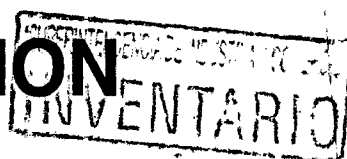




Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

00-415416

54. TITULO

DERIVADOS DE INDOLILPIPERIDINA COMO AGENTES

ANTIISTAMINICOS Y ANTIALERGICOS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/475
31/445

71. SOLICITANTE

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

DOMICILIO

BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

02-06-2000



00 41546

ICITUD DI
TENTE DE
VENCION

RAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 01

Radicacion : 00041546 00000000

Folios: 121

Fecha (AMD): 2000-06-02 16:52:51

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

España

Departamento o Estado

Dirección

General Mitre, 151

Ciudad

08022 Barcelona

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.

Ciudad

BOGOTA, COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

- 1- Lluís PAGES SANTACANA
- 2- Silvia FONQUERNA POU
- 3- Carles PUIG DURAN
- 4- Dolors FERNANDEZ FORNER

Identificación

Dirección

- 1- Calabria 242-244, 1° 3ª, 08029 Barcelona, España.
- 2- Sicilia 290, 4° 1ª, 08013 Barcelona, España.
- 3- Asturias 93, 2° 2ª, 08024 Barcelona, España.
- 4- Roger de Flor 221, 5° 4ª, 08025 Barcelona, España.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**DERIVADOS DE INDOLILPIPERIDINA COMO AGENTES
ANTIHIISTAMINICOS Y ANTIALERGICOS**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País

ES.
Convención de París.

Fecha

04 de Junio de 1999

No. Solicitud

9901232

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Logo: 11194 -801-005-8

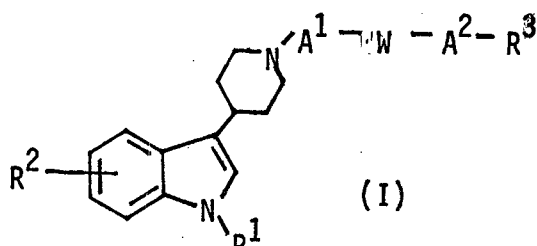
TM/mrm-Id-47

(59) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/475

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

- A¹ representa un grupo alquileo, alquilenoxi, alquilentio, alcanoil o hidroxialquileo;
- A² representa un enlace sencillo, un grupo alquileo o alquenileo;
- W representa un enlace sencillo, un grupo fenileno o furanileno opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o grupos alcoxi y/o grupos alquilo;
- R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiniloxialquilo, alcoxi-alcoxialquilo, fenilalquilo en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo, alcoxi o arilalcoxi (preferentemente fenilalcoxi) o un grupo cicloalquilalquilo en donde el grupo cicloalquilo esta opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos alquilo o grupos alcoxi;
- R² representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alquilo o alcoxi; y
- R³ representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazolilo;

y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables, proceso para su preparación y su uso medicinal.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC ☒

Recibo de la tasa respectiva *por un valor de \$ 608.000* ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud: ☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple ☐

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos, planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propietarios según formato ☒

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms ☐

Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

Emilio Ferrero

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

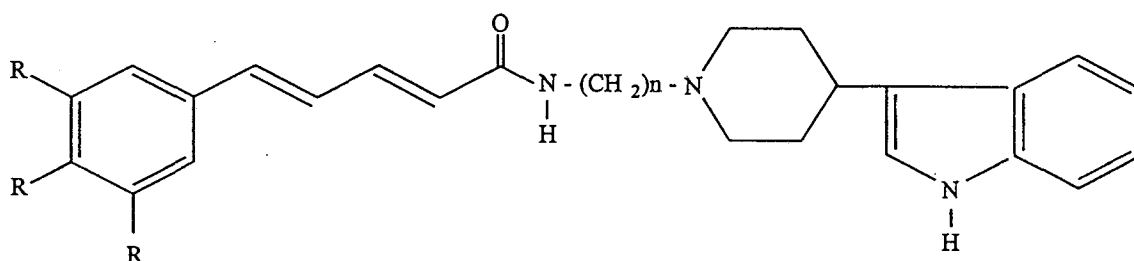
T.P.No. 31.929

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.

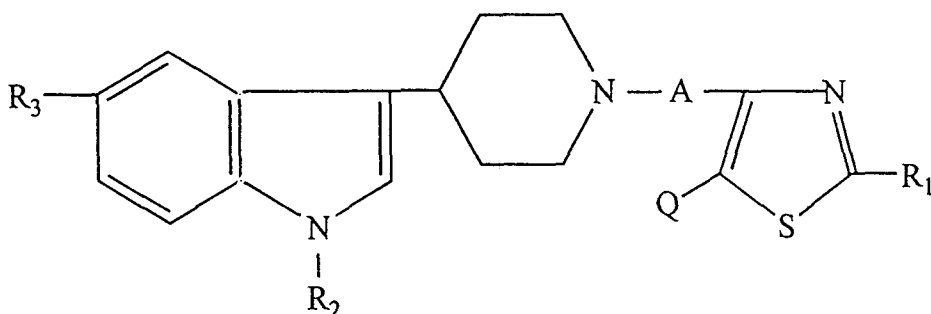
Son conocidos varios agentes antihistamínicos y antialérgicos que tienen estructuras de indolilpiperidina. Ejemplos de compuestos de indolilpiperidina representados por la siguiente fórmula :



(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:



(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 = alquileno "inferior"; Q = H o halógeno)

5

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.

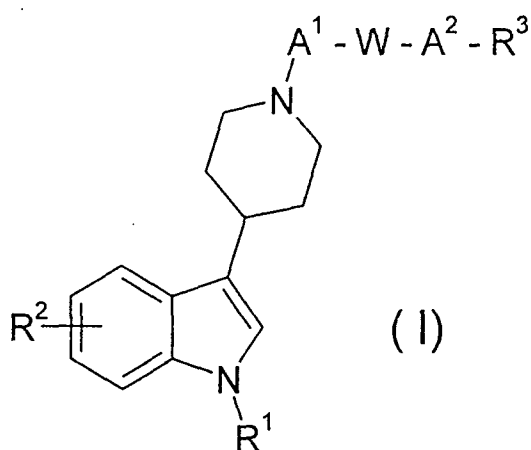
Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar los mencionados compuestos.

5 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):

10

15

20



en donde :

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

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

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

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiniloxialquilo, alcoxi-alcoxialquilo, fenilalquilo
35 en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido

5

 $\mathbb{R}^2$

R

y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables.

15

20

25

30

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 alquileo, alquilenoxi, hidroxialquileo o alquilentio.

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} alquencileno.

Son preferidos los compuestos de la invención donde W representa un grupo furanileno o un grupo fenileno opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de fluor, cloro o bromo, grupos metilo o metoxi. Con el entendimiento de que, en compuestos de la invención en donde W es diferente a un enlace sencillo, el grupo fenileno o furanileno puede estar sustituido por A^1 y A^2 o, en el caso que A^2 sea un enlace sencillo, R^3 en cualquier combinación de posiciones sustituibles en el anillo con respecto al otro, por ejemplo 1,2; 1,3; o 1,4. En compuestos de la invención en donde el anillo fenileno o furanileno es además sustituido por ejemplo por átomos de halógeno, grupos alkylo y/o grupos alcoxi, entonces los sustituyentes pueden estar unidos a cualquiera de las restantes posiciones disponibles en el anillo.

Son preferidos los compuestos de la invención en donde R^1 representa un grupo C_{1-7} alquilo, alquencilo o alquencilo, un grupo C_{2-5} alcoxialquilo, un grupo C_{3-7} alquinoxialquilo, un grupo C_{3-7} alquinoxialquilo, un grupo C_{3-7} alcoxi-alcoxialquilo, un grupo bencilo o feniletilo el cual está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno,

grupos C_{1-4} alquilo, metoxi o benciloxi o un grupo cicloalquilalquilo en donde el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o decalinilo el cual está opcionalmente
5 sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos C_{1-4} alquilo o metoxi y la parte alquílica del grupo cicloalquilalquilo es metileno, etileno, propileno o butileno.

Son preferidos los compuestos de la invención en donde
10 R^2 representa un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo o un grupo metilo o metoxi. Con el entendimiento de que el sustituyente R^2 puede estar unido en la posición 4, 5, 6 o 7 del núcleo indolilo.

Son especialmente preferidos aquellos compuestos de
15 fórmula I en los que A^1 representa un grupo metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, etilenoxi, propilenoxi, hidroxibutileno, etilsulfanilo o butilsulfanilo; A^2 representa un enlace sencillo o un grupo metileno, etileno, propileno, metiletileno, butileno o etenileno; W
20 representa un grupo no sustituido furanileno, no sustituido fenileno, fluorofenileno, dibromofenileno, metilfenileno o metoxifenileno; R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, 2-metilpropilo, 3-metilbutilo, alilo, propenilo, propinilo,
25 metoxietilo, metoxipropilo, etoxetilo, propoxietilo, isopropoxietilo, prop-2-iniloxietilo, prop-2-eniloxietilo, metoxietoxietilo, 4-fluorobencilo, 4-metoxibencilo, 4-(tert-butyl)bencilo, 4-benciloxibencilo, 4-metoxifeniletilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo o ciclopropilpropilo; R^2
30 representa un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo o un grupo metilo o metoxi; y R^3 es un grupo carboxilo o tetrazolilo.

Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención representados por la
35 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, sulfatos, nitratos, fosfatos, y sales de adición con ácidos orgánicos como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, 5 citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metansulfonato, y p-toluensulfonato.

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, 10 etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicos.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de su asimetría o diastereoisómeros. 15 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, 20

- 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
- 25 3.- ácido 4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butírico
- 4.- ácido 3-(3-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico
- 5.- ácido 4-{3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}benzoico 30
- 6.- ácido 2-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etoxi]benzoico
- 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
- 9.- ácido 3-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico
- 5 10.- ácido 3-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-iletoxi}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
- 10 13.- ácido 2-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]benzoico
- 14.- ácido 2-(3-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico
- 15 15.- ácido 2-{3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}benzoico
- 16.- ácido 2-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico
- 17.- ácido 3-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]benzoico
- 20 18.- ácido 3-{3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}benzoico
- 19.- ácido 3-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico
- 25 20.- ácido 4-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]benzoico
- 21.- ácido 4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico
- 22.- ácido 3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propiónico
- 30 23.- ácido 3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]pro

piónico

- 24.- 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-
5 1-il}butírico
- 26.- ácido 4-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]butírico
- 27.- ácido 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etil]fenil}propiónico
- 10 28.- ácido 3-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propiónico
- 29.- ácido 3-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etil)fenil}propiónico
- 30.- ácido 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etil]fenil}acrílico
- 15 31.- ácido 3-(4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil)acrílico
- 32.- ácido 3-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etil)fenil]acrílico
- 20 33.- ácido 2-{4-[1-hidroxi-4-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)butil]fenil}-2-metilpropiónico
- 34.- ácido 2-(4-{1-hidroxi-4-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]butil}fenil)-2-metilpropiónico
- 25 35.- ácido 2-[4-(4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}-1-hidroxibutil)fenil]-2-metilpropiónico
- 36.- ácido [2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etoxi]acético
- 37.- ácido (2-(4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)etoxi)acético
- 30 38.- ácido {2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]

- etoxi}acético
- 39.- ácido (2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi}acético
- 5 40.- ácido 5-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-ilmetil)furan-2-carboxílico
- 41.- ácido 5-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]furan-2-carboxílico
- 42.- ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}furan-2-carboxílico
- 10 43.- ácido 5-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}furan-2-carboxílico
- 44.- ácido 2-[4-(4-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}-1-hidroxibutil)fenil]-2-metilpropiónico
- 45.- ácido 2-{2-[4-(1-heptil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico
- 15 46.- ácido 2-(2-{4-[1-(4-tert-butilbencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi}benzoico
- 47.- ácido 2-(2-{4-[1-(4-metoxibencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi}benzoico
- 20 48.- ácido 2-(2-{4-[1-(4-benciloxibencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi}benzoico
- 49.- ácido 2-(2-[4-(1-iso-butil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico
- 50.- ácido 2-[2-(4-{1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etoxi]benzoico
- 25 51.- ácido 2-(4-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil)-2-metilpropiónico
- 52.- ácido 2-(4-{4-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]butiril}fenil)-2-metilpropiónico
- 30 53.- ácido 2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico
- 54.- ácido 3-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico

- 55.- ácido 4-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico
- 56.- ácido (3-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi} fenil)acético
- 57.- ácido (3-{3-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi} fenil)acético
- 58.- ácido (4-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi} fenil)acético
- 59.- ácido (4-{3-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi} fenil)acético
- 60.- 3-(1-{3-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenoxi]propil}piperidin-4-il)-1H-indol
- 61.- ácido 2-metil-2-[4-(2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etil)fenil]propiónico
- 62.- ácido 2-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etil)fenil]-2-metilpropiónico
- 63.- ácido 2-metil-2-[4-(4-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butiril)fenil]propiónico
- 64.- ácido 2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico
- 65.- ácido 2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico
- 66.- ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico
- 67.- ácido 4-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico
- 68.- ácido [3-(2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)fenil]acético
- 69.- ácido [3-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)fenil]acético
- 70.- ácido [3-(3-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)fenil]acético

- 71.- ácido [3-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)fenil]acético
- 72.- ácido [4-(2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)fenil]acético
- 5 73.- ácido [4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)fenil]acético
- 74.- ácido [4-(3-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)fenil]acético
- 75.- ácido [4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)fenil]acético
- 10 76.- ácido 2-{2-[4-(1-prop-2-inil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico
- 77.- ácido 2-metil-2-[4-(4-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butiril)fenil]propiónico
- 15 78.- 1-(2-etoxietil)-3-(1-{3-[2-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi]propil}piperidin-4-il)-1H-indol
- 79.- 1-(3-metilbutil)-3-(1-{3-[2-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi]propil}piperidin-4-il)-1H-indol
- 80.- 1-(3-metilbutil)-3-(1-{3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi]propil}piperidin-4-il)-1H-indol
- 20 81.- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
- 82.- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
- 25 83.- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
- 84.- ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
- 85.- ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
- 30 86.- ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]

- piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
- 87.- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
- 88.- ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 89.- ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 90.- ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 91.- ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 92.- ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 93.- ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 94.- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- 95.- ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- 96.- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
- 97.- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
- 98.- ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
- 99.- ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
- 100.- ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
- 101.- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

- 102.-ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 103.-ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 5 104.-ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 105.-ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- 106.-ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
10 piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 107.-ácido 2-{2-[4-(1-propil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]
etoxi)benzoico
- 108.-ácido 2-(2-{4-[1-(2-iso-propoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 15 109.-ácido 2-(2-{4-[1-(3-metoxipropil)-1H-indol-3-il]pipe
ridin-1-il}etoxi)benzoico
- 110.-ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 111.-ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]
20 piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- 112.-ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
- 113.-ácido 2-(2-{4-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 25 114.-ácido 2-(2-{4-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- 115.-ácido 2-(2-{4-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
- 116.-ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-
30 il}pentanoico
- 117.-ácido 6-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-

16

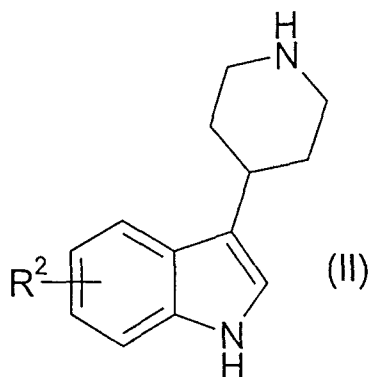
- il}hexanoico
- 118.-ácido 7-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}heptanoico
- 119.-ácido 3-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)propiónico
- 120.-ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-7-metil-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- 121.-ácido 2-(2-{4-[6-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 122.-ácido 2-(2-{4-[6-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- 123.-ácido (2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etilsulfanil)acético
- 124.-ácido (4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butilsulfanil)acético
- 125.-ácido (3-{3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}fenil)acético
- 126.-ácido (4-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}fenil)acético
- 127.-ácido (3-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}fenil)acético
- 128.-ácido 3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico
- 129.-ácido 5-[4-(6-fluoro-1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]furan-2-carboxílico
- 130.-ácido 3-[4-(6-fluoro-1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico
- 131.-ácido 2-(4-{4-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]butiril}fenil)-2-metilpropiónico
- 132.-ácido 3-(3-{4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il}propoxi)benzoico

- 133.-ácido 2-(2-[4-(1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-il)
piperidin-1-il]etoxi)benzoico
- 134.-ácido 2-(2-[4-[1-(2-aliloxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il]etoxi)benzoico
- 5 135.-ácido 2-(2-[4-[1-(2-prop-2-iniloxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il]etoxi)benzoico
- 136.-ácido 2-(2-[4-[1-(2-propoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il]etoxi)benzoico
- 137.-ácido 4-(2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-
10 1-il]etoxi)benzoico
- 138.-ácido 2-(2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-
1-il]etoxi)benzoico
- 139.-ácido 2-(2-[4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin
-1-il]etoxi)benzoico
- 15 140.-ácido 2-(2-[4-[1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin
-1-il]etoxi)benzoico
- 141.-ácido 2-(2-[4-(1-alil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]
etoxi)benzoico
- 142.-ácido 2-(2-[4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]
20 piperidin-1-il]etoxi)-5-metilbenzoico
- 143.-ácido 2-(2-[4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il]etoxi)-5-metilbenzoico
- 144.-ácido 2-(2-[4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il]etoxi)benzoico
- 25 145.-ácido 2-(2-[4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il]etoxi)-5-metilbenzoico
- 146.-ácido 2-(2-[4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il]etoxi)-4-metoxibenzoico
- 147.-ácido 2-(2-[4-[1-(2-etoxietil)-7-metil-1H-indol-3-il]
30 piperidin-1-il]etoxi)benzoico
- 148.-ácido 2-(2-[4-(1-butil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]

- etoxi}benzoico
- 149.-ácido 2-(2-[4-(1-hexil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico
- 5 150.-ácido 2-(2-[4-(1-ciclopropilmetil-6-fluoro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico
- 151.-ácido 2-(2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico
- 153.-ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propiónico
- 10 154.-ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- 155.-ácido 2-[4-(4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butiril)fenil]-2-metilpropiónico
- 156.-1-(2-etoxietil)-3-(1-{3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi]propil}piperidin-4-il)-1H-indol
- 15 157.-ácido 2-(2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico
- 158.-ácido 3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-propil}piperidin-4-il)-1H-indol 1-ilmetil]benzoico
- 20 159.-ácido (4-{3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}fenil)acético

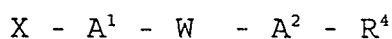
Los nuevos compuestos de indolilpiperidina de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden ser preparados según el Esquema 1 a partir de los correspondientes derivados de piperidina de fórmula (II)

25



5

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



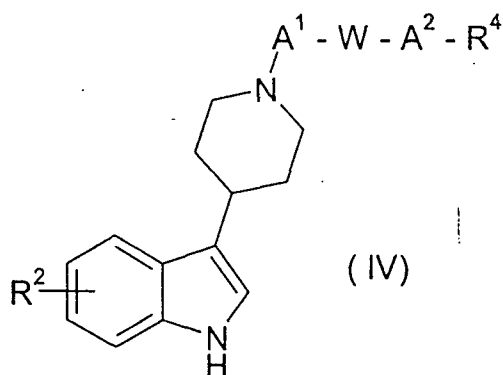
10

(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 saliente 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):

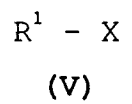
25



5

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

10



en donde X es un grupo saliente como un átomo de cloro o bromo, o un grupo metansulfonato, p-toluensulfonato o bencensulfonato y R¹ es como se ha definido anteriormente.

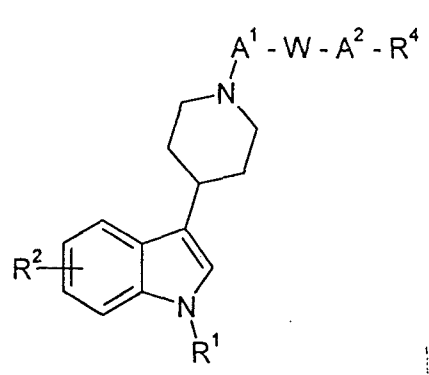
15

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).

20

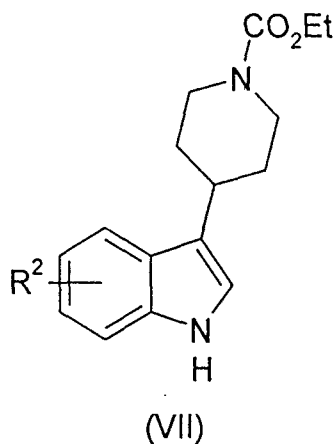
25

30



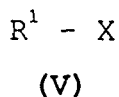
(VI)

Alternativamente, la secuencia sintética que lleva al intermedio VI se puede invertir a partir del compuesto de fórmula general (VII) en donde R^2 es como se ha definido anteriormente.



5

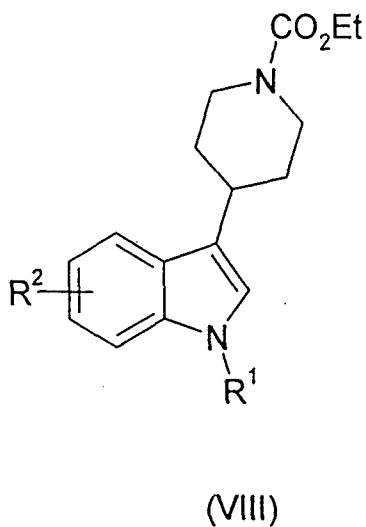
El compuesto VII se alquila en el nitrógeno indólico mediante un reactivo intermedio de fórmula general V:



10

en donde X es un grupo saliente como un átomo de cloro o 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.

15

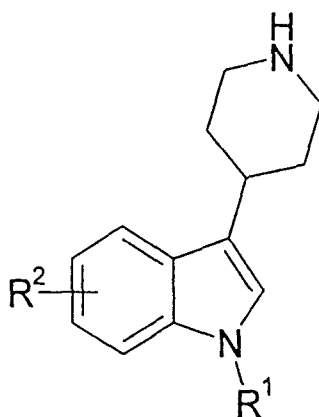


20

25

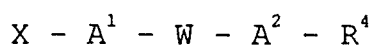
La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico inerte como la dimetilformamida, tetrahidrofurano o etiléter, a una temperatura entre 0°C y 80°C en presencia de una base inorgánica como hidruro sódico o amida sódica.

La subsiguiente desprotección del compuesto VIII (ver Esquema 1), se lleva a cabo en primer lugar calentando 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 R¹ y R² 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)

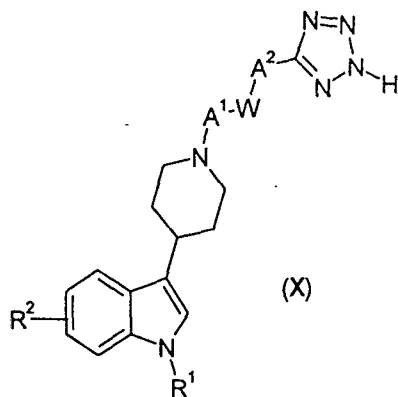


(III)

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 saliente 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 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).

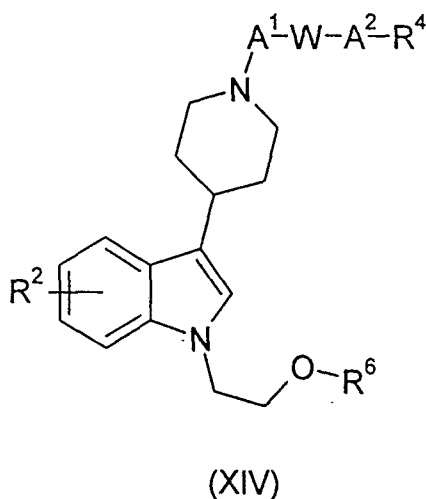
Los compuestos de fórmula general VI donde R^4 representa un ester alquílico se tratan en primer lugar con hidróxido sódico o hidróxido potásico y posteriormente con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico dando el correspondiente derivado indólico de fórmula (I). La reacción se 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):



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

Por otro lado, compuestos de fórmula general IV son alquilados en el nitrógeno indólico con 2-(2-bromo-etoxi)tetrahidropirano dando compuestos de estructura general XI, en donde A^1 , A^2 , R^2 y R^4 con como se ha definido anteriormente (ver Esquema 2). Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano o eter etílico a una temperatura entre 0°C y 80°C en presencia de una base inorgánica tal como hidruro sódico o amida sódica. La subsiguiente desprotección del compuesto XI hirviendo en presencia de ácido clorhídrico en un disolvente alcohólico tal como etanol, metanol o isopropanol se obtiene un compuesto de estructura general XII en donde A^1 , A^2 , R^2 , R^4 y W son como se ha definido anteriormente. Por posterior alquilación del compuesto XII con un intermedio de fórmula general R^6-X (XIII) donde R^6 es un grupo C_{1-3} alquilo, alquenilo o alquinilo y X es un grupo saliente como un átomo de cloro o bromo o un grupo metansulfonato, p-toluensulfonato o bencenosulfonato, se obtiene un compuesto de estructura general XIV, donde A^1 , A^2 , R^2 , R^4 , R^6 y W son como se ha definido anteriormente.

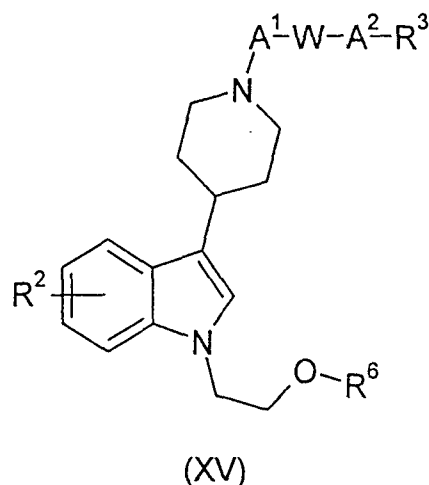


25

Esta reacción es preferentemente llevada a cabo en un

disolvente inerte tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano o etil eter a una temperatura entre 0°C y 80°C en presencia de una base inorgánica tal como hidruro sódico o amida sódica.

Compuestos de fórmula general XIV donde R⁴ representa un ester alquílico se tratan con hidróxido sódico o potásico y en un posterior tratamiento con un ácido inorgánico, obteniéndose el correspondiente derivado indólico de fórmula XV, en donde A¹, A², W, R², y R⁶ son como se ha definido anteriormente y R³ es un ácido carboxílico.



10

Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano o en una mezcla acuosa de los disolventes mencionados anteriormente a su temperatura de ebullición.

15

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

20

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 tal como un metil isocianato de poliestireno o/y 3-(3-mercaptofenil)propan amidometil poliestireno.

25

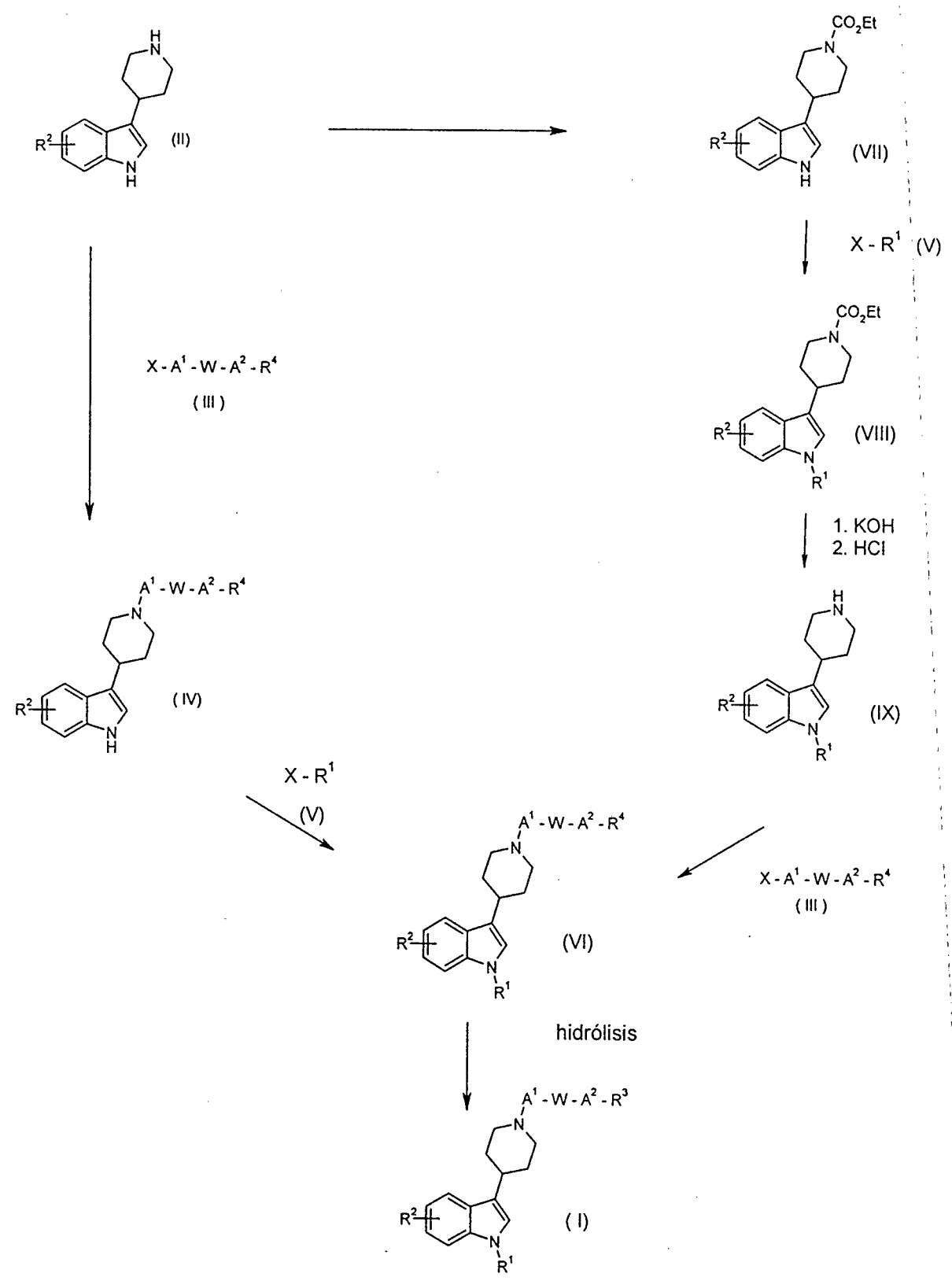
La separación de los productos de la reacción cuando se ha utilizado un polímero para captar el exceso de reactivo es altamente sencilla, requiriendo sólo una filtración a presión

reducida.

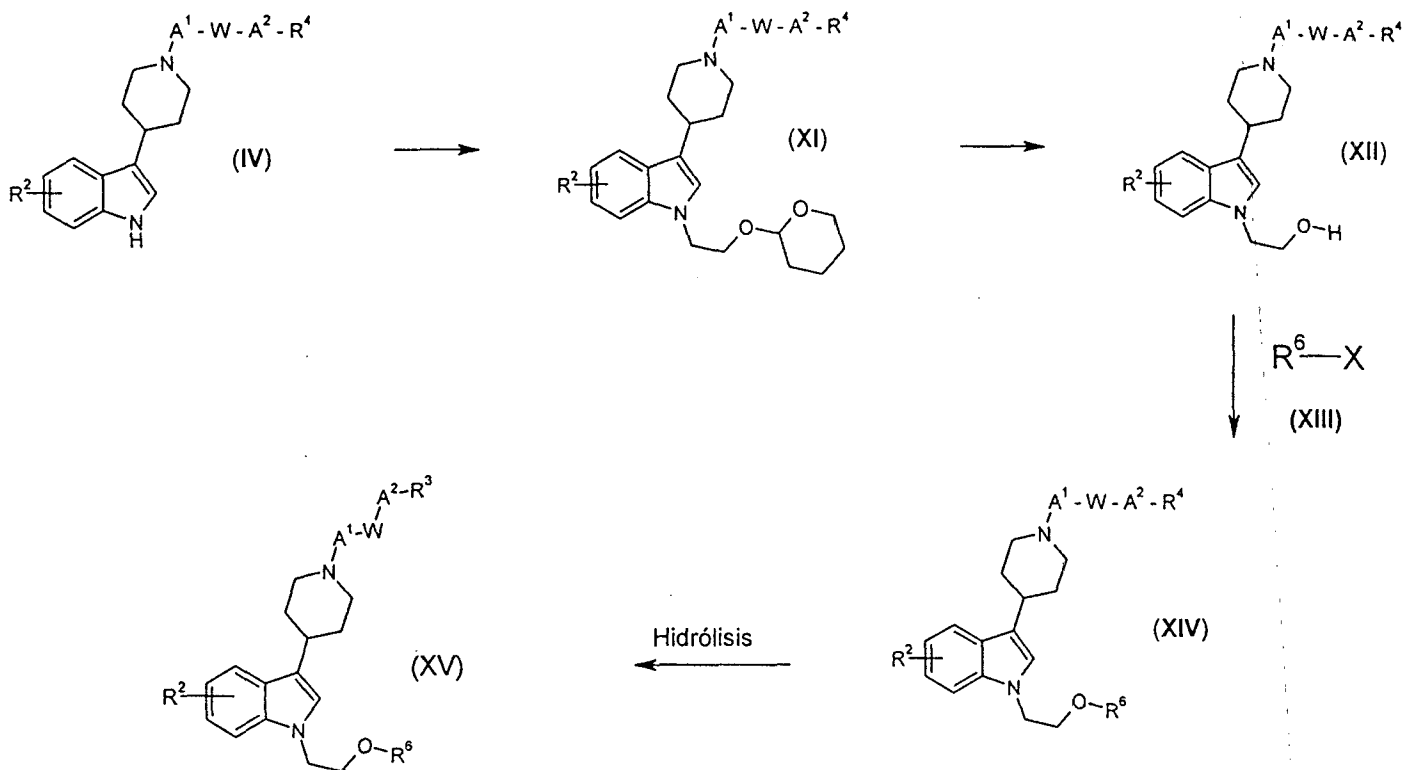
Los productos de estas reacciones pueden ser purificados cromatográficamente utilizando un adsorbente adecuado, como Varian SCX, o Varian C18.

- 5 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

10



Esquema 1



Esquema 2

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 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 utilizados dependen "inter alia" del método de administración de la composición elegida.

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; 5 dichas preparaciones pueden fabricarse por métodos conocidos.

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.

10 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 15 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 20 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 25 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 30 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 35 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 μ g/ml) a 30 °C con 0.7 nM [^{3} H]-mepiramina y diferentes concentraciones de los compuestos a valorar en un volumen final de 250 μ l. 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 μ M 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	UNION AL RECEPTOR H ₁ (CI ₅₀ nM)
CETIRICINA	226
FEXOFENADINA	214
Ejemplo 1	310
Ejemplo 2	57
Ejemplo 3	347
Ejemplo 10	145
Ejemplo 15	88
Ejemplo 19	89
Ejemplo 32	59
Ejemplo 34	127
Ejemplo 38	174
Ejemplo 40	210
Ejemplo 41	111
Ejemplo 54	106
Ejemplo 66	248
Ejemplo 85	152
Ejemplo 108	275
Ejemplo 134	86
Ejemplo 137	150
Ejemplo 138	86
Ejemplo 139	205
Ejemplo 140	83
Ejemplo 141	97
Ejemplo 142	386
Ejemplo 143	222
Ejemplo 145	116
Ejemplo 148	127
Ejemplo 149	142
Ejemplo 150	121

Ejemplo 153	245
Ejemplo 157	140
Ejemplo 158	104
Ejemplo 159	68

Tabla 1

Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención tienen afinidades por los receptores H₁ 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 µl de histamina (100 µg/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 descritos en los ejemplos 2, 41, 108, 138, 140, 142, 148, 149, 150, 157 y 158 presentan una inhibición > 50% de la reacción cutánea inducida por histamina a dosis de 3 mg/Kg 4 horas después de la administración (en las mismas condiciones experimentales, cetiricina y fexofenadina presentan una inhibición del 36% y 21%, respectivamente).

(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 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.,

34

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.
30 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.

35 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.

5 **Ejemplo 1**

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

10 **A. Preparación de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol**
30 g (0,26 mol) de indol se disuelven en una solución de hidróxido potásico (77,6 g, 1,38 mol) en metanol (692 ml). El clorhidrato de 4-piperidona monohidrato (102,3 g, 0,66 mol) se añade en una porción y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 h. El cloruro potásico precipita al enfriar a temperatura ambiente; esta sal inorgánica se filtra y se lava
15 con metanol. La fase líquida se concentra hasta una tercera parte en un reactor de fondo redondo. El sólido formado durante la concentración de la fase líquida se filtra y se lava con etanol y, finalmente, con etil eter. Se obtienen 31,9 g (63% de rendimiento) del producto final.

20 Punto de fusión = 183-185°C.

B. Preparación de 3-piperidin-4-il-1H-indol

19,03 g (0,096 mol) de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol se hidrogenan en un aparato de Parr durante 18 h a 40 psi con 2,2 g de Pd/C al 10% en 600 ml de metanol. Siguiendo
25 el procedimiento usual, se obtienen 16,76 g (rendimiento 87%) del producto esperado.

Punto de fusión = 210-212°C.

C. Preparación del ester metílico del ácido 2-(2-cloro-etoxi)benzoico

30 A 25g (0,16 mol) de salicilato de metilo en 250 ml de metil etil cetona, se añaden 34 g (0,25 mol) de carbonato potásico. Esta mezcla se calienta a reflujo durante 1 h y se añaden 27,3 ml (0,35 mol) de 1-bromo-2-cloro-etano y se calienta a reflujo nuevamente. Transcurridas cuatro horas, se añaden 34
35 g (0,25 mol) más de carbonato potásico y 16,3 ml (0,2 mol)

más de 1-bromo-2-cloro-etano. Esta operación se repite hasta completar la reacción. Posteriormente las sales inorgánicas se filtran y la fase líquida se diluye con un mismo volumen de hexano. La fase orgánica se lava dos veces con agua y se
5 continua según el procedimiento usual. El rendimiento en esta etapa es cuantitativo y el producto es lo suficientemente puro para proceder con el paso de síntesis siguiente.

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

10 0,22 g (0,5 mmol) del ester metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)benzoico se añadena 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 metil cetona en atmósfera de nitrógeno y
15 la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. Posteriormente se enfría a temperatura ambiente y 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
20 solución se añade directamente a una columna de intercambio iónico con 500 mg Varian SCX. La columna se lava con 5 ml 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
25 metílico del ácido 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico en forma de un aceite amarillo.

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

0,02 g (0,42 mmol) de una dispersión de NaH al 60% en aceite
30 mineral se añaden 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 descrito en la etapa D en 1 ml de DMF anhidra en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente se añaden 0,026 ml (0,21
35 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo y la mezcla se agita

durante 18 horas. Posteriormente se adiciona 0,09 g (0,12 mmol) de 3-(3-mercaptofenil)propanamidometilpoliestireno en 1 ml de DMF, y la mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añade 0,1 m de HCl 2N a la mezcla de reacción y el crudo obtenido se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna con 500 mg Varian C18, obteniéndose 0,059 g (rendimiento 84%) del ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico.

ESI/MS m/e = 473 [(M+1)⁺, C₂₆ H₃₂ F N₂ O₄]
 NMR (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 (brn, 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 D 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.

Punto de fusión = 113°C

ESI/MS m/e = 435 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₃]

NMR (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 D 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.

ESI/MS m/e = 359 [(M+1)⁺, C₂₁ H₃₀ N₂ O₄]

NMR (CDCl₃) 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-(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 3-(2-cloropropoxi)benzoico. 0,08 g (0,20 mmol) del crudo obtenido en el paso D, se alquila con 0,036 ml (0,30 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo, obteniéndose 0,051 g (rendimiento 53%) del ácido 3-(3-(4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)propoxi)benzoico

ESI/MS m/e = 487 [(M+1)⁺, C₃₀ H₃₁ F N₂ O₃]

NMR (CDCl₃) δ = NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.19-2.22 (m, 6H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.02-3.07 (m, 3H), 3.40-3.60 (m, 2H), 4.11-4.15 (t, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.93-7.25 (m, 8H), 7.51-7.65 (m, 5H)

Ejemplo 5

Preparación del ácido 4-{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 4-(2-cloropropoxi)benzoico. 0,08 g (0,20 mmol) del crudo obtenido en el paso D se alquilan con 0,04 ml (0,30 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0,023 g (rendimiento 26%) del ácido 4-(3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi)benzoico.

ESI/MS m/e = 449 [(M+1)⁺, C₂₈ H₃₆ N₂ O₃]

NMR (CDCl₃) δ = 0.85-0.95 (m, 3H), 1.26-1.39 (m, 4H), 1.64-1.83 (m, 2H), 1.99-2.16 (m, 5H), 2.16-2.48 (t, 2H), 2.48-3.40 (m, 6H), 4.03-4.08 (t, 2H), 4.11-4.15 (t, 2H), 6.82-7.32 (m, 6H), 7.61-7.63 (d, 1H), 7.84-7.89 (d, 2H)

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 D 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.

ESI/MS m/e = 467 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₅]

NMR (300 MHz, CDCl₃) 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
 5 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 D se alquilan con 0,04 ml
 (0,31 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose
 10 0,053 g (rendimiento 60%) del ácido 3-[2-(4-{1-[2-
 (2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etoxi]
 benzoico.

ESI/MS m/e = 467 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₅]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.21-2.39 (m, 4H), 2.84-3.07 (m, 4H),
 15 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

20 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
 25 metílico del ácido 3-(2-cloroetoxi)benzoico. 0,06 g (0,19
 mmol) del crudo obtenido en el paso D 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.

30 ESI/MS m/e = 435 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₃]

NMR (300 MHz, CDCl₃) 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 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
 5 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 D se alquilan con 0,035
 10 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= 435 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₃]

RMN (300 MHz, CDCl₃) 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),
 15 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-
 20 -3-il]piperidin-1-iletoxi)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
 25 mmol) del crudo obtenido en el paso D 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.

ESI/MS m/e = 437 [(M+1)⁺, C₂₆ H₃₂ N₂ O₄]

30 NMR (300 MHz, CDCl₃) 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)

35 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 D 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.

ESI/MS m/e = 467 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₅]

NMR (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 D 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.

ESI/MS m/e = 435 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₃]

NMR (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
5 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 D se alquilan con 0,04 ml
(0,31 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose
10 0,056 g (rendimiento 56%) del ácido 2-[3-(4-{1-[2-
(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]
benzoico.

ESI/MS m/e = 481 [(M+1)⁺, C₂₈ H₃₆ N₂ O₅]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.20-2.28 (m, 6H), 2.75-2.92 (m, 2H),
15 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
25 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 D 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)-
30 -1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico.

ESI/MS m/e = 487 [(M+1)⁺, C₃₀ H₃₁ F N₂ O₃]

NMR (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-
35 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

5 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 D se alquilan con 0,04 ml
 10 (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.

ESI/MS m/e = 449 [(M+1)⁺, C₂₈ H₃₆ N₂ O₃]

15 NMR (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

20 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 D se alquilan con 0,03 ml
 25 (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.

ESI/MS m/e = 451 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₄]

30 NMR (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)

35 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 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 D 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.

ESI/MS m/e = 481 [(M+1)⁺, C₂₈ H₃₆ N₂ O₅]

NMR (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 (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

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 mmol) del crudo obtenido en el paso D 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.

ESI/MS m/e = 449 [(M+1)⁺, C₂₈ H₃₆ N₂ O₃]

NMR (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 D 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.

ESI/MS m/e = 451 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₄]

NMR (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 D 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.

ESI/MS m/e = 481 [(M+1)⁺, C₂₈ H₃₆ N₂ O₅]

NMR (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
 5 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 D se alquilan con 0.03 ml
 (0,30 mmol) de bromoetiletiléter, obteniéndose 0,029 g
 10 (rendimiento 33%) del ácido 4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-
 1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico.

ESI/MS m/e = 451 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₄]

NMR (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),
 15 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

20 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
 25 etílico del ácido 3-cloropropiónico. 0,08 g (0,25 mmol) del
 crudo obtenido en el paso D 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.

30 ESI/MS m/e = 375 [(M+1)⁺, C₂₁ H₃₀ N₂ O₄]

NMR (300 MHz, CDCl₃) 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),
 35 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**

5 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
10 crudo obtenido en el paso D 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.

ESI/MS m/e = 343 [(M+1)⁺, C₂₁ H₃₀ N₂ O₂]

15 NMR (300 MHz, CDCl₃) 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)

20 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
25 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 D 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)
30 etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)butírico.

ESI/MS m/e = 389 [(M+1)⁺, C₂₂ H₃₂ N₂ O₄]

35 NMR (300 MHz, CDCl₃) 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 D 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.

ESI/MS m/e = 395 [(M+1)⁺, C₂₄ H₂₇ F N₂ O₂]

NMR (300 MHz, CDCl₃) 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 D 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.

ESI/MS m/e = 357 [(M+1)⁺, C₂₂ H₃₂ N₂ O₂]

NMR (300 MHz, CDCl₃) 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 D 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.

ESI/MS m/e = 479 [(M+1)⁺, C₂₉ H₃₈ N₂ O₄]

NMR (300 MHz, CDCl₃) 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-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propiónico

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizand 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 la etapa D se alquilan 0,04 mL (0,38 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo, obteniéndose 0,067 g (rendimiento 71%) del ácido 3-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propiónico.

ESI/MS m/e = 381 [(M+1)⁺, C₂₃ H₂₅ F N₂ O₂]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.06-2.14 (m, 2H), 2.30-2.34 (m, 2H), 2.55-2.60 (t, 2H), 2.90-2.98 (t, 2H), 3.10-3.22 (m, 3H), 3.59-3.63 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.96-7.29 (m, 8H), 7.59-7.62

(dd, 1H)

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 D 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.

ESI/MS m/e = 449 [(M+1)⁺, C₂₈ H₃₆ N₂ O₃]
NMR (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 D 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.

ESI/MS m/e = 477 [(M+1)⁺, C₂₉ H₃₆ N₂ O₄]
NMR (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

5 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 D 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.

15 ESI/MS m/e = 445 [(M+1)⁺, C₂₉ H₃₈ N₂ O₂]

NMR (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)

20 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 D 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.

30

ESI/MS m/e = 447 [(M+1)⁺, C₂₈ H₃₄ N₂ O₃]

NMR (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)

35

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-metil
5 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
metílico del ácido 2-[4-(4-cloro-1-hidroxibutil)fenil]
10 -2-metilpropiónico. 0,04 g (0,1 mmol) del crudo obtenidos en
el paso D 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]
15 fenil}-2-metilpropiónico.

ESI/MS m/e = 537 [(M+1)⁺, C₃₂ H₄₄ N₂ O₅]

NMR (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,
20 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

25 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
30 el paso D 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.

ESI/MS m/e = 505 [(M+1)⁺, C₃₂ H₄₄ N₂ O₃]

35 NMR (300 MHz, CDCl₃) 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)

5 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 D 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.

ESI/MS m/e = 507 [(M+1)⁺, C₃₁ H₄₂ N₂ O₄]

NMR (300 MHz, CDCl₃) 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 D 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.

ESI/MS m/e = 405 [(M+1)⁺, C₂₂ H₃₂ N₂ O₅]

NMR (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)

5 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 D 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.

ESI/MS m/e = 411 [(M+1)⁺, C₂₄ H₂₇ F N₂ O₃]

NMR (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)

20 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 D 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.

ESI/MS m/e = 373 [(M+1)⁺, C₂₂ H₃₂ N₂ O₃]

NMR (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),

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

5 Preparación del ácido (2-{4-[1-(2-etoxietil)-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
10 (2-cloroetoxi)acético. 0,06 g (0,18 mmol) del crudo obtenido en el paso D 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.

15 ESI/MS m/e = 375 [(M+1)⁺, C₂₁ H₃₀ N₂ O₄]

NMR (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)

20

Ejemplo 40

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

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el
25 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 D se alquilan con 0,04 ml (0,33 mmol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, obteniéndose 0,034 g
30 (rendimiento 36%) del ácido 5-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il-metil)furan-2-carboxílico.

Punto de fusión= 159°C

ESI/MS m/e = 427 [(M+1)⁺, C₂₄ H₃₀ N₂ O₅]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.05-2.90 (m, 9H), 3.32 (s, 3H),
35 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)

Ejemplo 41

Preparación del ácido 5-[4-(1-pentil-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 5-bromometilfuran-2-carboxílico. 0,08 g (0,22 mmol) del crudo obtenido en el paso D se alquilan con 0,04 ml (0,33 mmol) de yoduro de pentilo, obteniéndose 0,064 g (rendimiento 70%) del ácido 5-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il) piperidin-1-ilmetil]furan-2-carboxílico.

Punto de fusión = 163-165°C

ESI/MS m/e = 395 [(M+1)⁺, C₂₄ H₃₀ N₂ O₃]

NMR (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

Preparación del ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-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 5-bromometilfuran-2-carboxílico. 0,08 g (0,22 mmol) del crudo obtenido en el paso D 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.

ESI/MS m/e = 397 [(M+1)⁺, C₂₃ H₂₈ N₂ O₄]

NMR (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)

58

Ejemplo 43

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

5 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 D se alquilan con
10 0,04 ml (0,33 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo,
obteniéndose 0,031 g (rendimiento 32%) del ácido
5-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}
furan-2-carboxílico.

ESI/MS m/e = 433 [(M+1)⁺, C₂₆ H₂₅ F N₂ O₃]

15 NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1.65-1.72 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 2H),
2.16-2.23 (t, 2H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.45
(s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.49-6.50 (d, 1H), 6.95-7.27 (m, 8H),
7.38-7.41 (d, 1H), 7.55-7.58 (d, 1H)

20 Ejemplos 44-133

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con el
procedimiento descrito en al Ejemplo 1 utilizando los
correspondientes reactivos. Los valores de ESI/MS y
rendimientos se resumen en la tabla 2.

25

Ejemplo	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	Formula Molecular	Rend. (%)
44	ácido 2-[4-(4-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}-1-hidroxibutil)fenil]-2-metilpropiónico		
	543	C ₃₄ H ₃₉ F N ₂ O ₃	46
45	ácido 2-{2-[4-(1-heptil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico		
	463	C ₂₉ H ₃₈ N ₂ O ₃	52

46	Ácido 2-(2-{4-[1-(4- <i>tert</i> -butilbencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	511	C33 H38 N2 O3	44
47	Ácido 2-(2-{4-[1-(4-metoxibencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	485	C30 H32 N2 O4	48
48	ácido 2-(2-{4-[1-(4-benciloxibencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	561	C36 H36 N2 O4	61
49	ácido 2-{2-[4-(1-iso-butyl-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico		
	421	C26 H32 N2 O4	38
50	ácido 2-[2-(4-{1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	499	C31 H34 N2 O4	58
51	ácido 2-(4-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil)-2-metilpropiónico		
	391	C25 H30 N2 O2	70
52	ácido 2-(4-{4-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]butiril}fenil)-2-metilpropiónico		
	433	C27 H32 N2 O3	67
53	ácido 2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico		
	335	C21 H22 N2 O2	58
54	ácido 3-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico		

	335	C21 H22 N2 O2	85
55	ácido 4-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil] benzoico		
	335	C21 H22 N2 O2	74
56	ácido (3-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il] etoxi}fenil)acético		
	379	C23 H26 N2 O3	35
57	ácido (3-{3-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il] propoxi}fenil)acético		
	393	C24 H28 N2 O3	29
58	ácido (4-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il] etoxi}fenil)acético		
	379	C23 H26 N2 O3	31
59	ácido (4-{3-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il] propoxi}fenil)acético		
	393	C24 H28 N2 O3	52
60	ácido 3-(1-{3-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenoxi] propil}piperidin-4-il)-1H-indol		
	403	C23 H26 N6 O	66
61	ácido 2-metil-2-[4-(2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H- indol-3-il]piperidin-1-il}etil)fenil]propiónico		
	461	C30 H40 N2 O2	14
62	ácido 2-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}etil)fenil]-2-metilpropiónico		
	463	C29 H38 N2 O3	49

63	ácido 2-metil-2-[4-(4-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]]piperidin-1-il}butiril)fenil]propiónico		
	503	C32 H43 N2 O3	35
64	ácido 2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-ilmetil}benzoico		
	405	C26 H32 N2 O2	68
65	ácido 2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-ilmetil}benzoico		
	407	C25 H30 N2 O3	22
66	ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-ilmetil}benzoico		
	407	C25 H30 N2 O3	27
67	ácido 4-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-ilmetil}benzoico		
	405	C26 H32 N2 O2	38
68	ácido [3-(2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}etoxi)fenil]acético		
	449	C28 H36 N2 O3	36
69	ácido [3-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}etoxi)fenil]acético		
	451	C27 H34 N2 O4	41
70	ácido [3-(3-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}propoxi)fenil]acético		
	463	C29 H38 N2 O3	35

71	ácido [3-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}propoxi)fenil]acético		
	465	C28 H36 N2 O4	70
72	ácido [4-(2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}etoxi)fenil]acético		
	449	C28 H36 N2 O3	25
73	ácido [4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}etoxi)fenil]acético		
	451	C27 H34 N2 O4	45
74	ácido [4-(3-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}propoxi)fenil]acético		
	463	C29 H38 N2 O3	19
75	ácido [4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}propoxi)fenil]acético		
	465	C28 H36 N2 O4	46
76	ácido 2-{2-[4-(1-prop-2-inil-1H-indol-3-il) piperidin-1-il]etoxi}benzoico		
	403	C25 H26 N2 O3	20
77	ácido 2-metil-2-[4-(4-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}butiril)fenil]propiónico		
	503	C32 H42 N2 O3	52
78	ácido 1-(2-etoxietil)-3-(1-{3-[2-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi]propil} piperidin-4-il)-1H-indol		
	475	C27 H34 N6 O2	38

79	1-(3-metilbutil)-3-(1-(3-[2-(2H-tetrazol-5-il) fenoxi]propil)piperidin-4-il)-1H-indol		
	473	C28 H36 N6 O	40
80	1-(3-metilbutil)-3-(1-(3-[4-(2H-tetrazol-5-il) fenoxi]propil)piperidin-4-il)-1H-indol		
	473	C28 H36 N6 O	21
81	ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il] piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico		
	485	C27 H33 F N2 O5	25
82	ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico		
	473	C26 H30 F2 N2 O4	33
83	ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico		
	473	C26 H30 F2 N2 O4	33
84	ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico		
	534	C26 H30 Br F N2 O4	40
85	ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico		
	534	C26 H30 Br F N2 O4	40
86	ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico		
	489	C26 H30 Cl F N2 O4	51
87	ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico		

	455	C26 H31 F N2 O4	22
88	3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-ethoxy-ethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid		
	625	C27 H32 Br2 N2 O4	25
89	ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	613	C26 H29 Br2 N2 O4	33
90	ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxetil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	613	C26 H29 Br2 F N2 O4	36
91	ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	674	C26 H29 Br3 N2 O4	23
92	ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	674	C26 H29 Br3 N2 O4	25
93	ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	595	C26 H30 Br2 N2 O4	25
94	ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico		
	469	C27 H33 F N2 O4	33
95	ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico		

	486	C27 H33 Cl N2 O4	47
96	ácido 2-(2-(4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico		
	498	C28 H36 N2 O4	63
97	ácido 2-(2-(4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico		
	485	C27 H33 F N2 O5	46
98	ácido 2-(2-(4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico		
	546	C27 H33 Br N2 O5	24
99	ácido 2-(2-(4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico		
	546	C27 H33 Br N2 O5	71
100	ácido 2-(2-(4-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico		
	502	C27 H33 Cl N2 O5	24
101	ácido 2-(2-(4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	467	C27 H34 N2 O5	33
102	ácido 2-(2-(4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	455	C26 H31 F N2 O4	28
103	ácido 2-(2-(4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	455	C26 H31 F N2 O4	56

104	ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	516	C26 H31 Br N2 O4	25
105	ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico		
	530	C27 H33 Br N2 O4	47
106	ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	471	C26 H31 Cl N2 O4	28
107	ácido 2-{2-[4-(1-propil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico		
	407	C25 H30 N2 O3	22
108	ácido 2-(2-{4-[1-(2-iso-propoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	451	C27 H34 N2 O4	32
109	ácido 2-(2-{4-[1-(3-metoxipropil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	437	C26 H32 N2 O4	37
110	ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	455	C26 H31 F N2 O4	24
111	ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico		
	469	C27 H33 F N2 O4	22
112	ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico		

	485	C27 H33 F N2 O5	20
113	ácido 2-(2-{4-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	441	C25 H29 F N2 O4	25
114	ácido 2-(2-{4-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico		
	455	C26 H31 F N2 O5	25
115	ácido 2-(2-{4-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico		
	471	C26 H31 F N2 O5	32
116	ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}pentanoico		
	373	C22 H32 N2 O3	41
117	ácido 6-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}hexanoico		
	387	C23 H34 N2 O3	46
118	ácido 7-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}heptanoico		
	401	C24 H36 N2 O3	41
119	ácido 3-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)propiónico		
	403	C23 H34 N2 O4	46
120	ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-7-metil-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico		
	465	C27 H34 N2 O4	55

121	ácido 2-(2-{4-[6-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	516	C26 H31 Br N2 O4	34
122	ácido 2-(2-{4-[6-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico		
	530	C27 H33 Br N2 O4	29
123	ácido (2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etilsulfanil)acético		
	391	C21 H30 N2 O3 S	72
124	ácido (4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butilsulfanil)acético		
	419	C23 H34 N2 O3 S	68
125	ácido (3-{3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxy}fenil)acético		
	447	C28 H34 N2 O3	49
126	ácido (4-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}fenil)acético		
	433	C27 H32 N2 O3	36
127	ácido (3-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}fenil)acético		
	433	C27 H32 N2 O3	43
128	ácido 3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico		
	405	C26 H32 N2 O2	35
129	ácido 5-[4-(6-fluoro-1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]furan-2-carboxílico		

	413	C24 H29 F N2 O3	41
	ácido 3-[4-(6-fluoro-1-pentil-1H-indol-3-il) piperidin-1-ilmetil]benzoico		
130	423	C26 H31 F N2 O2	44
	ácido 2-(4-{4-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il) -3-il)piperidin-1-il]butiril}fenil)-2-metil propiónico		
131	487	C31 H38 N2 O3	38
	ácido 3-{3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il) piperidin-1-il]propoxi}benzoico		
132	433	C27 H32 N2 O3	45
	ácido 2-{2-[4-(1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-il) piperidin-1-il]etoxi}benzoico		
133	461	C29 H36 N2 O3	43

Tabla 2

Ejemplo 134

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

A. Preparación del ester metílico del ácido 2-[2-(4-{1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etoxi]benzoico

Se añade a una suspensión de 0,29 g (7 mmol) de una dispersión de NaH al 60% en 10 ml de DMF anhidra en atmósfera inerte, una solución de 1,5 g (4 mmol) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (parte D) en 5 ml de DMF. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se añade una solución de 1,09 g (5,2 mmol) de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante

15 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se trata con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca y después de filtrar, el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo se purifica por
5 cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose 1,3 g (rendimiento 65%) del producto esperado.

MS = 507 [(M+1)⁺, C₃₀H₃₈N₂O₅]

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

10 Se añaden a una solución de 0,7 g (1,4 mmol) del ester metílico del ácido 2-[2-(4-{1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico en 10 ml de alcohol metílico, 10 ml de una solución de alcohol metílico saturada de ácido clorhídrico. El crudo se calienta a 70°C
15 durante 1 hora y el disolvente se elimina a presión reducida. Después de la adición de 20 ml de agua, el crudo se neutraliza con NaOH 2N y la fase acuosa se trata con cloroformo. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtienen 0,5 g del producto esperado.

20 MS = 423 [(M+1)⁺, C₂₅H₃₀N₂O₄]

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

Se añade a una suspensión de 0,012 g (0,04 mmol) de una dispersión de NaH al 60% en 0,5 ml de DMF, una solución de
25 0,042 g (0,01 mmol) del ácido 2-(2-{4-[1-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico en 0,5 ml de DMF. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añade una solución de 0,014 g (0,12 mmol) de bromuro de aliilo en 0,3 ml de DMF. El crudo se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo se disuelve en 1 ml de etanol. Se añaden
30 0,2 ml de una solución acuosa de NaOH 2N y la mezcla se calienta a 60°C durante 3 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y tras la adición de 1 ml de agua, la mezcla
35 se neutraliza con HCl 2N y se extrae con cloroformo. El crudo

se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose 0,015 g (rendimiento 33%) del producto esperado.

MS = 449 [(M+1)⁺, C27 H32 N2 O4]

RMN (CDCl₃) δ = 2.01-2.05 (m, 4H), 2.35-2.62 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 3H), 3.13-3.19 (d, 2H), 3.72-3.77 (t, 2H), 3.91-3.95 (t, 2H), 4.23-4.29 (t, 2H), 4.41-4.46 (t, 2H), 5.12-5.25 (m, 2H), 5.74-5.90 (m, 1H), 6.97-7.45 (m, 7H), 7.55-7.58 (d, 1H), 7.88-7.93 (dd, 1H)

10 Ejemplos 135 y 136

Los compuestos descritos en los Ejemplos 135 y 136 se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 134. Los valores de ESI/MS y los rendimientos se resumen en la Tabla 3.

15

Ejemplo	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	Formula Molecular	Rend. (%)
135	ácido 2-(2-{4-[1-(2-prop-2-iniloxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	447	C27 H30 N2 O4	44
136	ácido 2-(2-{4-[1-(2-propoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico		
	451	C27 H34 N2 O4	51

Tabla 3

Ejemplo 137

20 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

25 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 continua 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
5 seca sobre MgSO_4 , 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
35 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 isobutylmetilcetona 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 descrito en el Ejemplo 1 (parte D), 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 isobutylmetilcetona 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%) del ácido 4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico.

MS = 437 [(M+1)⁺, C₂₆ H₃₂ N₂ O₄]

NMR (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 138

Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-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

Se suspenden 10 g (0,05 mol) de 4-(3-indolil)piperidina, 16,1 g (0,075 mol) del ester metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)benzoico ambos preparados según el Ejemplo 1 (partes A y B), 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 redisuelve en diclorometano y agua y se continua tal como se ha descrito anteriormente. El crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice obteniéndose 9,58 g (rendimiento 51%) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico.

Punto de fusión = 124-125°C.

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

Se disuelven 8,0 g (0,021 mol) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico 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. El crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice obteniéndose 4,12 g (rendimiento del 54%) del ester metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico.

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

A 1,05 g (2,33 mmol) del ester metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

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 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 recristalizan en acetonitrilo, obteniéndose 2,54 g (rendimiento del 64%) del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

Punto de fusión = 147.6-148.9°C.

MS = 437 [(M+1)⁺, C₂₆ H₃₂ N₂ O₄]

RMN (CDCl₃) 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 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 7.0-7.7 (m, 8H)

Ejemplo 139

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

Este compuesto se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte B) partiendo de 3 g (7,9 mmol) de 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoato de metilo, 0,54 g (13,5 mmol) de una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral y 1,67 g (11,08 mmol) de yoduro de 3-metilbutilo. El crudo se hidroliza según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte C) y se purifica por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose 2,7 g (rendimiento del 77%) del producto esperado.

Punto de fusión = 150-151°C

ESI/MS m/e = 435 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₃]

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 0.91-0.93 (d, 6H), 1.48-1.67 (m, 3H), 1.92-1.98 (m, 4H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.88-2.99 (m, 3H), 3.21-3.25 (d, 2H), 4.09-4.14 (t, 2H), 4.42-4.54 (t, 2H), 4.90-5.10 (bs, 1H), 6.96-7.14 (m, 4H), 7.21-7.24 (d, 2H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.53-7.56 (dd, 1H), 7.63-7.66 (d, 1H)

Ejemplo 140

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

- 5 Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte B) partiendo de 3 g (7,9 mmol) de 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]-etoxi}benzoato de metilo, 0,54 g (13,5 mmol) de una suspensión al 60 % de NaH en aceite mineral y 1,04 ml (11,08 mmol) de bromoetil metil
10 eter. El crudo se hidroliza según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte C) y se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, obteniéndose 1,3 g (rendimiento del 39%) del producto esperado.

Punto de fusión = 139-140°C

- 15 ESI/MS m/e = 423 [(M+1)⁺, C₂₅ H₃₀ N₂ O₄]
NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1.91-1.98 (m, 4H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 3H), 3.62-3.65 (t, 2H), 4.25-4.29 (t, 2H), 4.42-4.45 (t, 2H), 5.20-6.00 (bs, 1H), 6.97-7.14 (m, 4H), 7.22-7.24 (d, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.53-7.55 (d, 1H),
20 7.63-7.66 (d, 1H)

Ejemplo 141

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

- 25 Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte B) partiendo de 2,8 g (7,4 mmol) de 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoato de metilo, 0,38 g (9,6 mmol) de una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral y 0,77 mL (8,9 mmol) de bromuro de alilo. El
30 crudo se hidrliza según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte C) y se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose 0,62 g (rendimiento del 23%) del producto esperado.

Punto de fusión = 123-125°C

- 35 ESI/MS m/e = 405 [(M+1)⁺, C₂₅ H₂₈ N₂ O₃]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.96-2.32 (m, 4H), 2.34-2.41 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 3H), 3.12-3.16 (d, 2H), 4.40-4.35 (t, 2H), 4.66-4.68 (m, 2H), 5.08-5.21 (m, 2H), 5.93-6.92 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.03-7.31 (m, 5H), 7.40-7.46 (t, 1H), 7.57-7.60 (d, 1H), 7.88-7.91 (dd, 1H)

Ejemplo 142

Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico

10 A. Preparación del ester etílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)-5-metilbenzoico

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (parte C) partiendo de 5 g (27,8 mmol) del ester etílico del ácido 2-hidroxi-5-metilbenzoico, 7,9 mL (55,5 mmol) de 1-bromo-2-cloro etano y 7,7 g (55,5 mmol) de carbonato potásico. Siguiendo el procedimiento usual y purificación, se obtienen 4,5 g (rendimiento del 68%) del producto esperado.

15 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.37-1.42 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.82-3.86 (t, 2H), 4.24-4.28 (t, 2H), 4.32-4.39 (q, 2H), 6.86-6.89 (d, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.59-7.60 (d, 1H)

20 B. Preparación de 5-metoxi-3-piperidin-4-il-1H-indol

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (partes A y B) partiendo de 5 g (33,9 mmol) de 5-metoxiindol y 13,2 g (86,2 mmol) de clorhidrato de 4-piperidona monohidrato. Siguiendo el procedimiento usual se obtienen 6,5 g (rendimiento del 83%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 231 [(M+1)⁺, C₁₄ H₁₈ N₂ O]

30 C. Preparación el ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte B) partiendo de 1,4 g (3,2 mmol) del ester etílico del ácido 2-{2-[4-(5-metoxi-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}-5-metilbenzoico (preparado como en el Ejemplo 138, parte A), 0,17 g (4,2 mmol) de una suspensión al

60% de NaH en aceite mineral y 0,43 mL (3,8 mmol) de bromoetil etil eter. El crudo se hidroliza según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte C) y se purifica por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose 0,470 g (rendimiento del 35%) del producto esperado.

Punto de fusión = 144-146°C

ESI/MS m/e = 481 [(M+1)⁺, C₂₈ H₃₆ N₂ O₅]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.02-1.07 (m, 3H), 1.90-2.05 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 3H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.80-3.05 (m, 3H), 3.20-3.23 (d, 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 3.50-3.64 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 2H), 6.73-6.76 (d, 1H), 7.09-7.15 (m, 4H), 7.31-7.35 (m, 2H)

Ejemplo 143

Preparación del ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico

A. Preparación de 7-Bromo-3-piperidin-4-il-1H-indol

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (partes A y B) partiendo de 0,95 g (4,8 mmol) de 7-bromoindol y 1,89 g (12,3 mmol) de clorhidrato de 4-piperidona monohidrato. Siguiendo el procedimiento usual se obtienen 1,1 g (rendimiento del 89%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 280 [(M+1)⁺, C₁₃ H₁₅ Br N₂]

B. Preparación del ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte B) partiendo de 1,6 g (3,3 mmol) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(7-bromo-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}-5-metilbenzoico (preparado como en el Ejemplo 129, parte A), 0,17 g (4,2 mmol) de una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral y 0,45 mL (4 mmol) de bromoetil etil eter. El crudo se hidroliza según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte C) y se purifica por cromatografía de gel de sílice, obteniéndose 0,26 g (rendimiento del 34%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 530 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₃ Br N₂ O₄]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.12-1.18 (t, 3H), 1.97-2.00 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.73-3.09 (m, 5H), 3.09-3.13 (d, 2H), 3.41-3.48 (q, 2H), 3.76-3.80 (t, 2H), 4.38-4.41 (t, 2H), 4.66-4.70 (t, 2H), 6.88-6.97 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.50-7.52 (d, 1H), 7.73-7.74 (d, 1H)

Ejemplo 144

Preparación del ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxetil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte B) partiendo de 1,4 g (3,1 mmol) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(7-bromo-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico (preparado como en el Ejemplo 138, parte A), 0,16 g (3,7 mmol) de una suspensión al 60% NaH en aceite mineral y 0,42 ml (3,7 mmol) de bromoetil etil eter. El crudo se hidroliza según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte C) y se purifica por cromatografía de gel de sílice, obteniéndose 0,34 g (rendimiento del 28%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 516 [(M+1)⁺, C₂₆ H₃₁ Br N₂ O₄]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.13-1.52 (t, 3H), 1.98-2.04 (m, 4H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 3H), 3.11-3.14 (d, 2H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.72-4.42 (m, 2H), 4.42-4.45 (t, 2H), 4.66-4.70 (t, 2H), 5.75-5.84 (bs, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.32-7.34 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.91-7.95 (d, 1H)

Ejemplo 145

Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico

A. Preparación de 5-fluoro-3-piperidin-4-il-1H-indol

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (partes A y B) partiendo de 0,7 g (5,5 mmol) de 5-fluoroindol y 2,1 g (13,6 mmol) de clorhidrato de 4-

piperidona monohidrato. Siguiendo el procedimiento usual se obtienen 0,8 g (rendimiento del 67%) del producto esperado. ESI/MS m/e = 219 [(M+1)⁺, C₁₃ H₁₅ F N₂]

5 **B. Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico**

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte B) partiendo de 0,014 g (0,034 mmol) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}-5-metilbenzoico (preparado como el el Ejemplo 138, parte A), 0,003 g (0,08 mmol) de una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral y 0,046 ml (0,044 mmol) de bromoetil etil eter. El crudo se hidroliza según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte C) y se purifica por cromatografía de gel de sílice, obteniéndose 15 0,005 g (rendimiento del 33%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 469 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₃ F N₂ O₄]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.02-1.06 (m, 3H), 1.87-2.05 (m, 4H), 2.15-2.25 (m, 3H), 2.60-2.73 (m, 2H), 2.87-3.10 (m, 3H), 3.20-3.24 (d, 2H), 3.35-3.38 (m, 2H), 3.64-3.67 (t, 2H), 20 4.25-4.29 (t, 2H), 4.35-4.42 (m, 2H), 6.95-7.49 (m, 7H)

Ejemplo 146

Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico

25 **A. Preparación del ester metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)-4-metoxibenzoico**

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (parte C) partiendo de 5 g (27,4 mmol) del ester metílico del ácido 2-hidroxi-5-metilbenzoico, 9 ml (60,3 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano y 5,9 g (42,8 mmol) de carbonato potásico. Siguiendo el procedimiento usual y posterior purificación, se obtienen 6,6 g (rendimiento 99%) del producto esperado.

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.81-3.89 (m, 8H), 4.26-4.30 (t, 2H), 35 6.48-6.49 (d, 1H), 6.54-6.58 (dd, 1H), 7.85-7.88 (d, 1H)

B. Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte B) partiendo de 0,024 g (0,056 mmol) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}-4-metoxibenzoico (preparado como en el Ejemplo 138, parte A), 0,005 g (0,12 mmol) de una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral y 0,076 ml (0,072 mmol) de bromoetil etil eter. El crudo se hidroliza según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte C) y se purifica por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose 0,012 g (rendimiento del 44%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 485 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₃ F N₂ O₅]

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1.01-1.06 (t, 3H), 1.81-2.05 (m, 4H), 2.58-2.70 (m, 2H), 2.81-2.92 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 3H) 3.29-3.69 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 4.25-4.28 (t, 2H), 4.38-4.42 (t, 2H), 6.61-6.65 (dd, 1H), 6.77-6.78 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.36-7.40 (dd, 1H), 7.44-7.48 (dd, 1H), 7.63-7.66 (d, 1H)

Ejemplo 147

Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-7-metil-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

A. Preparación de 7-metil-3-piperidin-4-il-1H-indol

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (partes A y B) partiendo de 1 g (7,6 mmol) de 7-metilindol y 2,9 g (19 mmol) de clorhidrato de 4-piperidona monohidrato. Siguiendo el procedimiento usual se obtienen 0,8 g (rendimiento del 50%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 215 [(M+1)⁺, C₁₄ H₁₈ N₂]

B. Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-7-metil-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte B) partiendo de 0,068 g (0,172 mmol) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(7-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico (preparado como en el Ejemplo

138, parte A), 0,010 g (0,26 mmol) de una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral y 0,023 ml (0,22 mmol) de bromoetil etil eter. El crudo se hidroliza según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte C) y se purifica por cromatografía de gel de sílice, obteniéndose 0,074 g (rendimiento 93%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 451 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₄]

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1.02-1.07 (t, 3H), 1.92-2.11 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.60-2.78 (m, 2H), 2.81-3.04 (m, 3H), 3.24-3.28 (d, 2H), 3.32-3.40 (q, 2H), 3.62-3.66 (t, 2H), 4.43-4.47 (m, 4H), 5.00-5.18 (bs, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.22-7.24 (d, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.54-7.56 (d, 1H)

Ejemplo 148

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

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte B) partiendo de 0,119 g (0,31 mmol) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(1H-indol-3-il) piperidin-1-il]etoxi}benzoico, 0,022 g (0,53 mmol) de una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral y 0,044 ml (0,41 mmol) de yoduro de butilo. El crudo se hidroliza según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte C) y se purifica por cromatografía de gel de sílice, obteniéndose 0,054 g (rendimiento 42%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 421 [(M+1)⁺, C₂₆ H₃₂ N₂ O₃]

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 0.86-0.91 (t, 3H), 1.21-1.29 (m, 2H), 1.68-1.96 (m, 6H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 3H), 3.12-3.16 (d, 2H), 4.08-4.12 (t, 2H), 4.22-4.26 (t, 2H), 6.85-7.25 (m, 6H), 7.31-7.33 (d, 1H), 7.39-7.42 (d, 1H), 7.59-7.61 (d, 1H)

Ejemplo 149

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

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte B) partiendo de 0,119 g (0,31 mmol) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico, 0,022 g (0,52 mmol) de una suspensión del 60% de NaH en aceite mineral y 0,058 ml (0,41 mmol) de yoduro de hexilo. El crudo se hidroliza según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte C) y se purifica por cromatografía de gel de sílice, obteniéndose 0,047 g (rendimiento del 34%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 449 [(M+1)⁺, C₂₈ H₃₆ N₂ O₃]

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 0.81-0.85 (m, 3H), 1.20-1.25 (m, 6H), 1.68-1.94 (m, 6H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.73-2.84 (m, 2H), 3.10-3.14 (d, 2H), 4.06-4.10 (t, 2H), 4.15-4.21 (m, 2H), 6.87-7.12 (m, 5H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.58-7.60 (d, 1H)

Ejemplo 150

Preparación del ácido 2-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-6-fluoro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

A. Preparación del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

Este compuesto se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte A) partiendo de 1,2 g (5,5 mmol) de 6-fluoroindol, preparado según el Ejemplo 1 (partes A y B) y 1,53 g (7,2 mmol) del ester metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)benzoico, obteniéndose 2,1 g (rendimiento 96%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 397 [(M+1)⁺, C₂₃ H₂₅ F N₂ O₃]

B. Preparación del ácido 2-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-6-fluoro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

Este compuesto se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 138 (parte B) partiendo de 2 g (5,1 mmol) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-il)

8x

piperidin-1-il]etoxi}benzoico, 0,51 g (12,8 mmol) de una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral y 0,99 ml (10,2 mmol) de bromuro de ciclopropilmetilo. El crudo se hidroliza según el precedimientó descrito en el Ejemplo 138 (parte C) y se purifica por cromatografía con gel de sílice, obteniéndose 0,32 g (rendimiento 18%) del producto esperado. Punto de fusión= 97°C.

ESI/MS m/e = 437 [(M+1)⁺, C₂₆ H₂₉ F N₂ O₃]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.33-0.38 (m, 2H), 0.59-0.66 (m, 2H), 1.21-1.27 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 4H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 3H), 3.13-3.17 (m, 2H), 3.84-3.86 (m, 2H), 4.41-4.44 (t, 2H), 6.50 (bs, 1H), 6.80-6.87 (t, 1H), 6.96-7.12 (m, 4H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.90-7.93 (t, 1H)

Ejemplo 151

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

Una solución de 1,33 g (33 mmol) de hidróxido sódico en 120 ml de agua se añade a una suspensión de 6,31 g (16,6 mmol) del ester metílico del ácido 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico (preparado en el Ejemplo 1, parte D) en 120 ml de etanol. Esta mezcla se calienta a 60°C durante 3 horas y el disolvente se elimina a presión reducida. Tras la adición de 50 ml de agua, el crudo se neutraliza con HCl 2N y el sólido formado se separa. Tras cristalización en acetonitrilo, se obtienen 2,6 g (rendimiento 43%) de un sólido blanco que corresponde al producto esperado.

Punto de fusión = 230°C

ESI/MS m/e = 365 [(M+1)⁺, C₂₂ H₂₄ N₂ O₃]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.91-2.07 (m, 4H), 2.53-2.72 (m, 2H),

2.86-2.98 (m, 3H), 3.19-3.23 (d, 2H), 4.38-4.44 (m, 2H),
6.93-7.09 (m, 4H), 7.21-7.24 (d, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H),
7.54-7.56 (d, 1H), 7.62-7.64 (d, 1H)

5 **Ejemplo 152**

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

A. Preparación del ester etílico del ácido 4-(1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

10 A 5 g de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol preparados en el Ejemplo 1 (parte A) 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
15 horas y se añade 20 ml de agua. La capa orgánica se separa y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 5,22 g de un aceite incoloro.

B. Preparación del ester etílico del ácido 4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxílico

20 En un reactor de acero cerrado, se disuelven 5,1 g del ácido 4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxílico en 13,5 ml de metanol. La solución se somete a hidrogenación 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.
25 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 blanco.

Punto de fusión: 114-116 °C

C. Preparación del ester etílico del ácido 4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-carboxílico

30 A una suspensión de 0,75 g de hidruro sódico al 60% en aceite

mineral en 20 ml de DMF anhidra se añaden 4 g del ácido 4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-carboxílico.

Posteriormente se añade gota a gota 1,91 g de 2-cloroetil etiléter a temperatura ambiente y la mezcla se agita a 20-25
5 °C durante 16 horas. Se añade agua cuidadosamente y se utiliza acetato de etilo como disolvente de extracción. Se 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
10 éter/hexano obteniéndose un sólido.

Punto de fusión: 56-58 °C.

D. Preparación de 4-[1-(2-etoxietil)indol-3-il]piperidina

A 4 g del ácido 4-[1-(2-etoxietil)indol-3-il]piperidin-1-carboxílico y 3,81 g de hidróxido potásico al 85% se añaden
15 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 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%
20 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.

25 Punto de fusión: 166-168 °C.

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

Se disuelven 0,5 g (1,84 mmol) de 4-[1-(2-etoxietil)indol-3-il]piperidina y 0,55 g (2,4 mmol) del ester etílico del ácido
30 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
 5 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.
 10 Punto de fusión: 85°C

Ejemplo 153

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

15 A una solución de 0,5 g (1,84 mmol) de 4-[1-(2-
 etoxietil)indol-3-il)piperidina preparada como en el Ejemplo
 152 (parte D) 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
 20 reducida. El residuo se trata con agua y acetato de tilo. El
 producto crudo obtenido tras la eliminación del disolvente se
 disuelve con 3 ml de alcohol etílico y se añaden 2 ml de una
 solución acuosa de hidróxido sódico 2N. La mezcla se agita a
 temperatura ambiente durante 18 horas y se neutraliza con HCl
 25 6N. Se extrae con cloroformo y se elimina el disolvente,
 obteniéndose 0,420 g (rendimiento 67%) de un aceite amarillo.
 ESI/MS m/e = 345 [(M+1)⁺, C₂₀ H₂₈ N₂ O₃]
 NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1.01-1.06 (t, 3H), 1.83-2.05 (m, 4H),
 2.61-2.75 (m, 4H), 2.95-3.15 (m, 3H), 3.29-3.41 (m, 4H),
 30 3.63-3.67 (m, 2H), 4.21-4.27 (m, 2H), 6.93-7.07 (m, 1H),
 7.11-7.15 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.59-7.61 (d, 1H)

Ejemplo 154**Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico**

- 5 Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 152 (partes D y E) partiendo de 0,85 g (3,1 mmol) de 1-(2-etoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-indol, 0,97 g (4,0 mmol) del ester metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)-5-metilbenzoico, 0,65 g (4,7 mmol) de carbonato potásico y
10 0,38 g (2,3 mmol) de yoduro potásico. Después de la saponificación y purificación a través de gel de sílice se obtienen 0,52 g (rendimiento 36%) del correspondiente ácido carboxílico.

Punto de fusión = 109-112°C

- 15 ESI/MS m/e = 451 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₄]
NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.12-1.19 (t, 3H), 2.01-2.05 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.36-2.39 (m, 2H), 2.80-2.84 (t, 2H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.13-3.16 (d, 2H), 3.42-3.49 (q, 2H), 3.72-3.76 (t, 2H), 4.22-4.27 (t, 2H), 4.38-4.42 (t, 2H), 6.10-6.20 (bs, 1H),
20 6.94-7.26 (m, 5H), 7.33-7.36 (d, 1H), 7.56-7.59 (d, 1H), 7.71 (s, 1H)

Ejemplo 155

- 25 **Preparación del ácido 2-[4-(4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butiril)fenil]-2-metilpropiónico**

- Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 152 (partes D y E) partiendo de 0,1 g (0,37 mmol) de 1-(2-etoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-indol, 0,142 g (0,48 mmol) del ester metílico del ácido 2-[4-(4-cloro butiril)fenil]-2-metilpropiónico,
30 0,07 g (0,48 mmol) de carbonato potásico y 0,04 g (0,24 mmol) de yoduro potásico.

ESI/MS m/e = 505 [(M+1)⁺, C₃₁ H₄₀ N₂ O₄]

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1.02-1.06 (t, 3H), 1.51 (s, 6H),
1.98-2.50 (m, 6H), 2.73-2.96 (m, 5H), 3.10-3.14 (t, 2H),
3.31-3.42 (m, 4H), 3.64-3.67 (t, 2H), 4.24-4.27 (t, 2H),
5 6.97-7.02 (t, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.43-7.62 (m, 3H),
7.62-7.64 (d, 1H), 7.94-7.96 (m, 2H)

Ejemplo 156

Preparación de 1-(2-etoxietil)-3-(1-{3-[4-(2H-tetrazol-
10 5-il)fenoxil]propil}piperidin-4-il)-1H-indol

A. Preparación de 4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}propoxy)benzonitrilo

Una solución de 0,32 g (1,34 mmol) de 4-(3-bromopropoxi)
benzonitrilo en 1 ml de isobutil metil cetona se añade a una
15 mezcla de 0,28 g (1,03 mmol) de 1-(2-etoxietil)-3-
piperidin-4-il-1H-indol preparada con en el Ejemplo 142
(parte D), 0,21 g (1,6 mmol) de carbonato potásico y 0,13 g
(0,8 mmol) de yoduro potásico en 4,5 ml de isobutil metil
cetona. La mezcla de reacción se calienta areflujo durante
20 16 horas, se filtran las sales inorgánicas y el disolvente
se elimina a presión reducida. El crudo se purifica por
cromatografía en gel de sílice, obteniéndose 0,31 g
(rendimiento 70%) de
4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il] piperidin-1-
25 il}propoxi)benzonitrilo.

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.12-1.19 (t, 3H), 1.87-2.26 (m,
8H), 2.57-2.64 (t, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.07-3.13 (d,
2H), 3.37-3.48 (q, 2H), 3.69-3.74 (t, 2H), 4.07-4.13 (t,
2H), 4.21-4.27 (t, 2H), 6.93-7.35 (m, 5H), 7.35-7.65 (m,
30 4H)

B. Preparación de 1-(2-etoxietil)-3-(1-{3-[4-(2H-tetrazol-

5-il)fenoxi]propil)piperidin-4-il)-1H-indol

A una solución de 0,108 g (0,25 mmol) de 4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il) propoxi)benzonitrilo en 1,5 ml de DMF anhidra, se añaden
5 0,110 g (2 mmol) de cloruro amónico y 0,135 g (2 mmol) de azida. El crudo se calienta a 110°C durante 18 horas, se enfría a temperatura ambiente y se añade 1 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 2N. La mezcla se lleva a pH 6 y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Se purifica por
10 cromatografía en gel de sílice y se obtienen 0,05 g (rendimiento 41%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 475 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₆ O₂]

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1.02-1.07 (t, 3H), 1.92-2.11 (m, 2H),
2.14-2.49 (m, 4H), 2.94-3.02 (m, 3H), 3.11-3.16 (t, 2H),
15 3.47-3.51 (d, 2H), 3.64-3.68 (t, 2H), 4.12-4.16 (t, 2H),
4.25-4.29 (t, 2H), 6.98-7.18 (m, 5H), 7.44-7.47 (d, 1H),
7.62-7.64 (d, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H)

Ejemplo 157

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

A. Preparación del ester etílico del ácido 4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxílico

17 ml (0,18 mol) de etil cloroformiato se añaden a una
25 suspensión de 30 g (0,15 mol) de 4-(3-indolil)piperidina y 28 ml (0,18 mol) de trietilamina en 185 ml de dicloro metano, manteniendo la temperatura entre 20 y 25°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se añaden 150 ml de agua. La fase orgánica se separa y el disolvente se
30 elimina a presión reducida, obteniéndose 36 g (rendimiento 88%) del producto esperado.

B. Preparación del ester etílico del ácido 4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxílico

A una suspensión de 0,76 g (19 mmol) de hidróxido sódico al 60%, en aceite mineral, en 15 ml de DMF anhidra, se añade una
5 solución de 4 g (15 mmol) del ester etílico del ácido 4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxílico en 5 ml de DMF anhidra. Transcurridos 30 minutos a temperatura ambiente, se añade 1,71 ml (18 mmol) de bromuro de ciclopropilmetilo en 5 ml de DMF. El crudo se agita a temperatura ambiente durante
10 14 horas y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo se trata con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca en sulfato magnésico, y tras filtración el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 4,7 g del producto esperado.

15 ESI/MS m/e = 327 [(M+1)⁺, C₂₀ H₂₆ N₂ O₂]

C. Preparación de 1-ciclopropilmetil-3-piperidin-4-il-1H-indol

Una solución de 4,95 g (75 mmol) de hidróxido potásico en 25 ml de iso-propanol se añade 4,7 g (15 mmol) del ester etílico
20 del ácido 4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxílico y la mezcla se calienta 95-100°C durante 16 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se trata con agua y tolueno. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y después de filtrar, el disolvente
25 se elimina a presión reducida, obteniéndose 3,2 g (rendimiento 89%) del producto esperado.

ESI/MS m/e = 255 [(M+1)⁺, C₁₇ H₂₂ N₂]

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

30 Una suspensión que contiene 3,6 g (14 mmol) de 1-ciclopropilmetil-3-piperidin-4-il-1H-indol, 3,7 g (18 mmol) del

ester metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)benzoico (preparado en el Ejemplo 1, parte C), 2,9 g (21 mmol) de carbonato potásico y 1,7 g (11 mmol) de yoduro potásico en 70 ml de iso-butilmetilcetona se calienta a 90°C durante 16 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se trata con agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y tras filtración el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 6,5 g de un aceite incoloro. Este crudo se disuelve en 350 ml de etanol y 14 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 2N. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y el disolvente se elimina a presión reducida y se añaden 50 ml de agua. El crudo se neutraliza, se extrae con cloroformo y se purifica por cromatografía con gel de sílice, obteniéndose 2,27 g (rendimiento 39%) del producto esperado.

Punto de fusión= 145-147°C

ESI/MS m/e = 419 [(M+1)⁺, C₂₆ H₃₀ N₂ O₃]

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 0.36-0.39 (m, 2H), 0.47-0.51 (m, 2H), 0.1.17-1.24 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 4H), 2.60-2.69 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 3H), 3.20-3.24 (d, 2H), 3.97-3.99 (d, 2H), 4.42-4.45 (t, 2H), 6.10 (bs, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.09-7.14 (t, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.36-7.47 (m, 2H), 7.52-7.54 (d, 1H), 7.64-7.66 (d, 1H)

25 Ejemplo 158

Preparación del ácido 3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico

Este compuesto se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 157 (parte D) partiendo de 1,5 g (6 mmol) de 1-ciclopropilmetil-3-piperidin-4-il-1H-indol, 1,8 g (7,8 mmol) del ester metílico del ácido 3-bromometilbenzoico, 1,2

g (9 mmol) de carbonato potásico y 0,9 g (4,5 mmol) de yoduro potásico en 25 ml de iso-butilmetilcetona. El crudo se purifica por cromatografía con gel de sílice, obteniéndose 0,63 g (rendimiento 27%) del producto esperado.

5 Punto de fusión= 207°C

ESI/MS m/e = 389 [(M+1)⁺, C₂₅ H₂₈ N₂ O₂]

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 0.33-0.37 (m, 2H), 0.46-0.50 (m, 2H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.92-1.97 (d, 2H), 2.20-2.27 (t, 2H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.94-2.98 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.95-3.98 (d, 2H), 6.95-7.00 (t, 1H), 7.07-7.12 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.43-7.62 (m, 4H), 7.85-7.88 (d, 1H), 7.96 (s, 1H)

Ejemplo 159

15 Preparación del ácido (4-{3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}fenil)acético

Este compuesto se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 157 (parte D) partiendo de 1,5 g (6 mmol) de 1-ciclopropilmetil-3-piperidin-4-il-1H-indol, 2 g (6,6 mmol) del ester etílico del ácido [4-(3-cloropropoxi)fenil]acético, 1,7 g (12 mmol) de carbonato potásico y 1 g (6,15 mmol) de yoduro potásico en 32 ml de iso-butilmetilcetona. El crudo se purifica por cromatografía con gel de sílice, obteniéndose 1,6 g (rendimiento 58%) del producto esperado.

25 Punto de fusión= 83-85°C

ESI/MS m/e = 447 [(M+1)⁺, C₂₈ H₃₄ N₂ O₃]

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 0.35-0.37 (m, 2H), 0.47-0.50 (m, 2H), 1.13-1.20 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 4H), 2.05-2.13 (t, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.97-3.00 (d, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.95-4.01 (m, 4H), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.95-7.00 (t, 1H), 7.07-7.18 (m, 4H), 7.42-7.45 (d,

1H), 7.54-7.56 (d, 1H)

Ejemplo 160

Preparación de una composición farmacéutica: Jarabe

5 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:

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

Procedimiento:

20 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)

25 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
30 utilizando una maquinaria llenadora apropiada

Example 161**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
10 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.

20 Ejemplo 162**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:

25 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
30 estearil fumarato sódico	80 g
dióxido de silicio coloidal	80 g

Procedimiento:

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

10

15

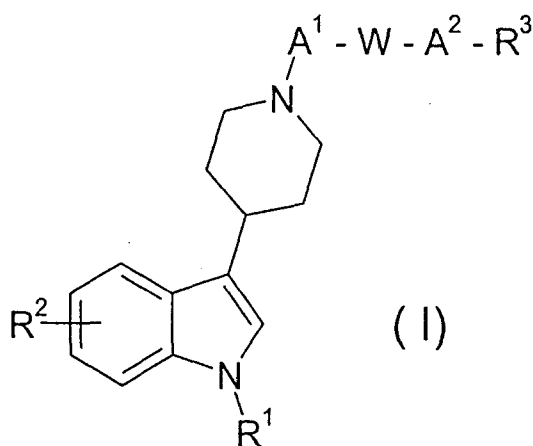
20

25

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



15

en donde :

A¹ representa un grupo alquilenos, alquilenoxi, alquilentio, alcanoil o hidroxialquilenos;

A² representa un enlace sencillo, un grupo alquilenos o alquilenos;

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

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquilenos, alquilenos, alcoxialquilo, alquilenoxialquilo, alquilenoxialquilo, alcoxialquilo, fenilalquilo en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo, alcoxi o arilalcoxi o un grupo cicloalquilalquilo en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos alquilo o grupos alcoxi;

R² representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alquilo o alcoxi; y

R³ representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazolilo ; y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde los grupos alquilo, alquilenos, alquilenos,

40

alquilenoxi, alquilentio, alcanoilo, hidroxialquilenos y alcoxi tienen hasta 7 átomos de carbono.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en donde A^1 representa un grupo alquilenos, alquilenoxi, hidroxialquilenos o alquilentio.

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

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde W representa un grupo furanileno o un grupo fenileno opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de fluor, cloro o bromo, grupos metilo o grupos metoxi.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde W representa un grupo no sustituido furanileno, un grupo no sustituido fenileno, fluorofenileno, dibromofenileno, metilfenileno o metoxifenileno.

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

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde A^2 representa un enlace sencillo o un grupo metileno, etileno, propileno, metiletileno, butileno o etenileno.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-7} alquilo, alquilenos o alquilenos, un grupo C_{2-5} alcoxialquilo, un grupo C_{3-7} alquinoxialquilo, un grupo C_{3-7} alquinoxialquilo, un grupo C_{3-7} alcoxialquilo, un grupo bencilo o feniletilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos C_{1-4}

alquilo, metoxi o benciloxi o un grupo cicloalquilalquilo en donde el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o decalinilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de de halógeno, grupos C₁₋₄ alquilo o metoxi y la parte alquílica del grupo cicloalquilalquilo es metileno, etileno, propileno o butileno.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo propilo, butilo, isobutilo pentilo, hexilo, heptilo, 2-metilpropilo, 3-metilbutilo, alilo, propenilo, propinilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, propoxietilo, iso-propoxietilo, prop-2-iniloxietilo, prop-2-eniloxietilo, metoxietoxietilo, 4-fluorobencilo, 4-metoxibencilo, 4-(tert-butil)bencilo, 4-benciloxibencilo, 4-metoxifeniletilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo o ciclohexilpropilo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R² representa un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo o un grupo metilo o metoxi.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores con actividad antihistamínica o antialérgica con reducidos efectos secundarios cardiovasculares o sobre el sistema nervioso central.

13. 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

30 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-(3-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico
- 5 ácido 4-{3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}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
- 10 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
- 15 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
- 20 ácido 2-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]benzoico
- ácido 2-(3-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico
- 25 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
- ácido 3-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]benzoico
- 30 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
- ácido 4-[3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propoxi]benzoico
- 5 ácido 4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)benzoico
- ácido 3-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)propiónico
- 10 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
- ácido 4-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butírico
- 15 ácido 4-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]butírico
- ácido 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etil]fenil}propiónico
- ácido 3-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propiónico
- 20 ácido 3-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il)etil]fenil]propiónico
- ácido 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etil]fenil}acrílico
- ácido 3-(4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etil}fenil)acrílico
- 25 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
- 30 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-metilpropiónico
- ácido [2-(4-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-indol-3-il}piperidin-1-il)etoxi]acético
- 5 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
- 10 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-ilmetil]furan-2-carboxílico
- 15 ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}furan-2-carboxílico
- ácido 5-(4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil)furan-2-carboxílico
- 20 ácido 2-[4-(4-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}-1-hidroxibutil)fenil]-2-metilpropiónico
- ácido 2-(2-[4-(1-heptil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi)benzoico
- ácido
- 25 2-(2-{4-[1-(4-tert-butilbencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- ácido 2-(2-{4-[1-(4-metoxibencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- ácido 2-(2-{4-[1-(4-benciloxibencil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- 30 ácido 2-(2-[4-(1-iso-butil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]

- etoxi}benzoico
- ácido 2-[2-(4-{1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1H-indol-3-il})piperidin-1-il)etoxi]benzoico
- ácido 2-(4-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etil} fenil)
- 5 -2-metilpropiónico
- ácido 2-(4-{4-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]butiril}fenil)
- 2-metilpropiónico
- ácido 2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico
- ácido 3-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico
- 10 ácido 4-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico
- ácido (3-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}fenil)
- acético
- ácido (3-{3-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}fenil)
- acético
- 15 ácido (4-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}fenil)
- acético
- ácido (4-{3-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]propoxi}fenil)
- acético
- 3-(1-{3-[3-(1H-tetrazol-5-il) fenoxi]propil}piperidin-4-il)-1H
- 20 -indol
- ácido 2-metil-2-[4-(2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]
- piperidin-1-il}etil) fenil]propiónico
- ácido 2-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin
- 1-il}etil) fenil]-2-metilpropiónico
- 25 ácido 2-metil-2-[4-(4-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]
- piperidin-1-il}butiril) fenil]propiónico
- ácido
- 2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}
- benzoico
- 30 ácido
- 2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}

- benzoico
ácido
3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}
benzoico
5 ácido
4-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-ilmetil}
benzoico
ácido [3-(2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)fenil]acético
10 ácido [3-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)fenil]acético
ácido [3-(3-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)fenil]acético
ácido [3-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)fenil]acético
15 ácido [4-(2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)fenil]acético
ácido [4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)fenil]acético
20 ácido [4-(3-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)fenil]acético
ácido [4-(3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}propoxi)fenil]acético
ácido 2-{2-[4-(1-prop-2-inil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico
25 ácido 2-metil-2-[4-(4-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}butiril)fenil]propiónico
1-(2-etoxietil)-3-(1-{3-[2-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi]propil}piperidin-4-il)-1H-indol
30 1-(3-metilbutil)-3-(1-{3-[2-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi]propil}piperidin-4-il)-1H-indol

105

- 1-(3-metilbutil)-3-(1-{3-[4-(2H-tetrazol-5-il) fenoxi]propil}
piperidin-4-il)-1H-indol
ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
5 ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
10 piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
15 ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-
1-il}etoxi)-6-fluorobenzoico
ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol
-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol
20 -3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol
-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol
-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
25 ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol
-3-il]piperidin-1-il}etoxi)benzoico
ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]
30 piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]

- piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]
5 piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
10 ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]
15 piperidin-1-il}etoxi)benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
20 ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-propil-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}etoxi)
25 benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-iso-propoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin
-1-il}etoxi)benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(3-metoxipropil)-1H-indol-3-il]piperidin
-1-il}etoxi)benzoico
30 ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico

- ácido 2-(2-(4-[1-(2-etoxietil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- ácido 2-(2-(4-[1-(2-etoxietil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
- 5 ácido 2-(2-(4-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- ácido 2-(2-(4-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- 10 ácido 2-(2-(4-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
- ácido 5-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}
pentanoico
- ácido 6-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}
hexanoico
- 15 ácido 7-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}
heptanoico
- ácido 3-(3-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}
propoxi)propiónico
- ácido 2-(2-(4-[1-(2-etoxietil)-7-metil-1H-indol-3-il]
20 piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- ácido 2-(2-(4-[6-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- ácido 2-(2-(4-[6-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- 25 ácido (2-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}
etilsulfanil)acético
- ácido (4-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}
butilsulfanil)acético
- ácido (3-(3-(4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin
30 -1-il]propoxi)fenil)acético
- ácido (4-(2-(4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin

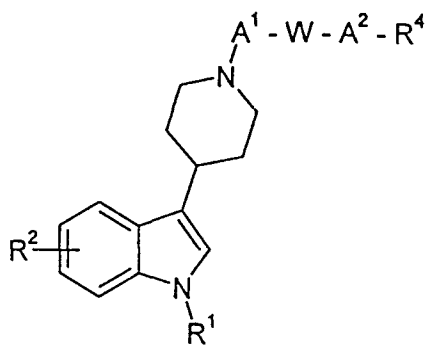
- 1-il]etoxi}fenil)acético
ácido (3-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin
-1-il]etoxi}fenil)acético
ácido 3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-ilmetil]
5 benzoico
ácido 5-[4-(6-fluoro-1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il
metil]furan-2-carboxílico
ácido 3-[4-(6-fluoro-1-pentil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il
metil]benzoico
10 ácido 2-(4-{4-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin
-1-il]butiril}fenil)-2-metilpropiónico
ácido 3-{3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-
il]propoxi}benzoico
ácido 2-{2-[4-(1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-il)piperidin
15 -1-il]etoxi}benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-aliloxietil)-1H-indol-3-il]piperidin
-1-il}etoxi)benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-prop-2-iniloxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
20 ácido 2-(2-{4-[1-(2-propoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin
-1-il}etoxi)benzoico
ácido 4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-
il}etoxi)benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-
25 il}etoxi)benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(3-metilbutil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}
etoxi)benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}
etoxi)benzoico
30 ácido 2-{2-[4-(1-alil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}
benzoico

- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- 5 ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)-5-metilbenzoico
- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]
10 piperidin-1-il}etoxi)-4-metoxibenzoico
- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-7-metil-1H-indol-3-il]
piperidin-1-il}etoxi)benzoico
- ácido 2-{2-[4-(1-butiril-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}
benzoico
- 15 ácido 2-{2-[4-(1-hexil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}
benzoico
- ácido 2-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-6-fluoro-1H-indol-3-il)
piperidin-1-il]etoxi}benzoico
- ácido 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico
- 20 ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}
propiónico
- ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-1-il}
etoxi)-5-metilbenzoico
- ácido 2-[4-(4-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]piperidin-
25 -1-il}butiril)fenil]-2-metilpropiónico
- 1-(2-etoxietil)-3-(1-{3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi]propil}
piperidin-4-il)-1H-indol
- ácido 2-(2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-
-1-il]etoxi)benzoico
- 30 ácido 3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-
ilmetil]benzoico

ácido (4-{3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)piperidin
-1-il]propoxi}fenil)acético

14. Un procedimiento para preparar un compuesto tal como
se define en cualquiera de las anteriores reivindicaciones,
5 que comprende

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



(VI)

20 en donde R^1 , R^2 , A^1 , A^2 y W son como se define 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)

25

30

en donde R^1 , R^2 , A^1 , A^2 y W son como se ha definido en la reivindicación 1 y R^4 es un grupo nitrilo.

15. El ester tert-butílico del ácido 4-(2-cloroetoxi)benzoico, el ester metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)benzoico, o 4-[1-(2-etoxietil)indol-3-il] piperidina.

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

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 13 o una composición de acuerdo con la reivindicación 16 para el uso de un método de tratamiento para el cuerpo humano o animal.

18. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquierade las reivindicaciones de la 1 a la 13 o una composición de acuerdo con la reivindicación 16 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades alérgicas incluyendo asma bronquial, rinitis, conjuntivitis, dermatosis y urticaria.

25

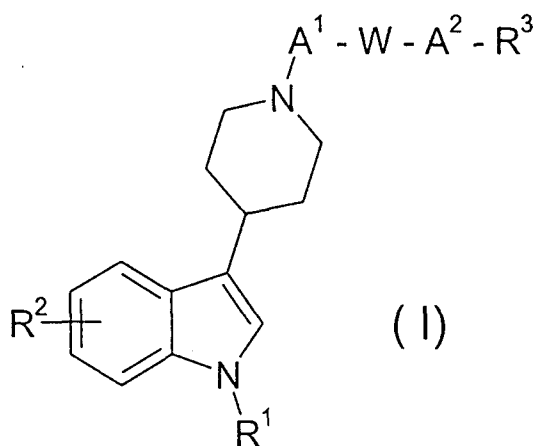
30

RESUMENDERIVADOS DE INDOLILPIPERIDINAS COMO AGENTES
ANTI-HISTAMINICOS Y ANTIALERGICOS

5

Un compuesto de fórmula (I):

10



en donde :

- 15 A¹ representa un grupo alquileo, alquilenoxi, alquilentio, alcanoil o hidroxialquileo;
- A² epresenta un enlace sencillo, un grupo alquileo o alquenileno;
- W representa un enlace sencillo, un grupo fenileno o
- 20 furanileno opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o grupos alcoxi y/o grupos alquilo;
- R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

- alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo,
alqueniloxialquilo, alquiniloxialquilo, alcoxi-
alcoxialquilo, fenilalquilo en donde el anillo fenilo
está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de
5 halógeno o grupos alquilo, alcoxi o arilalcoxi
(preferentemente fenilalcoxi) o un grupo
cicloalquilalquilo en donde el grupo cicloalquilo esta
opcionalmente sustituido por uno o más átomos de
halógeno, grupos alquilo o grupos alcoxi;
10 R^2 representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un
grupo alquilo o alcoxi; y
 R^3 representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazolilo;
y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables,
proceso para su preparación y su uso medicinal.

11194
6921

2654

CAVELIER, PERDOMO & CAVELIER

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

For patents, designs, trademarks, service marks, commercial names, ensigns.

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica y de servicio, nombres comerciales y enseñas.

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado(s)
.....
domiciliado(s) en

por el presente conferimos poder a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, para

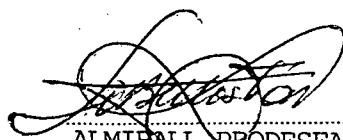
y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas y de servicio; el depósito de nombres comerciales y enseñas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; y c) para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy

en

NOTARY
AND CONSUL

m



ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.,
Manuel Bellostas

I (we), the undersigned ALMIRALL PRODESFARMA S.A., Spanish body corporate

of Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, Spain

hereby grant to GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO and ERNESTO CAVELIER, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, Power of Attorney to obtain the registration of patent applications

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, models and designs; the registration of trademarks, collective and service marks; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us); and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys-in-fact in or out of Court.

Given and signed this 14th day of May 1999

in Barcelona - Spain

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONFORME CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

14 JUN 2000

Manuel Lopez

LEGALIZATION

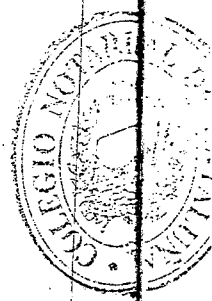
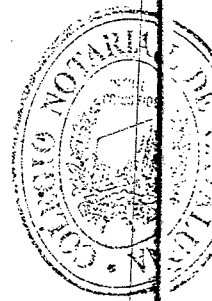
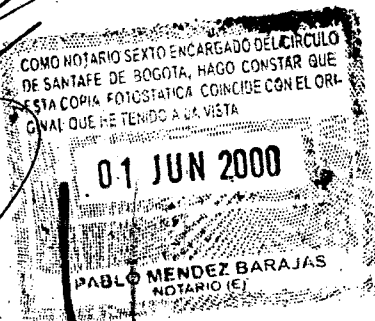
Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE:-----
Que por ser de mi conocidas reputo legítimas y auténticas las firma y rúbrica que anteceden de Don Manuel Bellostas Sánchez y de Don Manuel López González, efectuándose esta legitimación conforme al artículo 256 del Reglamento Notarial, o sea, que la mismo sólo se refiere a la legitimación de las firmas y no a su contenido, en concordancia con el párrafo tercero del apartado 2º del artículo 207 de dicho Reglamento, mediante acta notarial, por mí autorizada en el día de hoy.-----
Anotado en mi Libro Indicador nº 5, Asiento nº 989 .-----
En Barcelona, a 17 MAYO 1999

17

MAYO 1999



[Handwritten signature]



Consular legalization is necessary.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según los artículos 65 del C. de P. C. y 480 del C. de C., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

2V7238295



LEGALIZACION.

COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA

Visto Bueno para legalizar el signo, firma y rúbrica de
D. SALVADOR CARBALLO CASADO-----
Notario de esta ciudad, en legitimación de firmas de --
D. Manuel Bellostas Sánchez y D. Manuel López González,
puestas al pie de un Poder, expedido por "ALMIRALL PRO-
DESFARMA, S.A.", de fecha 17 de Mayo de 1999.-----

Barcelona, 18 de mayo de 1999.



1999

José A. Marín Sánchez
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA
AUTENTICACION N° 916.

Barcelona, 25 de mayo de 1999

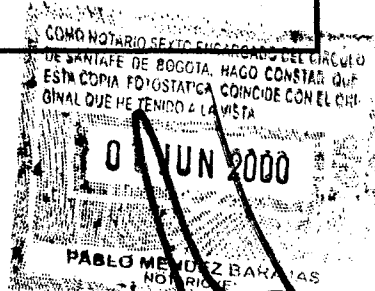
El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA que el señor(a) José A. Marín Sánchez, quien autoriza el presente documento, ejercía legalmente en la fecha allí expresada, las funciones de, Censor 1° del Colegio de Notarios de Cataluña, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este Consulado.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Derechos Cancelados: US\$ 22.00

Impuesto de Timbre US\$ 7.00
Derechos Consulares US\$ 15.00

JOSE NOE RIOS MUÑOZ
Cónsul General



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO
DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORI-
GINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

01 JUN 2000

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

262262
Koe 2105

UNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

99 JUN -4 PM 12:29

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD POR EL
CONTenido



116

Nº 029

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA

CERTIFICA:

Que la Compañía Mercantil "**ALMIRALL PRODESFARMA, SOCIEDAD ANONIMA**" existe legalmente y está organizada de conformidad con las leyes de España, domiciliada en Barcelona Ronda Gral. Mitre Nº 151 y que actualmente cumple con su objeto social.

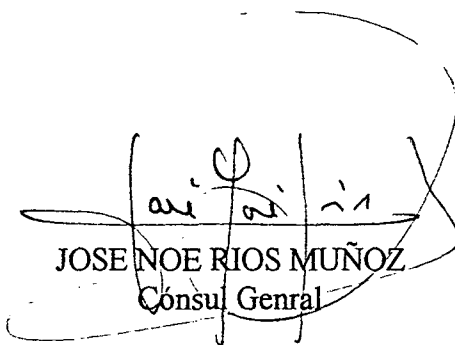
Que está registrada en el Registro Mercantil de Barcelona, en el Tomo 21.795, Folio 16, Hoja Nº B- 28.089, inscripción 6ª, con CIF Nº A-58869389.

Que los señores **Manuel Bellostas Sánchez, Jesús Beneito Puchades, Carlos Blanquer Fonquerne, Jose Manuel Dosilo Castro, Joan Figueras Carreras, Manuel López González, Angel Perez Martinez, David John Roberts y Jorge Salvat Filomeno** desempeñan actualmente el cargo de **Apoderados**, actuando conjuntamente dos cualesquiera de ellos de la Sociedad y que tiene facultad suficiente para otorgar poderes y nombrar apoderados en el exterior.

Que todos los hechos anteriores me constan por haber tenido a la vista los documentos respectivos.

El Cónsul General de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

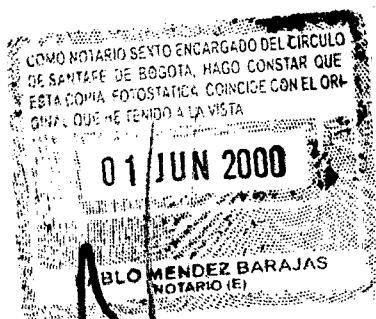
El presente certificado se expide a petición de los interesados en Barcelona, a los veinticinco (25) días del mes de mayo de mil novecientos noventa y nueve.


JOSE NOE RIOS MUÑOZ
Cónsul Genral

Pagado Impuesto de Timbre	US\$	7,00
Derechos Consulares	US\$	100,00



Almirall Prodespin
COW 11194 801 0033



№ 6222/01
FIRMA APARECE EN EL
CINCUENTIO DESEMPEÑA
FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

99 JUN -4 PM 12/78

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

117
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

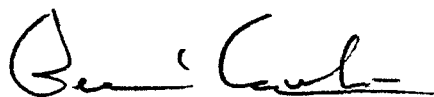
Poderdante: ALMIRALL PRODESFARMA S.A.

Poder conferido el: 14-05-99

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

Nota
los folios
118 Tarjeta archivo propietarios
119 " " temático,
fueron retirados para archivar.

Julio 13 del 2000

Se retiró folio 120: Extracto para
publicación

202041

18 marzo /02

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

16 DIC. 1999

Ante M^{te} JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente,

[Firma]
[Firma]

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C.

2877927
438019

y la(s) Libreta(s) Militar(es):

832 - 31929

donde liado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

[Firma]

[Firma]





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

121/018

NIT : 800176007

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00041546 00000000 Folios: 121
Fecha (AMD): 2000-06-02 16:52:51
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 33,631
FECHA : MAYO 29 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

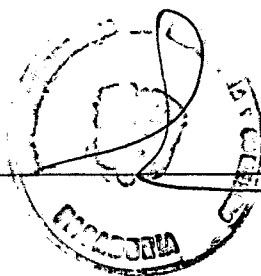
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VAL. PAGO
CANELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050 00024-0	745477	25,947,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	609,000.00
	TOTAL :	609,000.00

CON. SEISCIENTOS NOVENO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.

Cdo. 11194-801-005-8

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

122
119



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN

Radicación : 00041546 00000000
Fecha (AMD): 2000-06-02 16:52:51
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 121

PATENTE DE INVENCION [4]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante
- Nombre e identificación del Inventor
- Título o nombre de la Invención
- Descripción
- Reivindicaciones 97.
- Resumen 112
- Comprobante de Pago 121

- []
- []
- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA [4]

INCOMPLETA []

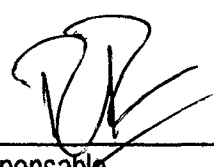
DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

2000-06-06
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-41546

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 6 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1098
00 041.546
A 61K 31/475 II 31/445

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 13 del 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1098
EXPEDIENTE 00 041.546
IPC A 61 K 31/475 // 31/445

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 13 del 2000
--	------------------------------------	---

126
123
2000-08-03
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-41546

AUTO 1990

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

01 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 03 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA