de fusión: 88 °C

Ejemplo 47

Preparación del ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}propiónico

A una solución de 0.5 g (1.84 mmol) de 4-[1-(2-

etoxietil)indol-3-il)piperidina preparada en el Ejemplo 45 en 6 ml de alcohol etílico, se añaden 0.240 g (2.4 mmol) de acrilato de etilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se extrae con agua y con acetato de etilo. El crudo obtenido una vez evaporado el disolvente se disuelve con 3 ml de alcohol etílico y se añaden 2 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 N. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y seguidamente se neutraliza con HCl 6 N. Después de extraer con cloroformo y eliminar el disolvente, se aíslan 0.420 g (67%) de un aceite amarillo.

Ejemplo 48

Preparación de una composición farmacéutica: Jarabe

1000 botellas (150 ml de volumen) conteniendo cada una de ellas una solución de 750 mg del ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico...

son preparadas de la forma siguiente:

ácido 2-(2-(4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico	750 g
glicerina	15.000 g
aceite de ricino hidrogenado	1.500 g
metil p-hidroxibenzoato sódico	240 g
propil p-hidroxibenzoato sódico	60 g
sacarina sódica	300 g
saborizante	q.s
hidróxido sódico q.s.	pH = 4
agua desmineralizada q.s.	150 litros

Procedimiento:

Se añade a una solución de metil (y propil) p-hidroxibenzoato sódico y sacarina sódica en 30 litros de agua desmineralizada, una solución de glicerina y aceite de ricino hidrogenado. Después de agitar se añade el ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico y se homogeneiza hasta completa disolución.

Posteriormente, se añade el agente saborizante a la disolución con vigorosa agitación, y la mezcla se lleva hasta el volumen final con agua desmineralizada.

La solución resultante se envasa en botellas de 150 ml utilizando una maquinaria llenadora apropiada

Ejemplo 49

Preparación de una composición farmacéutica: cápsulas

50,000 cápsulas conteniendo cada una de ellas 50 mg de ácido 2-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico se preparan según la siguiente formulación:

ácido 2-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico	2.500 g
estearato magnésico	225 g
lactosa atomizada	18.350 g
carboximetilcelulosa sódica	900 g
lauril sulfato sódico	450 g

Procedimiento:

Se mezclan conjuntamente el ácido 2-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico, lauril sulfato sódico, lactosa y carboximetilcelulosa sódica y se tamizan a través de una malla del 0.6 mm. Se añade el estearato de magnesio y la mezcla se encapsula en cápsulas de gelatina del tamaño apropiado.

Ejemplo 50

Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos

100,000 comprimidos conteniendo cada uno de ellos 25 mg de ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico se preparan según la siguiente formulación:

ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico	2.500 g
celulosa microcristalina	1.650 g
lactosa atomizada	9.620 g
carboximetil almidón	570 g

estearil fumarato sódico	80 g
dióxido de silicio coloidal	80 g

Procedimiento:

Todos los sólidos en polvo se tamizan a través de una
5 malla de 0.6 mm. Posteriormente, se mezclan en una mezcladora
apropiada durante 30 minutos y se comprimen en comprimidos de
145 mg con punzones planos y de 6 mm de diámetro. El tiempo
de desintegración de los comprimidos es de unos 60 minutos.

10

15

20

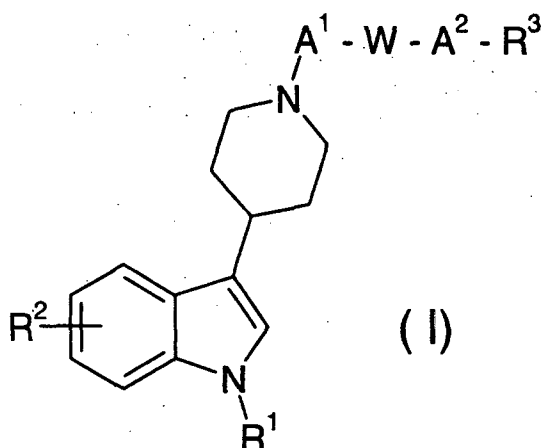
25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



15 en donde

A¹ representa un grupo alquileo, alquilenoxi, alquilentio, alquilenamino, alcanoil o hidroxialquileo;

20 A² representa un enlace sencillo, un grupo alquileo o alquenileno;

W representa un enlace sencillo, o un grupo fenileno o furanileno opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o grupos alcoxi o alquilo;

25 R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alcoxialquilo, alcoxi-alcoxialquilo o fenilalquilo donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo o alcoxi;

30 R² representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alquilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, tioalquilo o alcanoil;

y

R^3 representa un grupo carboxílico o un grupo tetrazol;

y sus respectivas sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde los grupos alquilo, alquilenos, alquilenos, alquilenoxi, alquilentio, alquilenamino, alcanoilo, hidroxialquilenos y alcoxi tienen hasta 7 átomos de carbono.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde A^1 representa un grupo C_{1-4} alquilenos, alquilenoxi o hidroxialquilenos.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde A^1 representa un grupo metileno, etileno, propileno, etilenoxi, propilenoxi o hidroxibutileno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde A^2 representa un enlace sencillo o un grupo C_{1-4} alquilenos o C_{2-5} alquilenos.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde A^2 representa un enlace sencillo o un grupo metileno, etileno, butileno o etenilo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^1 representa un grupo C_{1-5} alquilo, C_{2-4} alcoxialquilo, C_{3-5} alcoxi-alcoxialquilo o bencilo sustituido por uno o mas átomos de halógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde R^1 representa un grupo pentilo, etoxietilo, etoxi-etoximetilo, o fluorobencilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes el cual tiene actividad antihistamínica o antialérgica con reducidos efectos secundarios cardiovasculares o sobre el sistema nervioso central.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

ácido 2-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

ácido 4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butírico

ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propiónico

ácido 4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

ácido 2-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etoxi]benzoico

ácido 3-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etoxi]benzoico

ácido 3-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

ácido 3-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

ácido 3-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

ácido 4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etoxi]benzoico

ácido 4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

ácido 2-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]benzoico

ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

ácido 2-(3-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico

5 ácido 2-{3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}benzoico

ácido 2-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico

10 ácido 3-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]benzoico

ácido 3-{3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}benzoico

ácido 3-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico

15 ácido 4-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]benzoico

ácido 4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico

20 ácido 3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propiónico

ácido 3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propiónico

ácido 4-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)butírico

25 ácido 4-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butírico

ácido 4-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]butírico

30 ácido 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etil]fenil}propiónico

ácido 3-(4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil)propiónico

ácido 3-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etil)fenil]propiónico

35 ácido 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-

159
156

il)piperidin-1-il)etil}fenil}acrílico

ácido 3-(4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil}acrílico

ácido 3-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]

piperidin-1-il)etil}fenil}acrílico

ácido 2-{4-[1-hidroxi-4-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]butil}fenil}-2-

metilpropiónico

ácido 2-(4-{1-hidroxi-4-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)

piperidin-1-il]butil}fenil)-2-metilpropiónico

ácido 2-[4-(4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]

piperidin-1-il}-1-hidroxibutil)fenil]-2-metil

propiónico

ácido [2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il]

piperidin-1-il)etoxi]acético

ácido (2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]

piperidin-1-il)etoxi]acético

ácido {2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]

etoxi]acético

ácido (2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-

il)etoxi]acético

ácido 5-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il]

piperidin-1-ilmetil)furan-2-carboxílico

ácido 5-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il-

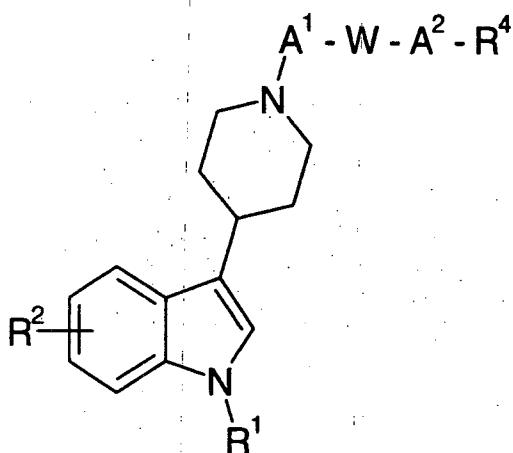
metil]furan-2-carboxílico o

ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-

ilmetil]furan-2-carboxílico

11. Un procedimiento para preparar un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, cuyo proceso comprende

(a) la hidrólisis de un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en donde R^1 , R^2 , A^1 , A^2 y W son como se definieron en la reivindicación 1 y R^4 es un grupo $-COOR^5$ donde R^5 es un grupo C_{1-4} alquilo, o

(b) la reacción con una azida de un compuesto de fórmula (VI) en donde R^1 , R^2 , A^1 , A^2 y W son como se definieron en la reivindicación 1 y R^4 es un grupo nitrilo.

12. Ester tert-butílico del ácido 4-(2-cloroetoxi)benzoico, metil ester del ácido 2-(2-cloroetoxi)benzoico, o 4-[1-(2-etoxietil)-indol-3-il]piperidina.

13. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10 mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10 o una composición de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10 o una composición de acuerdo con la reivindicación 13 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades alérgicas incluyendo asma bronquial, rinitis, conjuntivitis, dermatosis y urticaria.

16. Un método para el tratamiento de enfermedades alérgicas incluyendo asma bronquial, rinitis, conjuntivitis, dermatosis y urticaria que comprende la administración a seres humanos o animales en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10 o una composición de acuerdo con la reivindicación 13.