

Q.F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-127694

54. TITULO **"DERIVADOS DE INDOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA"**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 401/12

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**

DOMICILIO Basilea, Suiza

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLORED A RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTA, D.C. **20 DIC 2006**

(FORMA P 10)

5-2

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-127694- -00000-0000
 Fe: 2006-12-20 15:58:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tm. 11 PATENTEYII
 Eva: 379 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION
 Folio: 230

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: MCARTHUR, Silvia, Gatti; HERTEL, Cornelia; NETTEKOVEN, Matthias, Heinrich; RAAB, Susanne; ROCHE, Olivier; RODRIGUEZ-SARMIENTO, Rosa, Maria; SCHULER, Franz; PLANCHER, Jean-Marc. Dirección: Ramsteinerstrasse 28, CH-4052 Basel; Hinter den Gaerten 15, CH-4225 Brislach; Winkelmatten 9, 79639 Grenzach-Wyhlen; Unteregweg 7, CH-4147 Aesch BL; 6, rue des tilleuls, F-68220 Folsensbourg; Klingelbergstrasse 87, CH-4056 Basel; Bahnhofstrasse 56, CH-4125 Riehen e Im Gucker 9, Rue des Vignes, F-68220 Hagenthal le bas. Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Alemania y Francia.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/008303</u> / Fecha: <u>13/08/05</u> / Publicación Internacional No. <u>WO2005/123716 A1</u> / Fecha: <u>29/12/05</u> /			
6 Título (54) DERIVADOS DE INDOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/12			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 21.06.04	(31) Número de Solicitud 04102839.0 /
9 Comprobante de Pago No. 06-89.478 Fecha: 21 de Noviembre de 2006			

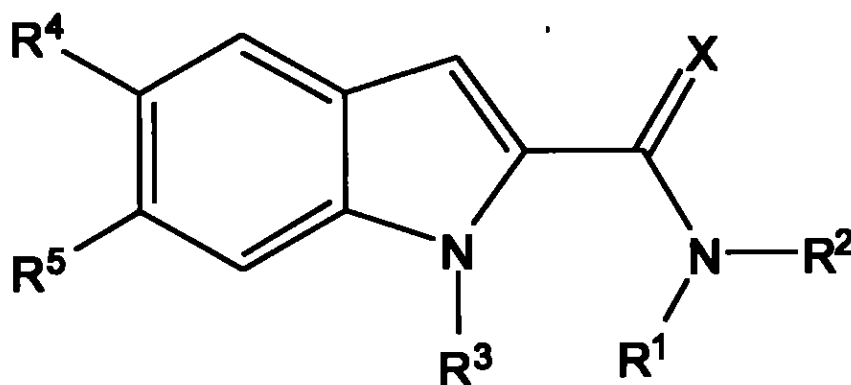
10

ANEXOS.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión de los inventores al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



I

12

Solicitud concedida de la patente

NOMBRE: AUCIA LOREDAR CAURTE

FIRMA:

C.C. 39.890.713 Usaquén B.T.P. 53.245

12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-127694- 00000-0000
Fec: 2006-12-20 16:30:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYS
Eve: 379 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folio: 230

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,478
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

***** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55643019	21/11/2006	6,793,200.00

***** CONCEPTO ****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

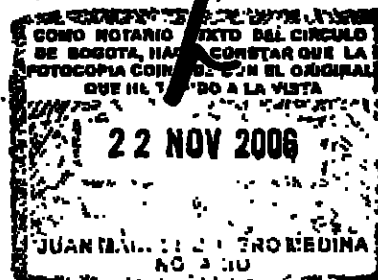
de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

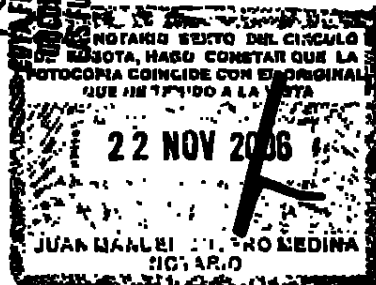
ZONA SET-3 P 02 12

Para Uncochea

Ucs

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



abajo firmados, F.H FFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.H FFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

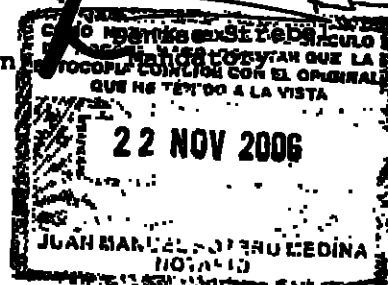
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17 day of August 2006.
F. Hoffmann-L Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration



Sulza
Basilea

(ss)

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y a quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Sulza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Sulza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Sulza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada, es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

(ss)

On this 17th day of August 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

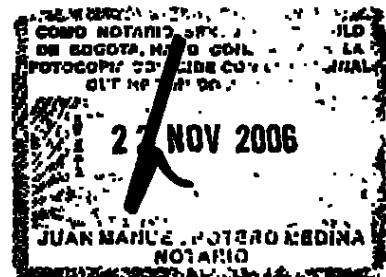
17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by P. Vukobratovic

3. in his/her function as Attorney

4. and certified by the seal of the Canton

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

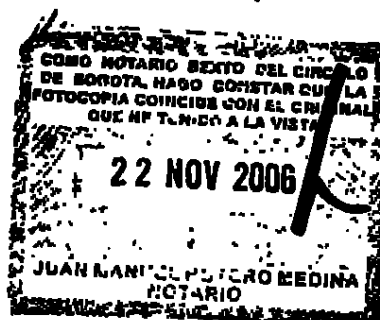
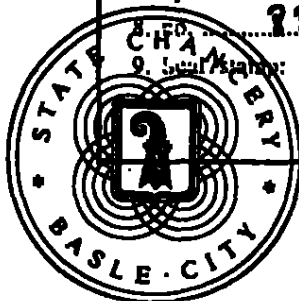
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 8835 / 113 776

9. Seal/Stamp:

10. Signature: P. Vukobratovic

.....
10001 E.J.G.



Expediente No		06127694	No de Follo
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA X	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

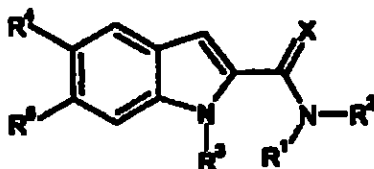
Arte final

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: 20-12-08 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 04102839.0 21-06-04 EP		(51) Int Cl: C07D 401/12 (71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG MCARTHUR, Silvia, Gatti; HERTEL, Cornelia; NETTEKOVEN, Matthias, Heinrich; RAAB, Susanne; ROCHE, Olivier; (72) Inventor(es) RODRIGUEZ-SARMIENTO, Rosa, María; SCHULER, Franz y PLANCHER, Jean-Marc. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-01-07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 13-06-05 No. de solicitud PCT/ EP2005/006303		(87) Publicación internacional Fecha: 29-12-05 N° publicación: WO2005/123716 A1	
(54) Título: DERIVADOS DE INDOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Compuesto de la fórmula general



I

en la que

X es O o S;

- R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroalquilo inferior, alcoalquilo inferior, alquilsulfonilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior, fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoyl inferior e hidroalquilo inferior, fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoyl inferior e hidroalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoyl inferior e hidroalquilo inferior, y heterociclalquilo inferior en el que el anillo heterociclo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior;
- R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroalquilo inferior, alcoalquilo inferior, alquilsulfonilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior,

dialquilcarbomoilalquilo inferior,

fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior o hidroalquilo inferior,

fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroalquilo inferior,

heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroalquilo inferior, y heterociclicilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior; o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

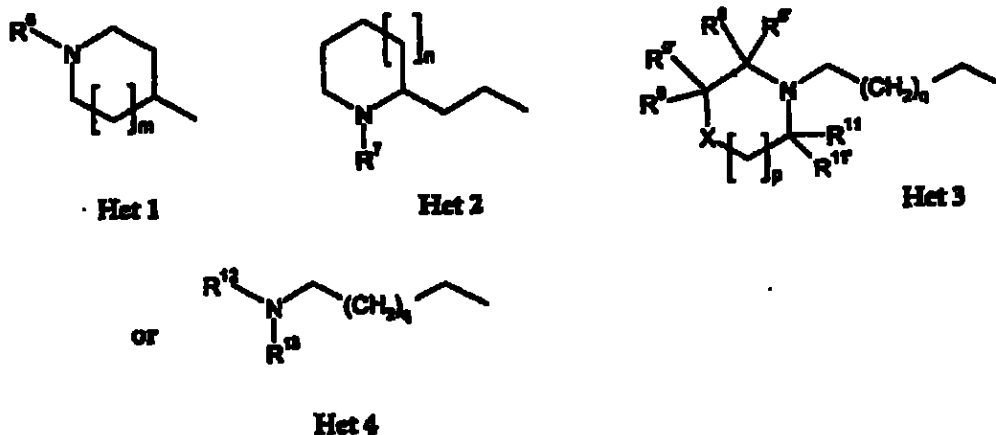
dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxil, hidroalquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

R³ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior y alconilo inferior;

R⁴ es -O-Het y R⁵ es hidrógeno, o

R⁴ es hidrógeno o flúor y R⁵ es -O- Het;

Het se elige entre



en la que

m es 0, 1 ó 2;

R⁶ se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;

n es 0, 1 ó 2;

R⁷ es alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

x se elige entre CR¹⁰, O y S;

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxil, halógeno y dialquilamino, o

R⁸ y R¹⁰ juntos forman un doble enlace;

R¹² es alquilo inferior;

R¹³ es alquilo C₃-C₆;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD	
DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 20-12-08	
(51) Clasificación Internacional : C07D 401/12			
(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es) MCARTHUR, Silvia, Gatti; HERTEL, Cornelia; NETTEKOVEN, Matthias, Heinrich; RAAB, Susanne; ROCHE, Olivier; RODRIGUEZ- SARMIENTO, Rosa, Maria; SCHULER, Franz y PLANCHER, Jean-Marc.			
(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	04102839.0	21-06-04	EP
(85) Fecha inicio fase nacional: 21-01-07		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 29-12-05	
Fecha de presentación de la solicitud: 13-06-05		N° publicación: WO2005/123716 A1	
No. de solicitud PCT/EP2005/006303			
(9) Título: DERIVADOS DE INDOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA			

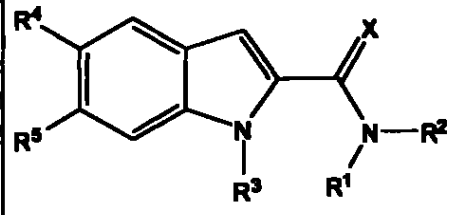


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

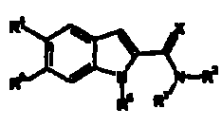
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(1) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 20-12-06
(51) Clasificación Internacional: C07D401/12
(71) Solicitante(s) F.HOFFMANN-LA ROCHE AG
(72) Inventor(es) MCARTHUR, Silvia, Gatti; HERTEL, Cornelia; NETTEKOVEN, Matthias, Heinrich; RAAB, Susanne; ROCHE, Olivier; RODRIGUEZ-SARMIENTO, Rosa, Maria; SCHULER, Franz y PLANCHER, Jean-Marc.
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
04102839.0 21-06-04 EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-01-07
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 13-06-2005
No. de solicitud PCT/EP2005/006303
(87) Publicación Internacional:
Fecha: 29-12-2005
No. Publicación: WO2005/123716 A1

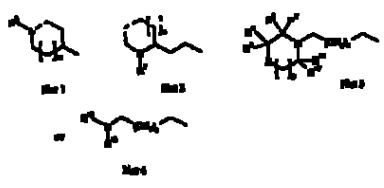


(54) Título: DERIVADOS DE INDOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA

(7) Resumen:
Reivindicación número 1.-
Compuesto de la fórmula general:



en la que
X es O o S;
R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroalquilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquilfenilalquilo inferior, dialquilaminialquilo inferior, dialquilcarbamilalquilo inferior, fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxil inferior e hidroalquilo inferior; fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxil inferior e hidroalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxil inferior e hidroalquilo inferior, y heterocicilalquilo inferior en el que el anillo heterocíclico puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior;
R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroalquilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquilfenilalquilo inferior, dialquilaminialquilo inferior, dialquilcarbamilalquilo inferior, fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxil inferior e hidroalquilo inferior; fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxil inferior e hidroalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxil inferior e hidroalquilo inferior, y heterocicilalquilo inferior en el que el anillo heterocíclico puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior; o
R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxil, hidroalquilo inferior, alcoxil inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxil inferior y halógeno;
R³ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alquilfenilalquilo inferior y alconilo inferior;
R⁴ es -O-Het y R⁵ es hidrógeno, o
R⁴ es hidrógeno o fluor y R⁵ es -O- Het;
Het se elige entre



en la que
m es 0, 1 ó 2;
R⁶ se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;
n es 0, 1 ó 2;
R⁷ es alquilo inferior;
p es 0, 1 ó 2;
q es 0, 1 ó 2;
x, se elige entre CR^mRⁿ, O y S;
R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxil, halógeno y dialquilamino, o
R⁹ y R¹⁰ juntos forman un doble enlace;
R¹¹ es alquilo inferior;
R¹² es alquilo C₂-C₆;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/006303

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D401/12 C07D 401/14 C07D403/12 C07D403/14 C07D405/14
C07D209/42 A61K31/4439 A61P3/04

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 01/74773 A (ORTHO MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.) 11 de octubre de 2001 (2001-10-11) Página 1, línea 17-página 2, línea 24; reivindicaciones; ejemplos	1-34
A	EP 0 978 512 A (SOCIETE CIVILE BIOPROJET) 9 de febrero de 2000 (2000-02-09) Página 2, línea 3-línea 25, reivindicaciones; ejemplos	1-34
A	EP 0 624 575 A (ADIR ET COMPAGNIE) 17 de noviembre de 1994 (1994-11-17) Reivindicación I	1-34
A	WO 2004/000831 A (SHERING CORPORATION) 31 de diciembre de 2003 (2003-12-31) Reivindicaciones ; ejemplos	1-34

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

6 de Octubre 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

18/10/2005

Nombre y dirección del correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel:(+31-70) 340-2040, Tx, 31 651 epo nl,
Fax:(+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Helps. I

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/006303

Cañilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 31 (en parte)

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
A pesar que la reivindicación 31 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, se ha llevado a cabo y se ha basado la búsqueda en los efectos manifestados de la composición/compuesto.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Cañilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2005/006303**C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 02/072548 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.) 19 de septiembre de 2002 (2002-09-19) Página 1, línea 13-página 3, línea 4; reivindicaciones; Ejemplos	1-34
A	K. M. BRASHEAR ET. AL. : « Inhibidores de glicoproteína Nonpeptida IIB/IIIA. 18. Acidos de sulfonamida inole alfas que son potentes inhibidores de agregación platelet" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Vol. 7, no. 21, 1997, páginas 2793-8, XP002347978 Tablas 1-3	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/006303

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D403/14 C07D405/14
C07D209/42 A61K31/4439 A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/74773 A (ORTHO MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.) 11 October 2001 (2001-10-11) page 1, line 17 - page 2, line 24; claims; examples	1-34
A	EP 0 978 512 A (SOCIETE CIVILE BIOPROJET) 9 February 2000 (2000-02-09) page 2, line.3 - line 25; claims; examples	1-34
A	EP 0 624 575 A (ADIR ET COMPAGNIE) 17 November 1994 (1994-11-17) claim 1	1-34
A	WO 2004/000831 A. (SCHERING CORPORATION) 31 December 2003 (2003-12-31) claims; examples	1-34
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to substantiate the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2005

Date of mailing of the international search report

18/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 6016 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8240, Tx. 91 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Helps, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/006303

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31(part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 31 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/006303

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/072548 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.) 19 September 2002 (2002-09-19) page 1, line 13 - page 3, line 4; claims; examples	1-34
A	K. M. BRASHEAR ET. AL.: "Nonpeptide Glycoprotein IIB/IIIA Inhibitors. 18. Indole Alpha Sulfonamide Acids are Potent Inhibitors of Platelet Aggregation." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 7, no. 21, 1997, pages 2793-8, XP002347978 tables 1-3	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/006303

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0174773	A	11-10-2001	AU 4790601 A EP 1268421 A2	15-10-2001 02-01-2003
EP 0978512	A	09-02-2000	NONE	
EP 0624575	A	17-11-1994	AU 6197494 A CA 2123267 A1 FR 2705095 A1 JP 7002770 A NZ 260505 A ZA 9403255 A	15-09-1994 13-11-1994 18-11-1994 06-01-1995 26-09-1995 11-01-1995
WO 2004000831	A	31-12-2003	AU 2003243709 A1 CA 2489337 A1 EP 1539742 A1	06-01-2004 31-12-2003 15-06-2005
WO 02072548	A	19-09-2002	CA 2440438 A1 EP 1373204 A2 JP 2004520434 T	19-09-2002 02-01-2004 08-07-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

29 de diciembre de 2005 (29.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/123716 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 401/12, 401/14, 403/12, 403/14, 405/14, 209/42, A61K 31/4439 A61P 3/04

(74) Agente: KLOSTERMEYER, Dörte; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/006303

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 13 de Junio de 2005
(13.06.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
04102839.0 21 de junio de 2004 (21.06.2004) EP

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto Estados Unidos): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

Publicado:

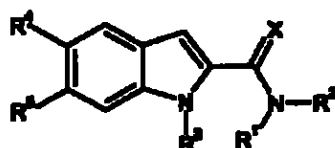
- Con reporte de Búsqueda Internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante: (para US solamente): MCARTHUR, Silvia, Gattl [IT/CH]; Ramsteinerstrasse 28, CH-4052 Basel (CH). HERTEL, Cornelia [DE/CH]; 2 Bergweg, CH-4142 Muenchenstein (CH). NETTEKOVEN, Mattias, Helarich [DE/DE]; Winkelmaten 9, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). RAAB, Susanne [DE/CH]; Herrengrabenweg 75, CH-4054 Basel (CH). ROCHE, Olivier [FR/FR]; 6, rue des tilleuls, F-68220 Fegenbourg (FR). RODRIGUEZ-SARMIENTO, Rosa, Maria [ES/CH]; Missionsstrasse 33, CH-4055 Basel (CH). SCHULER, Franz [CH/CH]; Bahnhofstrasse 56, CH-4125 Riehen (CH). PLANCHER, Jean-Marc [FR/FR]; 'Im Gucker' 9, Rue des Vignes, F-68220 Hagenthal le bas (FR).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE INDOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA



I

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a la obtención de tales compuestos y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 December 2005 (29.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/123716 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/12,
401/14, 403/12, 403/14, 405/14, 209/42, A61K 31/4439,
A61P 3/04

(CH). FLANCHER, Jean-Marc [FR/FR]; Im Gucker 9,
Rue des Vignes, F-68220 Hagenthal le bas (FR).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/006303

(74) Agent: KLOSTERMEYER, Dörte; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 13 June 2005 (13.06.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HK, HN, IL, IN, IS, JP, KR,
KG, KM, KN, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04102839.0 21 June 2004 (21.06.2004) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

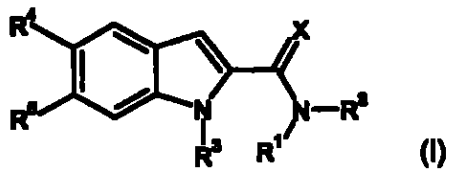
(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): MCARTHUR,
Silvia, Gattil [IT/CH]; Ramsteinstrasse 28, CH-4052
Basel (CH). HERTEL, Cornelia [DE/CH]; 2 Berg-
weg, CH-4142 Mönchstein (CH). NETTEKOVEN,
Matthias, Heinrich [DE/DE]; Winkelmatten 9; 79639
Grenzach-Wyhlen (DE). RAAB, Susanne [DE/CH]; Her-
rengrabenweg 75, CH-4054 Basel (CH). BOCHE, Olivier
[FR/FR]; 6, rue des Dillails, F-68220 Folschbourg (FR).
RODRIGUEZ-SARMIENTO, Rosa, Maria [ES/CH];
Misionstrasse 33, CH-4055 Basel (CH). SCHUELER,
Franz [CH/CH]; Bahnhofstrasse 56, CH-4125 Riehen

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INDOLE DERIVATIVES AS HISTAMINE RECEPTOR ANTAGONISTS



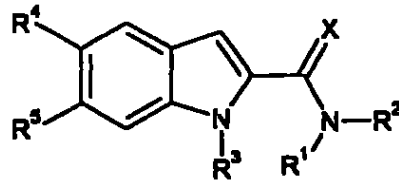
(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula
(I) wherein X, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined in the description and
claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof, to the preparation
of such compounds and pharmaceutical compositions containing them.
The compounds are useful for the treatment and/or prevention of diseases
which are associated with the modulation of H3 receptors.

WO 2005/123716 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



en la que

5 X es O o S;

R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno,
alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,
hidroxialquilo inferior,

10 alcoxialquilo inferior,
alquilsulfanilalquilo inferior,
dialquilaminoalquilo inferior,
dialquilcarbamoilalquilo inferior,

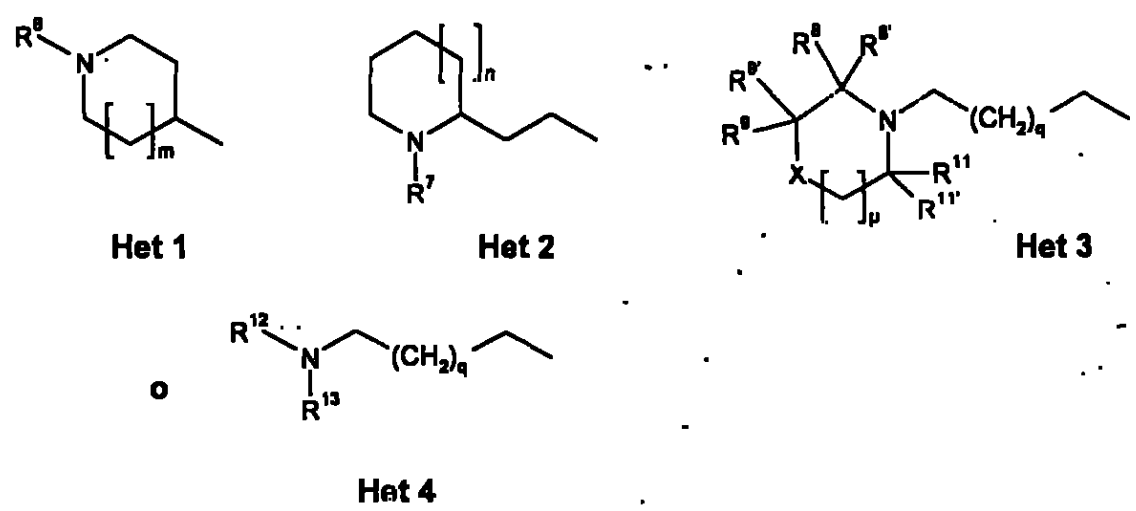
fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
15 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,

fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede
estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
20 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,

heteroarilalquilo inferior en el que el anillo
heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por
25 uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí

entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e
hidroxialquilo inferior, y
heterociclilalquilo inferior en el que el anillo
heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido
5 por uno o dos grupos alquilo inferior;
R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno,
alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,
hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,
10 alquilsulfanilalquilo inferior,
dialquilaminoalquilo inferior,
dialquilcarbamoilalquilo inferior,
fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
elegidos con independencia entre sí entre alquilo
15 inferior, halógenoalcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede
estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
elegidos con independencia entre sí entre alquilo
20 inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
heteroarilalquilo inferior en el que el anillo
heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por
uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí
25 entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e
hidroxialquilo inferior, y

- heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior; o
- R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
- 5 forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico saturado
- 10 está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxí, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o
- 15 está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;
- R³ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo
- 20 inferior, alcoxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior y alcanoilo inferior;
- R⁴ es -O-Het y R⁵ es hidrógeno, o
- R⁴ es hidrógeno o flúor y R⁵ es -O-Het;
- 25 Het se elige entre



en la que

m es 0, 1 ó 2;

R⁶ se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;

n es 0, 1 ó 2;

R⁷ es alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

X se elige entre CR¹⁰R^{10'}, O y S;

R⁸, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o

R⁹ y R¹⁰ juntos forman un doble enlace;

R¹² es alquilo inferior;

R¹³ es alquilo C₃-C₆;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en el que

X es O o S;

R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno,

- alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,
hidroxialquilo inferior,
alcoxialquilo inferior,
5 alquilsulfanilalquilo inferior,
dialquilaminoalquilo inferior,
dialquilcarbamoilalquilo inferior,
fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
elegidos con independencia entre sí entre alquilo
10 inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede
estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
elegidos con independencia entre sí entre alquilo
15 inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
heteroarilalquilo inferior en el que el anillo
heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por
uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí
20 entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e
hidroxialquilo inferior, y
heterociclilalquilo inferior en el que el anillo
heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido
por uno o dos grupos alquilo inferior;
25 R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno,
alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,
hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,

alquilsulfanilalquilo inferior,
dialquilaminoalquilo inferior,
dialquilcarbamoilalquilo inferior,
fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
5 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede
estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
10 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
heteroarilalquilo inferior en el que el anillo
heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por
15 uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí
entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o
hidroxialquilo inferior, y
heterociclilalquilo inferior en el que el anillo
heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido
20 por uno o dos grupos alquilo inferior; o
R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones,
saturado o parcialmente saturado que contiene
opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno,
25 oxígeno y azufre,
dicho anillo heterocíclico saturado
está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres
grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo

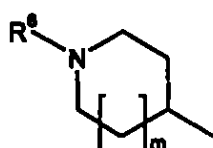
inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxí, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;

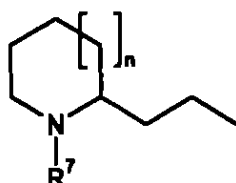
R^4 es -O-Het y R^5 es hidrógeno, o

R^4 es hidrógeno o flúor y R^5 es -O-Het;

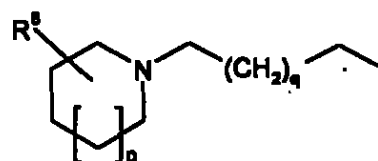
Het se elige entre



Het 1



Het 2



Het 3'

en la que

m es 0, 1 ó 2;

R^6 es alquilo inferior;

n es 0, 1 ó 2;

R^7 es alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

R^8 es hidrógeno o alquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R^1 se elige entre el grupo formado por

alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

- hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,
alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo
inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior,
fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
5 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede
estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
10 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
heteroarilalquilo inferior en el que el anillo
heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por
15 uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí
entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e
hidroxialquilo inferior, y
heterociclilalquilo inferior en el que el anillo
heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido
20 por uno o dos grupos alquilo inferior, y
 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior.

4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de
las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R^1 se elige entre
el grupo formado por
25 alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo
inferior, alcoxialquilo inferior,
fenilalquilo inferior,
heteroarilalquilo inferior, y

heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior, y R^2 es hidrógeno o alquilo inferior.

5 5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^1 y R^2 son alquilo inferior.

6. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de
10 nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno o azufre, dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres
15 grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxí, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos
20 con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el
25 grupo formado por morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepano, piperazina, azetidina, tiomorfolina y 3,6-dihidro-2H-piridina, dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos

elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidróxi, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o
5 sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

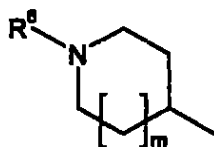
8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 7, en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que
10 están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre morfolinilo, 2,6-dimetilmorfolinilo, azepanilo, piperidinilo, 2-metilpiperidinilo, 4-metilpiperidinilo, pirrolidinilo, 2-metilpirrolidinilo y azetidínilo.

9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de
15 las reivindicaciones de 1 a 8, en los que R^3 es hidrógeno o alquilo inferior.

10. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R^4 es -O-Het y R^5 es hidrógeno.

20 11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R^4 es hidrógeno o flúor y R^5 es -O-Het.

12. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que Het significa



Het 1

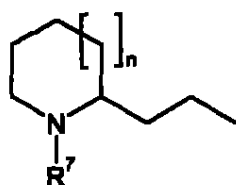
en la que m es 0, 1 ó 2, y R^6 se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior.

13. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12, en los que R^6 es alquilo inferior.

14. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12 ó 13, en los que m es 0.

15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12 ó 13, en los que m es 1.

16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que Het significa



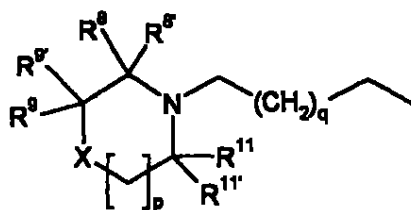
Het2

en la que n es 0, 1 ó 2; y R^7 es alquilo inferior.

17. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 16, en los que n es 0.

18. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 16, en los que n es 1.

19. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que Het significa



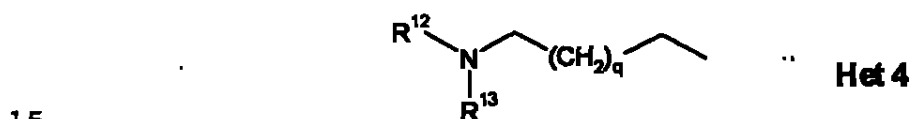
Het3

en la que p es 0, 1 ó 2; q es 0, 1 ó 2; X se elige entre $CR^{10}R^{10'}$, O y S; y $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}, R^{10}, R^{10'}, R^{11}$ y $R^{11'}$ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o R^9 y R^{10} juntos forman un doble enlace.

20. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 19, en los que p es 0, 1 ó 2, q es 0, 1 ó 2, X es $CR^{10}R^{10'}$ y $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}, R^{10}, R^{10'}, R^{11}$ y $R^{11'}$ son hidrógeno o alquilo inferior.

21. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 19 ó 20, en los que p es 1.

22. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que Het significa



en la que q es 0, 1 ó 2, R^{12} es alquilo inferior y R^{13} es alquilo C_3-C_6 .

23. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

20 morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

tert-butilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-

25 1H-indol-2-carboxílico,

(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

- (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 5 isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 10 (1-etil-piperidin-3-il)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
- 15 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxipiperidin-1-il)-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- 20 [2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- 25 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

- (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
- 5 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
- [1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- 10 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metanosulfonil-1H-indol-2-il]-metanona,
- 1-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona,
- 15 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona,
- [5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,
- 20 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,
- 3-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- 25 [5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

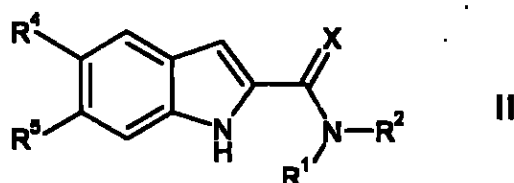
24. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:
- morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- 5 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- (2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-
- 10 oxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
- 15 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
- (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-
- 20 iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- (3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- 25 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona,
[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfólin-4-il-metanona,

5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25. Un proceso para la obtención de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24, dicho proceso consiste en

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



10

en la que X, R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y

uno de R⁴ y R⁵ es -OH y el otro es H,

con un alcohol de la fórmula III

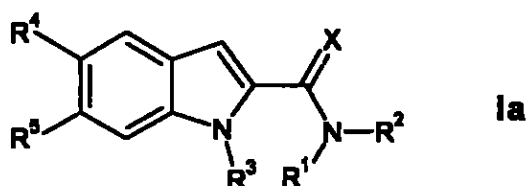
15

HO-Het

III

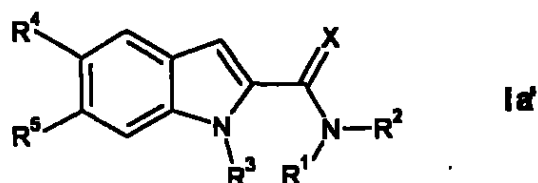
en la que Het tiene el significado definido en la reivindicación 1,

en presencia de una trialquilfosfina o trifenilfosfina y de un compuesto diazo para obtener un compuesto de la fórmula Ia

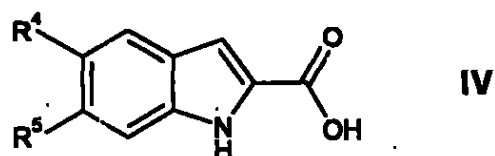


20

en la que R³ es hidrógeno y opcionalmente alquilar este compuesto para obtener un compuesto de la fórmula Ia'



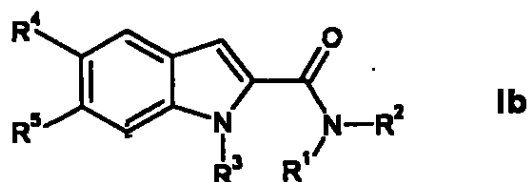
en la que R^3 es alquilo inferior
y, si se desea,
convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de
5 ácido farmacéuticamente aceptable o, como alternativa,
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



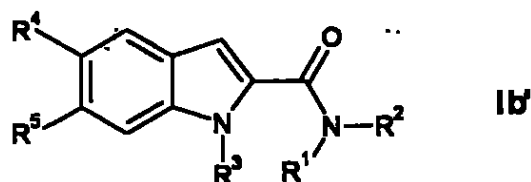
en la que uno de R^4 y R^5 es -O-Het- ya definido antes y el
otro es H, con una amina de la fórmula V



en la que R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la
reivindicación 1, en condiciones básicas para obtener un
compuesto de la fórmula Ib



15 en la que R^3 es hidrógeno y opcionalmente alquilar este
compuesto para obtener un compuesto de la fórmula Ib'



en la que R^3 es alquilo inferior,
y, si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

26. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 cuando se obtienen mediante un proceso según la reivindicación 25.

27. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 así como un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

28. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 27 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3.

29. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

30. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 para el uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3.

31. Un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3, dicho método consiste en administrar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 a un ser humano o a un animal.

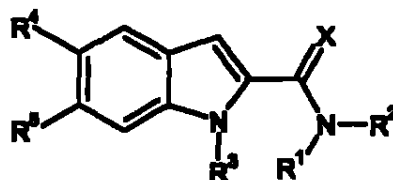
32. El uso de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3.

33. El uso según la reivindicación 32 para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

34. Los nuevos compuestos, procesos y métodos así como el uso de tales compuestos sustancialmente tal como se ha
5 descrito.

Claims

1. Compounds of the general formula



I

wherein

5 X is O or S;

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen,
 lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl,
 cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl,
 lower hydroxyalkyl,
 10 lower alkoxyalkyl,
 lower alkylsulfanylalkyl,
 lower dialkylaminoalkyl,
 lower dialkylcarbamoylalkyl,
 phenyl unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected
 15 from lower alkyl, lower halogenalkoxy or lower hydroxyalkyl,
 lower phenylalkyl wherein the phenyl ring may be unsubstituted or substituted with
 one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower alkoxy
 or lower hydroxyalkyl,
 lower heteroarylalkyl wherein the heteroaryl ring may be unsubstituted or
 20 substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl,
 halogen, lower alkoxy or lower hydroxyalkyl, and
 lower heterocyclalkyl wherein the heterocycl ring may be unsubstituted or
 substituted with one or two lower alkyl groups;

R² is selected from the group consisting of hydrogen,
 25 lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl,
 cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl,
 lower hydroxyalkyl, lower alkoxyalkyl,
 lower alkylsulfanylalkyl,
 lower dialkylaminoalkyl,
 30 lower dialkylcarbamoylalkyl,

phenyl unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, lower halogenalkoxy or lower hydroxyalkyl, lower phenylalkyl wherein the phenyl ring may be unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower alkoxy or lower hydroxyalkyl,
 5 lower heteroarylalkyl wherein the heteroaryl ring may be unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower alkoxy or lower hydroxyalkyl, and lower heterocyclylalkyl wherein the heterocycly ring may be unsubstituted or substituted with one or two lower alkyl groups; or

R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated or partly unsaturated heterocyclic ring optionally containing a further heteroatom selected from nitrogen, oxygen or sulfur, said saturated heterocyclic ring
 15 being unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from lower alkyl, halogen, halogenalkyl, hydroxy, lower hydroxyalkyl, lower alkoxy, oxo, phenyl, benzyl, pyridyl and carbamoyl, or being condensed with a phenyl ring, said phenyl ring being unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from lower alkyl, lower alkoxy and halogen;

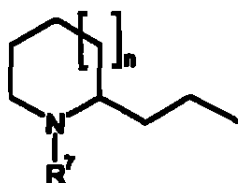
R^3 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxyalkyl, lower halogenalkyl, lower cycloalkylalkyl, lower alkylsulfonyl and lower alkanoyl;

R^4 is -O-Het and R^5 is hydrogen, or R^4 is hydrogen or fluoro and R^5 is -O-Het;

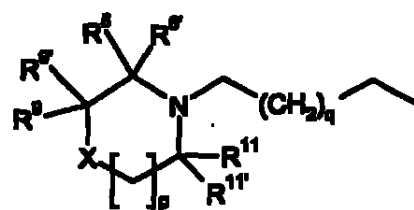
25 Het is selected from



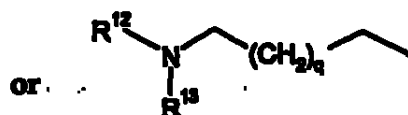
Het 1



Het 2



Het 3



Het 4

wherein

m is 0, 1 or 2;

R^6 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl and lower phenylalkyl;

5 n is 0, 1 or 2;

R^7 is lower alkyl;

p is 0, 1 or 2;

q is 0, 1 or 2;

X is selected from $CR^{10}R^{10'}$, O and S;

10 $R^8, R^9, R^3, R^5, R^{10}, R^{10'}, R^{11}$ and $R^{11'}$ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, hydroxy, halogen and dialkylamino, or R^9 and R^{10} together form a double bond;

R^{12} is lower alkyl;

15 R^{13} is C_3 - C_6 -alkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein

X is O or S;

20 R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl, lower hydroxyalkyl, lower alkoxyalkyl, lower alkylsulfanylalkyl, 25 lower dialkylaminoalkyl, lower dialkylcarbamoylalkyl, phenyl unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, lower halogenalkoxy or lower hydroxyalkyl,

lower phenylalkyl wherein the phenyl ring may be unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower alkoxy or lower hydroxyalkyl,

lower heteroarylalkyl wherein the heteroaryl ring may be unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower alkoxy or lower hydroxyalkyl, and

lower heterocyclalkyl wherein the heterocycl ring may be unsubstituted or substituted with one or two lower alkyl groups;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen,

lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl,

cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl,

lower hydroxyalkyl, lower alkoxyalkyl,

lower alkylsulfanylalkyl,

lower dialkylaminoalkyl,

lower dialkylcarbamoylalkyl,

phenyl unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, lower halogenalkoxy or lower hydroxyalkyl,

lower phenylalkyl wherein the phenyl ring may be unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower alkoxy or lower hydroxyalkyl,

lower heteroarylalkyl wherein the heteroaryl ring may be unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower alkoxy or lower hydroxyalkyl, and

lower heterocyclalkyl wherein the heterocycl ring may be unsubstituted or substituted with one or two lower alkyl groups; or

R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated or partly unsaturated heterocyclic ring optionally containing a further heteroatom selected from nitrogen, oxygen or sulfur, said saturated heterocyclic ring

being unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from lower alkyl, halogen, halogenalkyl, hydroxy, lower alkoxy, oxo, phenyl, benzyl, pyridyl and carbamoyl, or

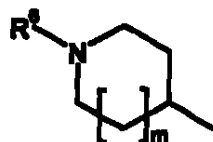
being condensed with a phenyl ring, said phenyl ring being unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from lower alkyl,

lower alkoxy and halogen;

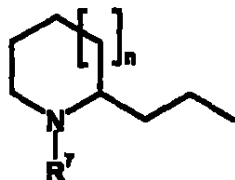
R^3 is hydrogen or lower alkyl;

R^4 is -O-Het and R^5 is hydrogen, or
 R^4 is hydrogen or fluoro and R^5 is -O-Het;

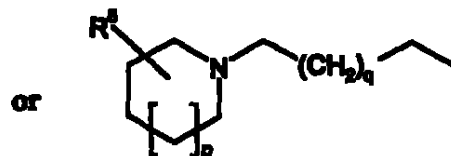
Het is selected from



Het 1



Het 2



Het 3'

5 wherein

m is 0, 1 or 2;

R^6 is lower alkyl;

n is 0, 1 or 2;

R^7 is lower alkyl;

10 p is 0, 1 or 2;

q is 0, 1 or 2;

R^8 is hydrogen or lower alkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. Compounds of formula I according to claims 1 or 2, wherein R^1 is selected from
 15 the group consisting of
 lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl,
 cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl,
 lower hydroxyalkyl, lower alkoxyalkyl,
 lower alkylsulfanylalkyl,
 20 lower dialkylaminoalkyl, lower dialkylcarbamoylalkyl,
 phenyl unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected
 from lower alkyl, lower halogenalkoxy or lower hydroxyalkyl,
 lower phenylalkyl wherein the phenyl ring may be unsubstituted or substituted with
 one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower alkoxy
 25 or lower hydroxyalkyl,

lower heteroarylalkyl wherein the heteroaryl ring may be unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower alkoxy or lower hydroxyalkyl, and lower heterocyclalkyl wherein the heterocycl ring may be unsubstituted or substituted with one or two lower alkyl groups, and
5 R^2 is hydrogen or lower alkyl.

4. Compounds of formula I according to any of claims 1 to 3, wherein R^1 is selected from the group consisting of lower alkyl, cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl, lower alkoxyalkyl,
10 lower phenylalkyl, lower heteroarylalkyl, and lower heterocyclalkyl wherein the heterocycl ring may be unsubstituted or substituted with one or two lower alkyl groups, and R^2 is hydrogen or lower alkyl.

15 5. Compounds of formula I according to any of claims 1 to 4, wherein R^1 and R^2 are lower alkyl.

6. Compounds of formula I according to claims 1 or 2, wherein R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated or partly unsaturated heterocyclic ring optionally containing a further
20 heteroatom selected from nitrogen, oxygen or sulfur, said saturated heterocyclic ring being unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from lower alkyl, halogen, halogenalkyl, hydroxy, lower alkoxy, oxo, phenyl, benzyl, pyridyl and carbamoyl, or being condensed with a phenyl ring, said phenyl ring being unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from lower alkyl, lower
25 alkoxy and halogen.

7. Compounds of formula I according to claim 6, wherein R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring selected from the group consisting of morpholine, piperidine, 2,5-dihydropyrrole, pyrrolidine, azepane, piperazine, azetidine, thiomorpholine and 3,6-dihydro-2H-pyridine, said saturated
30 heterocyclic ring being unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from lower alkyl, halogen, halogenalkyl, hydroxy, lower alkoxy, oxo, phenyl, benzyl, pyridyl and carbamoyl, or being condensed with a phenyl ring, said

phenyl ring being unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from lower alkyl, lower alkoxy and halogen.

8. Compounds of formula I according to claim 7, wherein R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring selected from morpholinyl, 2,6-dimethylmorpholinyl, azepanyl, piperidinyl, 2-methylpiperidinyl, 4-methylpiperidinyl, pyrrolidinyl, 2-methylpyrrolidinyl and azetidiny.

9. Compounds of formula I according to any of claims 1 to 8, wherein R^3 is hydrogen or lower alkyl.

10. Compounds of formula I according to any of claims 1 to 9, wherein R^4 is -O-Het and R^5 is hydrogen.

11. Compounds of formula I according to any of claims 1 to 9, wherein R^4 is hydrogen or fluoro and R^5 is -O-Het.

12. Compounds of formula I according to claim 1, wherein Het signifies



Het 1

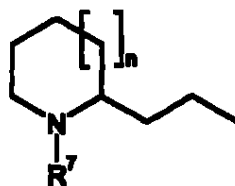
- 15 wherein m is 0, 1 or 2, and R^6 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl and lower phenylalkyl.

13. Compounds of formula I according to claim 12, wherein R^6 is lower alkyl.

14. Compounds of formula I according to claim 12 or 13, wherein m is 0.

15. Compounds of formula I according to claim 12 or 13, wherein m is 1.

- 20 16. Compounds of formula I according to claim 1, wherein Het signifies



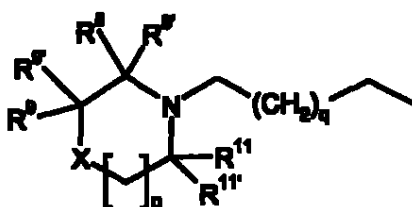
Het 2

wherein n is 0, 1 or 2; and R^7 is lower alkyl.

17. Compounds of formula I according to claim 16, wherein n is 0.

18. Compounds of formula I according to claim 16, wherein n is 1.

19. Compounds of formula I according to claim 1, wherein Het signifies



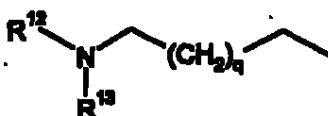
Het 3

wherein p is 0, 1 or 2; q is 0, 1 or 2; X is selected from $CR^{10}R^{10'}$, O and S; and $R^8, R^9, R^{10}, R^{10'}, R^{11}$ and $R^{11'}$ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, hydroxy, halogen and dialkylamino, or R^9 and R^{10} together form a double bond.

20. Compounds of formula I according to claim 19, wherein p is 0, 1 or 2, q is 0, 1 or 2, X is $CR^{10}R^{10'}$ and $R^8, R^9, R^{10}, R^{10'}, R^{11}$ and $R^{11'}$ are hydrogen or lower alkyl.

21. Compounds of formula I according to claim 19 or 20, wherein p is 1.

22. Compounds of formula I according to claim 1, wherein Het signifies



Het 4

wherein q is 0, 1 or 2, R¹² is lower alkyl and R¹³ is C₃-C₆-alkyl.

23. Compounds of formula I according to claim 1, selected from the group consisting of

- morpholin-4-yl-[5-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-methanone,
- 5 [5-(1-isopropyl-pyrrolidin-3-yloxy)-1H-indol-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indole-2-carboxylic acid tert-butylamide,
(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-methanone,
(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-
methanone,
- 10 5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl-(2-methoxy-ethyl)-
amide,
5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indole-2-carboxylic acid isopropyl-methyl-amide,
5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indole-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-ethyl)-
amide,
- 15 5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indole-2-carboxylic acid (2-piperidin-1-yl-ethyl)-
amide,
5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indole-2-carboxylic acid (1-ethyl-piperidin-3-yl)-
amide,
[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl-methanone,
- 20 [5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-
methanone,
(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-
methanone,
- 25 5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indole-2-carboxylic acid [2-(2-methyl-piperidin-1-
yl)-ethyl]-amide,
[5-((S)-1-isopropyl-pyrrolidin-3-yloxy)-1H-indol-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
[6-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
(3,3-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-
- 30 methanone,
(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[1-isopropyl-5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-
yl]-methanone,
(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1-(2-methoxy-ethyl)-
1H-indol-2-yl]-methanone,
- 35 (4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-
1H-indol-2-yl]-methanone,
[1-cyclopropylmethyl-5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-(4,4-difluoro-

- piperidin-1-yl)-methanone,
 [5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1H-indol-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1-methanesulfonyl-1H-indol-2-yl]-methanone,
 5 1-[2-(4,4-difluoro-piperidine-1-carbonyl)-5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-indol-1-yl]-ethanone,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1-methyl-1H-indol-2-yl]-methanone,
 10 [5-(1-cyclopropylmethyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-methanone as formic acid salt,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-[3-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-propoxy]-1H-indol-2-yl]-methanone as formic acid salt,
 15 (4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-methanone,
 [5-(1-cyclopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

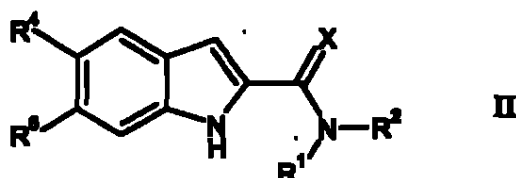
24. Compounds of formula I according to claim 1, selected from the group consisting of

- 20 morpholin-4-yl-[5-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-methanone,
 [5-(1-isopropyl-pyrrolidin-3-yloxy)-1H-indol-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
 (2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-methanone,
 (3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-methanone,
 25 5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indole-2-carboxylic acid isopropyl-methyl-amide,
 [5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl-methanone,
 [5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
 [5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-methanone,
 30 (4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-methanone,
 [6-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
 (3,3-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-methanone,
 35 (4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[1-isopropyl-5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-methanone,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-

- 1H-indol-2-yl]-methanone,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-1-methyl-1H-indol-2-yl]-methanone,
 [5-(1-cyclopropyl-piperidin-4-yloxy)-1H-indol-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
 5 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

25. A process for the manufacture of compounds according to any one of claims 1 to 24, which process comprises

a) reacting a compound of the formula II

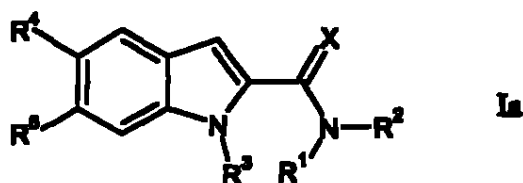


- 10 wherein X, R¹ and R² are as defined in claim 1 and one of R⁴ and R⁵ is -OH and the other one is H, with an alcohol of the formula III

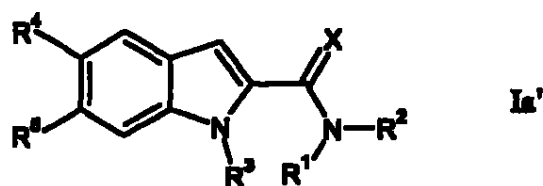


wherein Het is as defined in claim 1,

- 15 in the presence of a trialkylphosphine or triphenylphosphine and of a diazo compound to obtain a compound of the formula Ia



wherein R³ is hydrogen, and optionally alkylating this compound to obtain a compound of formula Ia'

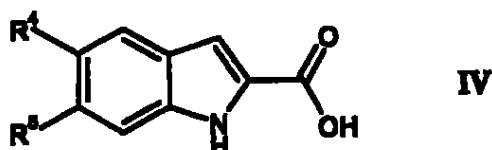


20

wherein R³ is lower alkyl,
 and if desired,

converting the compound obtained into a pharmaceutically acceptable acid addition salt, or alternatively,

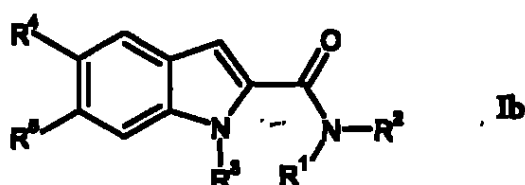
b) coupling a compound of formula IV



5 wherein one of R^4 and R^5 is -O-Het as defined in claim 1 and the other one is H, with an amine of the formula V

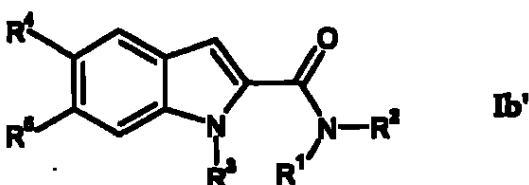


wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1, under basic conditions to obtain a compound of the formula Ib



10

wherein R^3 is hydrogen, and optionally alkylating this compound to obtain a compound of formula Ib'



15 wherein R^3 is lower alkyl, and if desired, converting the compound obtained into a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

26. Compounds according to any one of claims 1 to 24 when manufactured by a process according to claim 25.

20 27. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any one of claims 1 to 24 as well as a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

28. Pharmaceutical compositions according to claim 27 for the treatment and/or prevention of diseases which are associated with the modulation of H3 receptors.

29. Compounds according to any one of claims 1 to 24 for use as therapeutically active substances.

5 30. Compounds according to any one of claims 1 to 24 for use as therapeutically active substances for the treatment and/or prevention of diseases which are associated with the modulation of H3 receptors.

10 31. A method for the treatment and/or prevention of diseases which are associated with the modulation of H3 receptors, which method comprises administering a compound according to any one of claims 1 to 24 to a human being or animal.

32. The use of compounds according to any one of claims 1 to 24 for the preparation of medicaments for the treatment and/or prevention of diseases which are associated with the modulation of H3 receptors.

33. The use according to claim 32 for the treatment and/or prevention of obesity.

15 34. The novel compounds, processes and methods as well as the use of such compounds substantially as described herein before.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22599	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																																	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 2005/006303	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 13.06.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21.06.2004																																
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D403/14 C07D405/14 C07D209/42 A61K31/4439 A61P3/04																																		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																																		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>7</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas). 4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y</td> <td>aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td colspan="2">Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> <td></td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte		☐	Casilla No. II	Prioridad		☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y	aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención		☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.		☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados		☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional		☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																																
☐	Casilla No. II	Prioridad																																
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y	aplicabilidad industrial.																															
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																																
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																																
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																																
☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																																
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																																
Fecha de presentación de la demanda 28.12.2005	Fecha de terminación de este reporte 11.05.2006																																	
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 892399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 892399-4465	Funcionario autorizado Helps, I Teléfono No. +49 89 2399																																	

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/006303

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, en el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, páginas

1-106 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-34 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2C)..

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/006303

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicaciones Nos. 31 (en parte)

porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☒ no se ha establecido reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones 31 (en parte)
- ☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
- | | |
|--------------------------------|--|
| la forma escrita | ☐ no ha sido suministrada |
| | ☐ no cumple con la norma |
| la forma legible en computador | ☐ no ha sido suministrada |
| | ☐ no cumple con la norma |
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/006303

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-34 No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-34 No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-30,32-34 No: Reivindicaciones 31 ver siguiente

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7):

ver hoja separada

CASILLA No.VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma y los contenidos de la solicitud internacional han sido notados:
ver hoja separada

CASILLA No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están satisfactoriamente soportadas por la descripción, son formuladas:

ver hoja separada

V REFERENCIAS Y EXPLICACIONES

En esta opinión escrita se mencionan los siguientes documentos:

WO-A-01 74773	(A)
EP-A-0,978,512	(B)
EP-A-0,624,575	(C)
WO-A-2004 000831	(D)
WO-A-02 72548	(E)
Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 7, p.2793-8 (1997)	(F)

La característica estructural novedosa de los compuestos de la reivindicación 1, es la presencia del fragmento O-Het en la posición 5 ó 6 del anillo indol, en combinación con los grupos R1 y R2 del sustituyente amida. Las reivindicaciones dependientes 2 – 24, así como la reivindicación 25, que ilustran a un proceso para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, la reivindicación 26 que se refiere a compuestos preparados usando el proceso de la reivindicación 25, las reivindicaciones 27 y 28 que se refieren a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la reivindicación 1, las reivindicaciones 29 y 30 que se refieren a compuestos de la reivindicación 1 para su uso en terapia, la reivindicación 31 que está dirigida a un método de tratamiento usando los compuestos de la reivindicación 1, las reivindicaciones 32 y 33 que se refieren al uso de compuestos de fórmula 1 para la preparación de medicamentos, y la reivindicación 34 que se refiere a los compuestos, procesos y métodos de las reivindicaciones precedentes, son en consecuencia novedosas. Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 34 cumplen con los requisitos de Novedad del Artículo 33(2) del PCT.

El documento (F) describe algunos indoles sustituidos en la posición 5 por 4-piperidinilmetoxilo o 4-piperidinilettoxilo, y en la posición 2 por (2-carboxietil)aminocarbonilo, teniendo que el grupo 2-carboxietilo puede también estar sustituido por un grupo fenilsulfonilamino (ver Tablas 1 a 3). Los compuestos de la reivindicación 1, en los cuales R4 es Het-O, con Het siendo Het-3, X siendo CH2 y q siendo 0, difieren de aquellos compuestos en que R1 ó R2 no pueden representar un grupo alquilo carboxilo-sustituido. Nótese que aquellos compuestos tienen una actividad farmacológica diferente como antagonistas IIB/IIIA de glicoproteínas para la inhibición de la formación de plateletas.

El documento (C) describe indol-2-carboxamidas que están sustituidas en la posición 5 por R4-X, en donde X es O ó S y R4 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con R5. En

el caso en que R5 es dialquilamino, parece haber un solapamiento con la reivindicación 1 en donde Het representa Het-4. Sin embargo, no hay ejemplos que destruyan la novedad. Dado que los compuestos de (C) tienen una actividad diferente (inhibidores de la oxidación del LDL), la reivindicación 1 es novedosa sobre este documento, por la selección del rango alquilo C3-6 para R13.

La persona versada en la materia no habría podido obtener un indicio de la preparación de antagonistas adicionales del H3 de la histamina a partir de (C) y (F), en vista de la actividad diferente de aquellos compuestos.

El documento (B) describe algunos antagonistas del H3 de la histamina basados en bencenos sustituidos con dialquilaminoalcoxilo, pirrolidinilalcoxilo o piperidinilalcoxilo. El anillo de benceno puede además estar fusionado con un anillo ciclohexilo (ver ejemplo 29), pero no se sugiere el reemplazo del benceno por un indol sustituido con aminocarbonilo. El documento (E) describe algunos ácidos indol-2-carboxílicos amidados por grupos piperazina y su uso como antagonistas del receptor de histamina. Sin embargo, estos compuestos son activos en el receptor H4 y no se sugiere que pueda introducirse un sustituyente Het-O en el indol (como se describe en la reivindicación 1), para producir antagonistas del receptor H3.

El documento (D) describe indoles que tienen grupos 1-(4-piperidinilcarbonil)-piperidin-4-ilo en la posición 2 ó 3, que son también antagonistas del H3 de la histamina. Sin embargo, estos compuestos no parecen ser estructuralmente cercanos a los compuestos reclamados. El documento (E) también describe algunos antagonistas del H3 de la histamina basados en 2-fenil-indoles, pero estos compuestos tampoco son estructuralmente similares a los compuestos reclamados.

Para la persona versada en la materia no hubiera podido ser obvio preparar los compuestos reclamados a partir del documento (B), el cual parece ser el arte previo más cercano, con el fin de obtener antagonistas adicionales del receptor H3 de la histamina. Puede reconocerse el Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT), dado que el problema de preparar antagonistas adicionales del receptor H3 de la histamina para el tratamiento de desórdenes como la obesidad, ha sido resuelto de manera no obvia (ver páginas 139-140).

Para la evaluación de la aplicabilidad industrial de la presente reivindicación 31, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no

reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico. Sin embargo, puede permitir reivindicaciones para el primer uso en tratamiento médico de un compuesto conocido, y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

VII CIERTOS DEFECTOS DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL

Con el fin de cumplir con los requisitos de la Regla 5.1(a)(ii) del PCT, los documentos (B) y (F) deben identificarse en la descripción y debe discutirse brevemente el arte previo relevante allí revelado.

VIII CIERTAS OBSERVACIONES A LA SOLICITUD INTERNACIONAL

La expresión "inferior", empleada en términos como "alquilo inferior", etc., debe reemplazarse por un rango específico de átomos de Carbono (Artículo 6 del PCT)

La reivindicación 26 parece ser redundante dado que la protección conferida por una reivindicación de proceso, se extiende a los compuestos que son directamente preparados por dicho proceso.

La reivindicación 34 también es redundante porque repite el alcance de las reivindicaciones precedentes (Regla 9.1(iv) del PCT).

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22599	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/EP2005/006303	International filing date (day/month/year) 13.06.2005	Priority date (day/month/year) 21.06.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D403/14 C07D405/14 C07D209/42 A61K31/4439 A61P3/04		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 28.12.2005	Date of completion of this report 11.05.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Helps, I Telephone No. +49 89 2399- 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2005/006303

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-106 as originally filed

Claims, Numbers

1-34 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2005/006303

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
 - ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 31(part)
because:
 - ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no International search report has been established for the said claims Nos. 31(part)
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/006303

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-30,32-34
	No: Claims	31 see below

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

V. CITATIONS AND EXPLANATIONS

The following documents are mentioned in this Written Opinion

WO-A-01 74773	(A)
EP-A-0,978,512	(B)
EP-A-0,624,575	(C)
WO-A-2004 000831	(D)
WO-A-02 72548	(E)
Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 7, p.2793-8 (1997)	(F)

The novel structural feature of the compounds of claim 1 is the presence of the O-Het moiety at the 5 or 6 position of the indole ring, in combination with the R1 and R2 groups on the amide substituent. The dependent claims 2-24, as well as claim 25 drawn to a process for the preparation of compounds of claim 1, claim 26 drawn to compounds prepared by the process of claim 25, claims 27 and 28 drawn to pharmaceutical composition containing compounds of claim 1, claims 29 and 30 drawn to compounds of claim 1 for use in therapy, claim 31 drawn to a method of treatment using compounds of claim 1, claims 32 and 33 drawn to the use of compounds of claim 1 for the preparation of medicaments, and claim 34 drawn to compounds, processes and methods of previous claims are novel by consequence. Claims 1 to 34 therefore meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

Document (F) describes some indoles substituted at the 5-position by 4-piperidinylmethoxy or 4-piperidinylethoxy, and at the 2-position by (2-carboxyethyl)aminocarbonyl, the 2-carboxyethyl group may also be substituted by phenylsulfonylamino (see Tables 1 to 3). Compounds of claim 1, in which R4 is Het-O, Het being Het-3, X being CH2 and q being 0, differ from these compounds in that R1 or R2 cannot represent carboxy substituted alkyl. It is noted that these compounds have a different pharmacological activity as glycoprotein IIB/IIIA antagonists for inhibition of platelet formation.

Document (C) describes indole-2-carboxamides which are substituted at the 5-position by R4-X, in which x is O or S and R4 is hydrogen or alkyl optionally substituted by R5. For the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/006303

case where R5 is dialkylamino, there appears to be an overlap with claim 1 in which Het represents Het-4. However, there are no novelty destroying examples. Since the compounds of (C) have a different activity, being LDL oxidation inhibitors, claim 1 is novel over this document by selection of the C3-6 alkyl range for R13.

The skilled man would not have started from documents (C) and (F) with a view to preparing further histamine H3 antagonists in consideration of the different activity of these compounds.

Document (B) describes some histamine H3 antagonists based on dialkylaminoalkoxy, pyrrolidinylalkoxy, or piperidinylalkoxy substituted benzenes. The benzene ring may also be fused to a cyclohexyl ring (see example 29), but the replacement of the benzene by aminocarbonyl substituted indole is not suggested. Document (E) describes some indole-2-carboxylic acids amidated by piperazine groups and their use as histamine receptor antagonists. However, these compounds are active at the H4 receptor, and there is no suggestion given that a Het-O substituent as described in claim 1 could be introduced to the indole to make available H3 receptor antagonists.

Document (D) describes indoles bearing 1-(4-piperidinylcarbonyl)-piperidin-4-yl groups at the 2 or 3-position, these compounds also being histamine H3 antagonists. However, these compounds appear not to be structurally close to the presently claimed compounds. Document (E) also describes some histamine H3 antagonists based on 2-phenyl-indoles, but these compounds are also not structurally close to the presently claimed compounds.

Starting from document (B), which appears to be the closest prior art, it would not have been obvious for the skilled man to prepare the presently claimed compounds in order to make available further histamine H3 receptor antagonists. Inventive step (Article 33(3) PCT) can be recognised because the problem of making available further histamine H3 receptor antagonists for the treatment of disorders such as obesity has been solved in a non obvious manner (see pages 139-140).

For the assessment of the present claim 31 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/006303

recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

VII CERTAIN DEFECTS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION.

In order to meet the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, documents (B) and (F) should be identified in the description and the relevant prior art disclosed therein should be briefly discussed.

VIII. CERTAIN OBSERVATIONS ON THE INTERNATIONAL APPLICATION.

The expression "lower" where used in definitions such as "lower alkyl", etc. should be replaced by a specific C-atom range (Article 6 PCT).

Claim 26 appears to be redundant because the protection conferred by a process claim already extends to compounds when directly prepared by such a process.

Claim 34 is also redundant because it is merely repeating the scope of the previous claims (Rule 9.1(iv) PCT).

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

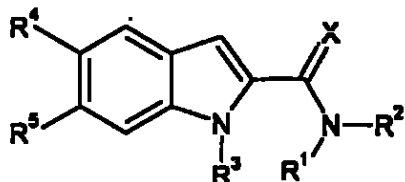
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE INDOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I

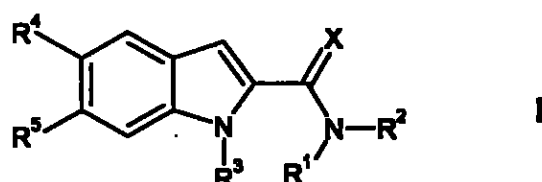


5 en la que X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a la obtención de tales compuestos y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Los compuestos son útiles para el
10 tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H₃.

DERIVADOS DE INDOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para tratar la obesidad y otros trastornos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula general



en la que

10 X es O o S;

R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior,

15 alcoxialquilo inferior,

alquilsulfanilalquilo inferior,

dialquilaminoalquilo inferior,

dialquilcarbamoilalquilo inferior,

fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos

20 elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos

25 elegidos con independencia entre sí entre alquilo

inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior y

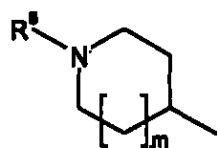
heterocicliclalquilo inferior en el que el anillo heterociclico puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior;

R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquínilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior, fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior o hidroxialquilo inferior,

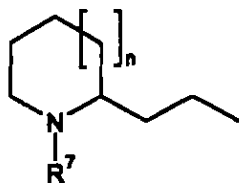
fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o

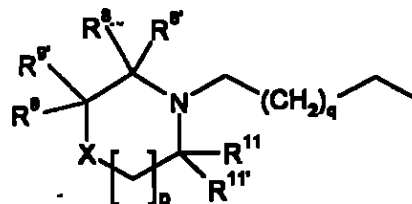
- dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior y
- heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior; o
- R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o
- está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;
- R³ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior y alcanóilo inferior;
- R⁴ es -O-Het y R⁵ es hidrógeno, o
- R⁴ es hidrógeno o flúor y R⁵ es -O-Het;
- Het se elige entre



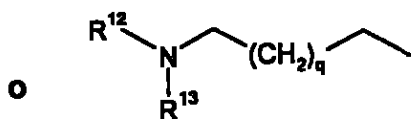
Het 1



Het 2



Het 3



Het 4

en las que

m es 0, 1 ó 2;

R⁶ se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;

n es 0, 1 ó 2;

R⁷ es alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

10 X se elige entre CR¹⁰R^{10'}, O y S;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o

R⁹ y R¹⁰ juntos forman un doble enlace;

15 R¹² es alquilo inferior;

R¹³ es alquilo C₃-C₆;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la fórmula I son antagonistas y/o agonistas inversos del receptor de histamina 3 (receptor H3).

20 La histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) es uno de los neurotransmisores aminérgicos que está ampliamente repartido

en el organismo p.ej. a través del tracto gastrointestinal (Burks, en Johnson L.R. (coord.), Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, 1994, pp. 211 - 242). La histamina regula una gran variedad de acontecimientos patofisiológicos digestivos, por ejemplo la secreción del ácido gástrico, la motilidad intestinal (Leurs y col., Br. J. Pharmacol. 1991, 102, pp. 179-185), las respuestas vasomotoras, las respuestas inflamatorias intestinales y las reacciones alérgicas (Raithel y col., Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133). En el cerebro de los mamíferos se sintetiza la histamina en los cuerpos celulares histaminérgicos que se hallan centralizados en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo basal posterior. Desde allí se proyectan a varias regiones cerebrales (Panula y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-2576; Inagaki y col., J. Comp. Neurol. 1988, 273, 283 - 300).

Según los conocimientos actuales, la histamina interviene en todas las acciones mencionadas, tanto en el SNC como en la periferia mediante cuatro receptores distintos de la histamina, los receptores H1, H2, H3 y H4 de la histamina.

Los receptores H3 están localizados predominantemente en el sistema nervioso central. En su condición de autorreceptores, los receptores H3 inhiben constitutivamente la síntesis y secreción de la histamina en las neuronas histaminérgicas (Arrang y col., Nature 1983, 302, 832-837; Arrang y col., Neuroscience 1987, 23, 149-157). En su condición de heterorreceptores modulan además la liberación de otros neurotransmisores, tales como la acetilcolina, la dopamina,

la serotonina y la norepinefrina, entre otros, tanto en el sistema nervioso central como en los órganos periféricos, como son los pulmones, el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919- 923; Blandina y col., en The Histamine H3 Receptor (Leurs, R.L. y Timmermann, H., coord., 1998, pp. 27-40, Elsevier, Amsterdam, Holanda). Los receptores H3 son constitutivamente activos, esto significa que incluso sin histamina exógena, el receptor está activado tónicamente. En el caso de un receptor inhibidor, por ejemplo el receptor H3, esta actividad inherente provoca la inhibición tónica de la liberación del neurotransmisor. Por ello puede ser importante que el antagonista del receptor H3R tenga actividad de agonista inverso tanto para bloquear los efectos de la histamina exógena como para desplazar al receptor de su forma constitutivamente activa (inhibidora) a un estado neutro.

La amplia distribución de los receptores H3 en el SNC de los mamíferos indica el rol fisiológico de este receptor. Por consiguiente se ha propuesto el potencial terapéutico como objetivo de desarrollo de nuevos fármacos para varias indicaciones.

La administración de ligandos H3R - ya sea como antagonistas, agonistas inversos, agonistas o agonistas parciales - puede influir en los niveles de histamina o en la secreción de los neurotransmisores del cerebro y de la periferia y de este modo pueden ser útil para el tratamiento de diversos trastornos. Dichos trastornos incluyen la obesidad (Masaki y col., Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748; Hancock y col.,

European J. of Pharmacol. 2004, 487, 183-197), los trastornos cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio agudo, la demencia y los trastornos cognitivos, - tales como el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) y
5 la enfermedad de Alzheimer, los trastornos neurológicos, tales como la esquizofrenia, la depresión, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson y ataques o convulsiones, trastornos de sueño, narcolepsia, dolor, trastornos gastrointestinal, la disfunción vestibular, por ejemplo la enfermedad de Meniere,
10 el abuso de fármacos y las náuseas (Timmermann, J. Med. Chem. 1990, 33, 4-11).

Es, pues, objeto de la presente invención desarrollar antagonistas o agonistas inversos de receptores H3 selectivos y de acción directa. Tales antagonistas/agonistas inversos
15 son útiles como sustancias terapéuticamente activas, en especial para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o
20 ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" o "alquilo C₁-C₈", solo o
25 en combinación, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial

76

un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de restos alquilo C_1-C_4 de cadena lineal o ramificada el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, con preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial el metilo.

El término "alquenilo inferior" o "alquenilo C_{2-8} ", solo o en combinación, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene un enlace olefínico y hasta 8, con preferencia hasta 6, con preferencia especial hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido es el 2-propenilo.

El término "alquinilo inferior" o "alquinilo C_{2-8} ", solo o en combinación, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene un triple enlace y hasta 8, con preferencia hasta 6, con preferencia especial hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo son etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo. Un ejemplo preferido es el 2-propinilo.

El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C_{3-7} " significa un resto carbocíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Son preferidos en especial el ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquilalquilo inferior" o "(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₈" significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por cicloalquilo. Un ejemplo preferido es el ciclopropilmetilo.

El término "alcoxi" significa el resto R'-O-, en el que R' es alquilo. El término "alcoxi inferior" significa el resto R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. Son ejemplos de restos alcoxi inferior p.ej. el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia metoxi y etoxi y con preferencia especial el metoxi.

El término "alcoxialquilo inferior" o "(alcoxi C₁₋₈)-alquilo C₁₋₈" significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos alquilo inferior se ha reemplazado por un resto alcoxi, con preferencia metoxi o etoxi. Entre los restos (alcoxi inferior)alquilo preferidos están el 2-metoxietilo y el 3-metoxipropilo.

El término "alquilsulfanilo" o "alquilsulfanilo C₁₋₈" significa el resto R'-S-, en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. Son ejemplos de restos alquilsulfanilo entre otros el metilsulfanilo y el etilsulfanilo.

El término "alquilsulfanilalquilo inferior" o "(alquilsulfanil C₁₋₈)-alquilo C₁₋₈" significa restos alquilo

inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos alquilo inferior se ha reemplazado por un resto alquilsulfanilo, con preferencia metilsulfanilo. Un ejemplo de resto alquilsulfanilo-
5 alquilo inferior preferido es el 2-metilsulfaniletilo.

El término "alquilsulfonilo" o alquilsulfanilo inferior" indica un grupo $R'-S(O)_2-$, en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilsulfo-
10 nilo son metilsulfonilo o etilsulfonilo.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

El término "halogenoalquilo inferior" o "halogenoalquilo C_{1-8} " significa restos alquilo inferior ya definidos
15 anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenado preferidos se hallan el trifluormetilo, difluor-
20 metilo, fluormetilo y clorometilo, siendo preferido en especial el trifluormetilo.

El término "halogenoalcoxi inferior" o "halogenoalcoxi C_{1-8} " significa restos alcoxi inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno
25 del resto alcoxi inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los restos alquilo inferior halogenado están el trifluormetoxi, difluormetoxi, fluormetoxi y cloro-

metoxi, siendo preferido en especial el trifluormetoxi.

El término "hidroxialquilo inferior" o hidroxialquilo C_{1-8} significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un resto hidroxí. Son ejemplos de restos hidroxialquilo inferior entre otros el hidroximetilo y el hidroxietilo.

El término "dialquilamino" significará el resto $-NR'R''$, en el que R' y R'' son alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. Un resto dialquilamino preferido es el dimetilamino.

El término "di(alquil inferior)aminoalquilo" o "di(alquil C_{1-8})-amino-alquilo C_{1-8} " significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un resto dialquilamino, con preferencia dimetilamino. Un resto di(alquilo inferior)aminoalquilo preferido es el 3-dimetilaminopropilo.

El término "alcanoilo inferior" significa un grupo $-CO-R'$ en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. Es preferido el grupo $-CO-R'$, en el que R' es metilo, significando en este caso un grupo acetilo.

El término "carbamoilo" significa el resto $-CO-NH_2$.

El término "dialquilcarbamoilo" o "di(alquil C_{1-8})carbamoilo" significa el grupo $-CO-NR'R''$, en el que R' y R'' son alquilo inferior y el término alquilo inferior tiene el significado definido anteriormente. Un grupo dialquilcar-

bamoilo preferido es el grupo dimetilcarbamoilo.

El término "dialquilcarbamoilalquilo" o "di(alquil C₁₋₈)carbamoil-alquilo C₁₋₈" significa grupos alquilo inferior, ya definidos anteriormente, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha sustituido por un grupo dialquilcarbamoilo, ya definido antes. Un grupo dialquilcarbamoilalquilo inferior preferido es el dimetilcarbamoilmetilo.

El término "fenil-alquilo inferior" o "fenil-alquilo C₁₋₈" significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un resto fenilo. Los restos fenil-alquilo inferior preferidos son el bencilo y el fenetilo.

El término "heteroarilo" significa un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones que puede contener uno, dos o tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Son ejemplos de restos heteroarilo entre otros el furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo y pirrolilo. Son preferidos en especial el furilo y el piridilo.

El término "heteroaril-alquilo inferior" o "heteroaril-alquilo C₁₋₈" significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un grupo heteroarilo ya definido anteriormente.

El término "heterociclilo" significa un anillo de 5 ó 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que puede

tener uno, dos o tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen el piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolidinilo, dihidrófurilo, tetrahidrofurilo, dihidropirranilo, tetrahidropirranilo y tiamorfolinilo. Un resto heterocíclico preferido es el piperidinilo.

10 El término "heterocíclicil-alquilo inferior" o "heterocíclicil-alquilo C_{1-9} " significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un resto heterocíclico ya definido anteriormente.

15 La expresión "forman un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre" significa un anillo N-heterocíclico saturado, que opcionalmente puede tener otro átomo de nitrógeno, oxígeno y azufre,
20 por ejemplo el azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o azepanilo. Un "anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones parcialmente insaturado" significa
25 un anillo heterocíclico ya definido anteriormente que tiene un doble enlace, por ejemplo el 2,5-dihidropirrolilo o el 3,6-dihidro-2H-piridinilo. El anillo heterocíclico puede estar sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres restos

elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y oxo. El anillo heterocíclico puede además estar condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres restos
5 elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno. Un ejemplo de tal anillo heterocíclico condensado es la 3,4-dihidro-1H-isoquinolina.

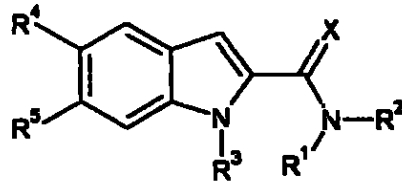
El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa aquellas que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son molestas ni en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con
15 preferencia ácido clorhídrico o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico,
20 ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Estas sales pueden obtenerse además por adición de una base inorgánica o de una base orgánica sobre un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen,
25 pero no se limitan a: las sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio y de magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y

terciarias, de aminos sustituidas, incluidas las aminos sustituidas de origen natural, las aminos cíclicas y las resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de polímina y similares. El compuesto de la fórmula I puede estar también presente en forma de zwitterión. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I son con preferencia especial sales clorhidrato.

10 Los compuestos de la fórmula I estar además solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de fabricación o puede tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula I inicialmente anhidro (hidratación). El
15 término sales farmacéuticamente aceptables incluye también los solvatos fisiológicamente aceptables:

"Isómeros" son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza y el orden de sus átomos o en la disposición de dichos átomos
20 en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereoisómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares que coinciden exactamente cuando se
25 ponen uno sobre otro se denominan "enantiómeros" o, en ocasiones, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

La presente invención se refiere en detalle a compuestos de la fórmula general



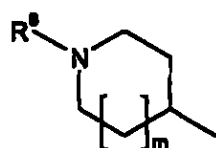
en la que

- 5 X es O o S;
- R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior,
- 10 alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior, fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
- 15 elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
- 20 elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por
- 25 uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí

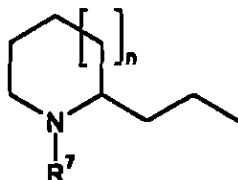
entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e
hidroxialquilo inferior, y
heterociclilalquilo inferior en el que el anillo
heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido
5 por uno o dos grupos alquilo inferior;
R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo
inferior, alquenilo inferior, alquintilo inferior,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,
hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,
10 alquilsulfanilalquilo inferior,
dialquilaminoalquilo inferior,
dialquilcarbamoilalquilo inferior,
fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
elegidos con independencia entre sí entre alquilo
15 inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede
estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
elegidos con independencia entre sí entre alquilo
20 inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
heteroarilalquilo inferior en el que el anillo hetero-
arilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o
dos grupos elegidos con independencia entre sí entre
25 alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxi-
alquilo inferior, y

heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior; o

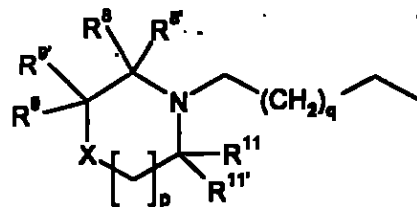
- 5 R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 10 dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxí, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o
- 15 está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;
- 20 R^3 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior y alcanoilo inferior;
- R^4 es -O-Het y R^5 es hidrógeno, o
 R^4 es hidrógeno o flúor y R^5 es -O-Het;
- 25 Het se elige entre



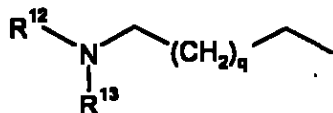
Het 1



Het 2



Het 3



Het 4

en las que

m es 0, 1 ó 2;

5 R^6 se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;

n es 0, 1 ó 2;

R^7 es alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

10 X se elige entre $CR^{10}R^{10'}$, O y S;

R^8 , R^8' , R^9 , R^9' , R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} y $R^{11'}$ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o

R^9 y R^{10} juntos forman un doble enlace;

15 R^{12} es alquilo inferior;

R^{13} es alquilo C_3-C_6 ;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una forma de ejecución, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que

20 X es O o S;

- R^1 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior,
- 5 alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, .. dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior, fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
- 10 elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
- 15 elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, heteroarilalquilo inferior en el que el anillo hetero-
- 20 arilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y heterociclilalquilo inferior en el que el anillo hetero-
- 25 ciclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior;
- R^2 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

- hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,
alquilsulfanilalquilo inferior,
dialquilaminoalquilo inferior,
dialquilcarbamoilalquilo inferior,
- 5 fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
- 10 fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede
estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
- 15 heteroarilalquilo inferior en el que el anillo hetero-
arilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o
dos grupos elegidos con independencia entre sí entre
alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxi-
alquilo inferior, y
- 20 heterociclilalquilo inferior en el que el anillo hetero-
ciclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno
o dos grupos alquilo inferior; o
- R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones,
saturado o parcialmente saturado que contiene opcional-
mente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno
25 y azufre,
dicho anillo heterocíclico saturado.

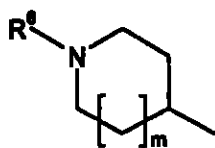
está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o
 5 está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;

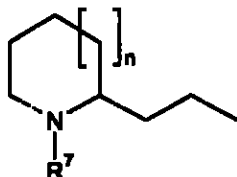
10 R^4 es -O-Het y R^5 es hidrógeno, o

R^4 es hidrógeno o flúor y R^5 es -O-Het;

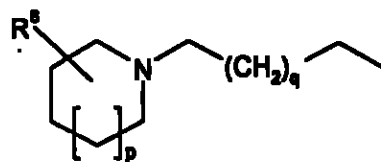
Het se elige entre



Het 1



Het 2



Het 3'

en las que

15 m es 0, 1 ó 2;

R^6 es alquilo inferior;

n es 0, 1 ó 2;

R^7 es alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

20 q es 0, 1 ó 2;

R^8 es hidrógeno o alquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención aquellos compuestos de la fórmula I, en la que

- R^1 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior,
alquenilo inferior, alquiniilo inferior,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,
hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,
5 alquilsulfanilalquilo inferior,
dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo
inferior,
fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
elegidos con independencia entre sí entre alquilo
10 inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede
estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
elegidos con independencia entre sí entre alquilo
15 inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
heteroarilalquilo inferior en el que el anillo hetero-
arilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o
dos grupos elegidos con independencia entre sí entre
20 alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxi-
alquilo inferior, y
heterociclilalquilo inferior en el que el anillo hetero-
ciclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno
o dos grupos alquilo inferior, y
25 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior.

Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la
fórmula I, en la que

R^1 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, alcoxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior,

5 heteroarilalquilo inferior, y

heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior, y

R^2 es hidrógeno o alquilo inferior.

10 Son todavía más preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 son alquilo inferior.

Además son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo
15 heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí
20 entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxil, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior,
25 alcoxi inferior y halógeno.

Son más preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en la que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico

elegido entre el grupo formado por morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepano, piperazina, azetidina, tiomorfolina y 3,6-dihidro-2H-piridina, dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido
5 por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o
10 tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

De modo incluso más preferible, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por morfolina, piperidina, azepano, pirrolidina y azetidina, en el que el
15 anillo está sin sustituir o sustituido por alquilo inferior. Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido
20 entre morfolinilo, 2,6-dimetilmorfolinilo, azepanilo, piperidinilo, 2-metilpiperidinilo, 4-metilpiperidinilo, pirrolidinilo, 2-metilpirrolidinilo y azetidínilo.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es hidrógeno.

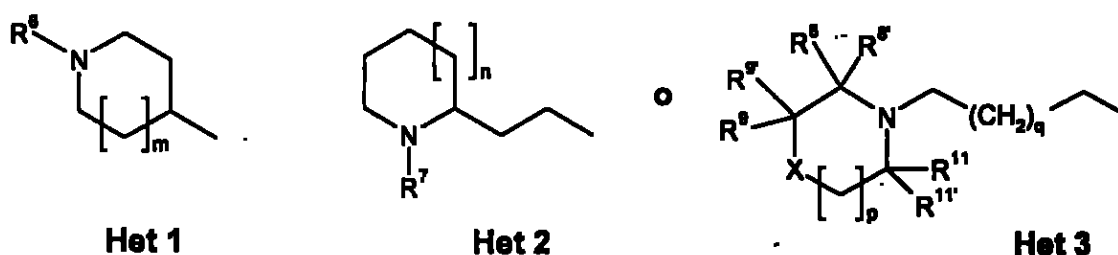
25 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I es el formado por aquellos en los que R^3 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxialquilo inferior, haloge-

noalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alquilsulfo-
nilo inferior y alcanoílo inferior.

Son especialmente preferidos los compuestos de la
fórmula I según la presente invención, en la que R⁴ es -O-Het
5 y R⁵ es hidrógeno.

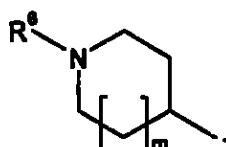
Son también preferidos los compuestos de la fórmula I,
en la que R⁴ es hidrógeno o flúor y R⁵ es -O-Het. Son espe-
cialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la
que R⁴ es hidrógeno y R⁵ es -O-Het.

10 Het es con preferencia un grupo elegido entre



en las que m, n, p, q, R⁶, R⁷, R⁸, R^{6'}, R⁹, R^{9'}, R¹¹, R^{11'} y X
tienen los significados definidos anteriormente.

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I
15 según la presente invención son aquellos, en los que Het
significa



Het 1

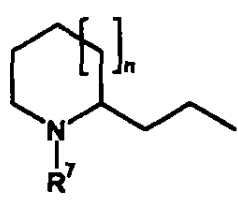
en la que m es 0, 1 ó 2 y R⁶ se elige entre alquilo inferior,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo in-

ferior, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R⁶ es alquilo inferior.

Dentro de este grupo son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que m es 0, de este modo se da a 5 entender que son preferidos los grupos pirrolidina.

Otro grupo preferido incluye aquellos compuestos de la fórmula I, en la que m es 1, de este modo se da a entender que también son preferidos los grupos piperidina.

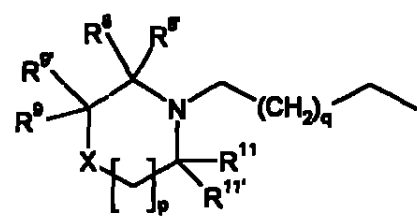
Otro grupo preferido de compuestos es el formado por 10 aquellos compuestos de la fórmula I, en la que Het significa



Het2

en la que n es 0, 1 ó 2; y R⁷ es alquilo inferior, siendo más preferidos aquellos compuestos, en los que n es 0, de este modo se alude a los derivados pirrolidina.

15 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I es el formado por aquellos, en los que Het significa



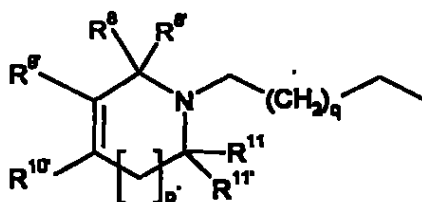
Het3

en la que p es 0, 1 ó 2; q es 0, 1 ó 2; X se elige entre CR¹⁰R^{10'}, O y S; y

R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} y $R^{11'}$ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino.

Son preferidos los compuestos, en los que p es 0 ó 1.

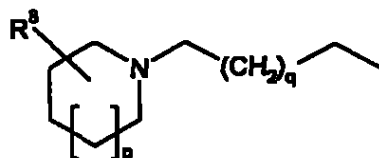
- 5 R^9 y R^{10} juntos pueden formar un doble enlace, significando un compuesto de la fórmula



Het 3a

en la que p , q , R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{10'}$, R^{11} y $R^{11'}$ tienen los significados definidos anteriormente.

- 10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que Het significa

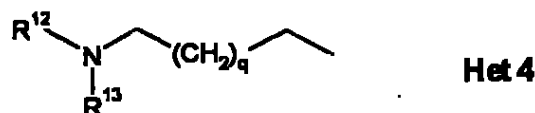


Het 3

en la que p es 0, 1 ó 2, q es 0, 1 ó 2 y R^8 es hidrógeno o alquilo inferior.

- 15 Dentro de este grupo son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que p es 1 y q es 1, significando de este modo que son preferidos los grupos piperidina.

Otro grupo de compuestos preferidos es el formado por aquellos, en los que Het significa



en la que q es 0, 1 ó 2, R¹² es alquilo inferior y R¹³ es alquilo C₃-C₆.

Son ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula I

5 los siguientes:

morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

10 (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona,

ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

15 dietilamida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

etil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

20 metil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

metil-fenetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

25 (2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

- ciclohexil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- 5 azepan-1-il-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 10 isobutil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,
- 15 ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
dietilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
isopropilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 20 tert-butilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
ciclopropilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 25 etil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
propilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

- metil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- alilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 5 prop-2-inilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- metil-fenetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 10 (2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- ciclohexil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 15 (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- azepan-1-il-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 20 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
- isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 25 isobutil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,

- (4-bencil-piperazin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
5 dietilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
isopropilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
tert-butilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
10 etil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
metil-propil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
15 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona,
metil-fenetil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona,
20 ciclohexil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona,
25 azepan-1-il-[5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona,
(4-metil-piperidin-1-il)-[5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona,

- isopropil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
(2-metil-piperidin-1-il)-[5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona,
- 5 metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
ciclohexilamida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 10 rrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
azetidin-1-il-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- 15 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
- 20 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxipiperidin-1-il)-metanona,
- 25 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona,
(4-bencil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

- (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-il-oxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
5 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
metil-piridin-3-ilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
10 (4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
15 metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
etil-piridin-4-ilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-((S)-2-tri-
20 fluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
(furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
25 (3-metoxi-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

- ciclopentilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- ciclohexilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 5 (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- azetidin-1-il-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona; clorhidrato,
- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-piridin-
- 10 2-il-pirrolidin-1-il)-metanona,
- (1-etil-piperidin-3-il)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- (4-isopropil-piperazin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- 15 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-
- 20 1-il-metanona,
- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
- 25 ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxipiperidin-1-il)-metanona,

- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,
- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
- 5 (4-bencil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- (2-metilsulfanil-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- (1-fenil-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 10 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- etil-(2-fluor-bencil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 15 4-metil-bencilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- amida del ácido 1-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
- (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- 20 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
- metil-piridin-3-ilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 25 [2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- dimetilcarbamoilmetil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

- (4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- 5 ciclopentilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
azetidin-1-il-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-in-
- 10 dol-2-il)-metanona,
{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
- 15 (2-metil-pirrolidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,
{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-pipe-
- 20 ridin-1-il-metanona,
{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona,
{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,
- 25 (4-metoxi-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(4-metil-piperazin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,

- (3-metoxi-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-
etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(4-bencil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-
etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
5 (4-hidroxi-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-
etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-
etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-
10 il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(3-metil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-
etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-
il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
15 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-
etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-((S)-2-
trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
[5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-((S)-2-
20 trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfo-
lin-4-il-metanona,
[5-((R)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfo-
lin-4-il-metanona,
25 [5-((S)-1-ciclopropilmetil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-
il]-morfolin-4-il-metanona,
morfolin-4-il-[5-((S)-1-propil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-
2-il]-metanona,

- [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- 5 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
- [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
- [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-
- 10 piperidin-1-il)-metanona,
- [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxipiperidin-1-il)-metanona,
- [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
- 15 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metilpirrolidin-1-il)-metanona,
- azepan-1-il-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-il-
- 20 oxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- ciclopropilmetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 4-fluor-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 25 (furan-2-ilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- azepan-1-il-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona,

- [6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
5 [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-
10 piperidin-1-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
azepan-1-il-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
15 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
ciclopropilmetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfo-
20 lin-4-il-metanona,
[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
25 [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,

- [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
5 azepan-1-il-[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
ciclopropil-metil-amida del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[1-etil-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-
10 morfolin-4-il-metanona,
[1-isopropil-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
15 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(R)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
[5-(S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-
20 oxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
morfolin-4-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
25 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
[5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

- (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
5 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-etil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
[1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-
10 indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
15 (3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metanosulfonil-1H-indol-2-il]-metanona,
20 1-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona,
25 [5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
[5-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(metil-propil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(etil-propil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(isopropil-metil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

10 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,
[5-(3-azepan-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(3-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(2,6-cis-dimetil-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

20 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-tiomorfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

25 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(2,5-cis/trans-dimetil-pi-

rrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(3S-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del
5 ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-
10 1H-indol-2-il]-metanona,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

{5-[3-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona,

15 [5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I de la presente invención son los siguientes:

20 morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

tert-butilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-

25 1H-indol-2-carboxílico,

(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-

- oxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperi-
 din-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
 isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-
 5 iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperi-
 din-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
 (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-pipe-
 ridin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
 10 (1-etil-piperidin-3-il)-amida del ácido 5-(1-isopropil-pipe-
 ridin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-
 1-il-metanona,
 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-
 15 il-metanona,
 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-
 piperidin-1-il)-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-
 oxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 20 [2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-
 isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
 [5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfo-
 lin-4-il-metanona,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-
 25 il-metanona,
 (3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-
 oxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-pi-

- peridin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
5 [1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
10 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metanosulfonil-1H-indol-2-il]-metanona,
1-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona,
15 [5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,
20 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
25 [5-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son especialmente preferidos los siguientes compuestos de la fórmula I de la presente invención:

morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

5 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

15 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

20 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

25 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona,
[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, las farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I constituyen a título individual formas de ejecución preferidas de la
10 presente invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales de adición con ácidos, por ejemplo ácidos convencionales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato,
15 sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartrato y metanosulfonato. Son preferidas las sales clorhidrato. Forman también parte de la presente invención los solvatos e hidratos de compuestos de la fórmula I y sus sales.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o
20 varios átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros como son por ejemplo, los racematos, los diastereoisómeros ópticamente puros, las mezclas de diastereoisómeros, los racematos diastereoisoméricos o las mezclas de racematos
25 diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o por cromatografía asimétrica (cromato-

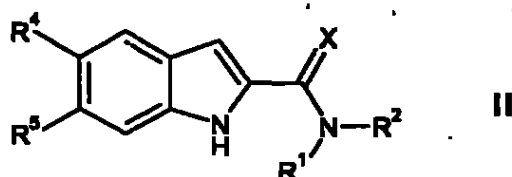
117

grafía con un adsorbente o un eluyente quirales). La invención abarca todas estas formas.

Se apreciará, que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en los grupos 5 funcionales para proporcionar derivados que "in vivo" son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto original. Los derivados fisiológicamente aceptables -y metabólicamente lábiles, que "in vivo" son capaces de producir los compuestos originales de la fórmula general I están contemplados también 10 dentro del alcance de esta invención.

Otro aspecto de la presente invención es el proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



15

en la que X, R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente y

uno de R⁴ y R⁵ es -OH y el otro es H,

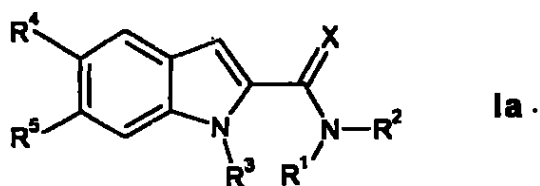
con un alcohol de la fórmula III

20

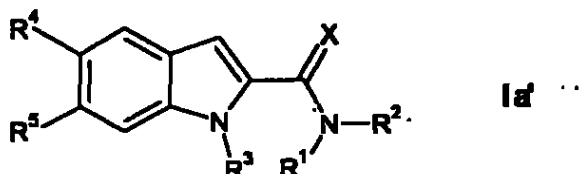


en la que Het tiene el significado definido anteriormente, en presencia de una trialquilfosfina o trifenilfosfina y de un compuesto diazo para obtener un compuesto de la fórmula Ia

1/1



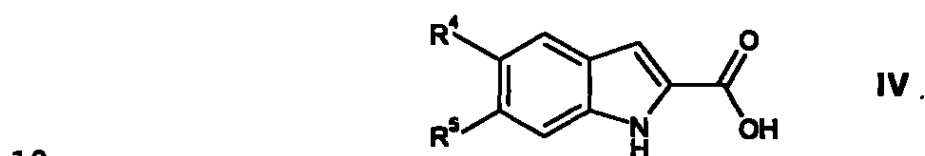
en la que R^3 es hidrógeno y opcionalmente alquilar este compuesto para obtener un compuesto de la fórmula Ia'



5 en la que R^3 es alquilo inferior y, si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o, como alternativa,

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



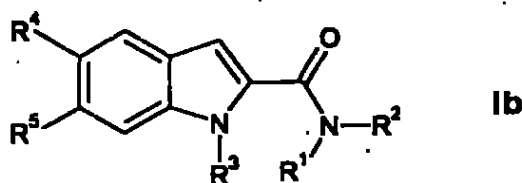
10

en la que uno de R^4 y R^5 es -O-Het ya definido antes y el otro es H, con una amina de la fórmula V



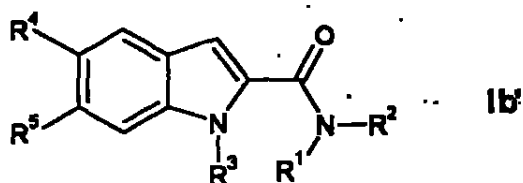
V

15 en la que R^1 y R^2 tienen los significados definidos anteriormente, en condiciones básicas para obtener un compuesto de la fórmula Ib



en la que R^3 es hidrógeno y opcionalmente alquilar este compuesto para obtener un compuesto de la fórmula Ib'

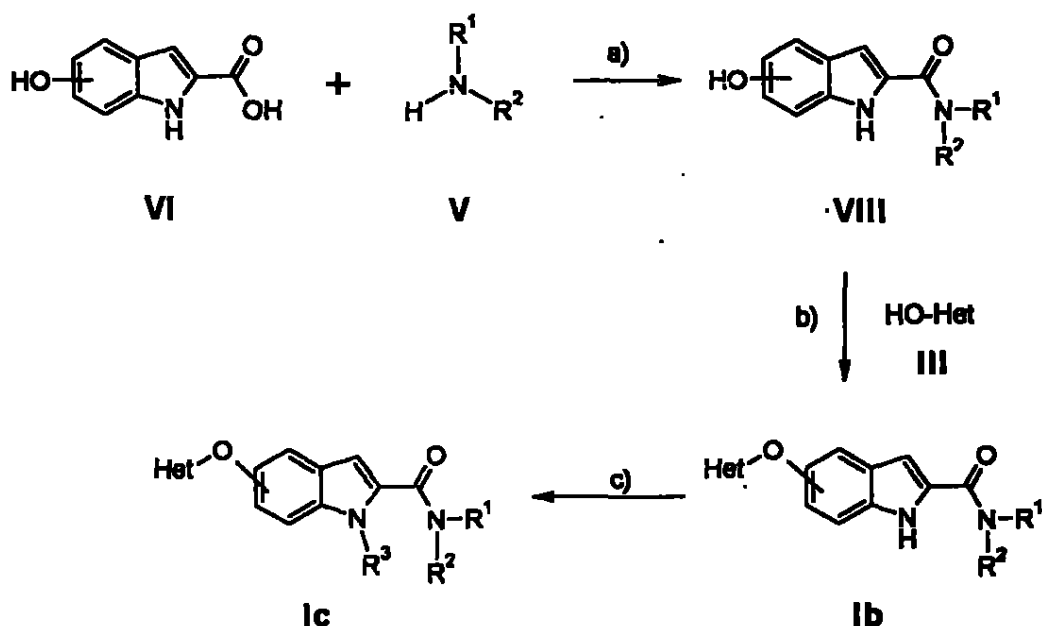
16



en la que R^3 es alquilo inferior,
y, si se desea,
convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de
5 ácido farmacéuticamente aceptable.

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I
pueden obtenerse por los métodos descritos a continuación,
por los métodos descritos en los ejemplos o por métodos
similares. Las condiciones apropiadas para cada paso de
10 reacción individual ya son conocidas de las personas expertas
en la materia. Los materiales de partida son productos
comerciales o pueden obtenerse por métodos similares a los
descritos a continuación, a los métodos descritos en las
referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o por
15 métodos ya conocidos de la técnica.

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la
presente invención puede llevarse a cabo por vías de síntesis
secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se
presentan en el esquema siguiente. Las técnicas requeridas
20 para llevar a cabo la reacción y la purificación de los
productos resultantes ya son conocidas de los expertos en la
materia. Los sustituyentes e índices empleados en la siguien-
te descripción de los procesos tienen el significado definido
anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Esquema 1

Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse con arreglo al esquema 1 del modo siguiente:

- 5 a) La reacción de los ácidos carboxílicos con las aminas ha sido objeto de amplias descripciones en la bibliografía técnica y los expertos en la materia conocen estos procedimientos (en cuanto a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica concernientes a estas
- 10 reacciones, véase por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999). El ácido 5-hidroxí-indol-2-carboxílico IV puede transformarse de modo conveniente en la amida correspondiente
- 15 por reacción con una amina V (que es un producto comercial o es accesible por los métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de la técnica; si procede) recurriendo al uso de los reactivos oportunos. Por ejemplo, para efectuar dicha transformación pueden emplearse igual-

mente reactivos del tipo N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato del 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato del O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción en un disolvente del tipo dimetilformamida (DMF) y en presencia de una base. No existe
10 ninguna restricción particular en lo tocante a la naturaleza del disolvente a emplear, en el supuesto de que no afecte negativamente a la reacción ni a los reactivos empleados y que puede disolver a los reactivos, por lo menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes idóneos incluyen: la DMF,
15 el diclorometano (DCM), el dioxano, el THF y similares. No existe restricción particular en lo referente a la naturaleza de la base empleada en esta etapa y en este caso puede emplearse igualmente cualquier base utilizada habitualmente en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales bases in-
20 cluyen la trietilamina, la diisopropiletilamina y similares. La reacción puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas y la temperatura precisa de reacción no es crítica en la invención. Consideramos conveniente llevar a cabo la reacción por calentamiento desde la temperatura
25 ambiente hasta el reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de un amplio margen, dependiendo de muchos factores, por ejemplo la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo

121

normalmente es suficiente un período de 0,5 h a varios días, obteniéndose los derivados amida VIII.

b) Las síntesis de los éteres se describen con detalle en la bibliografía técnica y los expertos en la materia ya
5 conocen estos procedimientos (en lo tocante a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica y relativas a estas reacciones, véase por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York,
10 NY, 1999). La transformación puede llevarse a cabo aplicando condiciones de reacción que habitualmente se utilizan en la llamada "reacción de Mitsunobu", que es conocida de todos los expertos en la materia y se ha descrito con detalle (Hughes, David L., *The Mitsunobu reaction*; *Organic Reactions* (Nueva
15 York) (1992), 42, 335-656.) Consideramos conveniente realizar la reacción de la amida VIII con los alcoholes HO-Het III (que son productos comerciales o son accesibles por métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de la técnica; según convenga) en las condiciones en las que se
20 emplea una fosfina, por ejemplo una trialkilfosfina, tal como la tributilfosfina ((n-Bu)₃P), la trifenilfosfina (Ph₃P) y similares y un compuesto diazo, por ejemplo el azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (opcionalmente fijado sobre un polímero), la
25 tetrametil-azodicarboxamida y similares en un disolvente empleado habitualmente en este tipo de transformaciones, por ejemplo el tetrahidrofurano (THF), el tolueno, el diclorometano y similares. No existe una restricción particular

sobre la naturaleza del disolvente a emplear, en el supuesto de que no tenga efectos negativos en la reacción ni en los reactivos empleados y que puede disolver los reactivos, por lo menos en cierta medida. La reacción puede tener lugar en un amplio margen de temperaturas y la temperatura exacta de la reacción no es crítica en la invención. Consideramos conveniente llevar a cabo la reacción por calentamiento desde la temperatura ambiente hasta el reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de un amplio margen, en función de muchos factores, a saber la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo por lo general es suficiente un período de 0,5 h a varios días para obtener los compuestos deseados de la fórmula Ib.

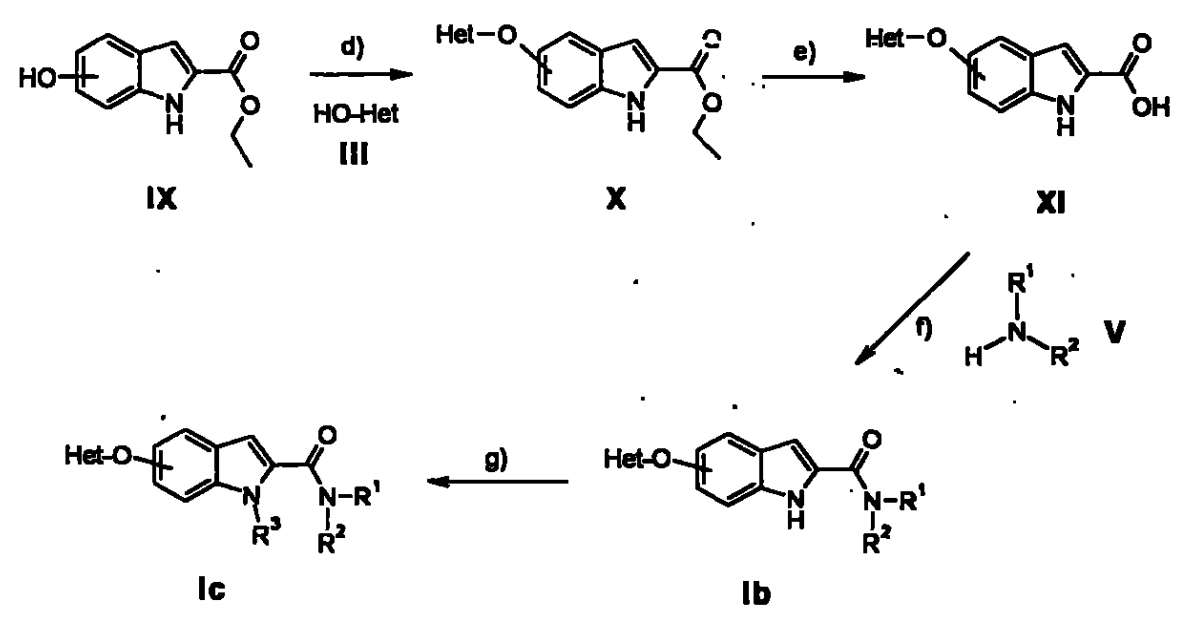
c) Los compuestos Ib pueden ser los productos finales, sin embargo, pueden someterse opcionalmente a un paso posterior en el que el indol NH se sustituya por sustituyentes alquilo inferior mediante la reacción con un agente alquilante. Las condiciones aplicadas habitualmente en este tipo de transformaciones se describen ampliamente en la bibliografía técnica y son conocidas de los expertos en la materia. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente y con preferencia en presencia de una base. Se utilizan de modo conveniente los disolventes del tipo N,N-dietil-acetamida, tetrahidrofurano (THF), éter de dietilo, dioxano y similares. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, dando por supuesto que no afectará negativamente a la reacción ni a los reactivos que intervienen en ella y que se

12

disuelve en los reactivos, por lo menos en cierto grado. La reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de una base. Las bases idóneas incluyen el NaH, la DIPEA, el Na₂CO₃ y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y una temperatura de reacción exacta no es crítica para la invención. Se considera conveniente llevar a cabo la reacción con alentamiento desde la temperatura ambiente hasta el reflujo. El tiempo requerido para completar la reacción puede variar en función de muchos factores, a saber de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, por lo general es suficiente un período comprendido entre 0,5 h y varios días para obtener los compuestos deseados Ic.

Como alternativa se pueden obtener los compuestos de la fórmula I con arreglo al siguiente esquema 2.

Esquema 2



Partiendo del 5-hidrox-indol-2-carboxilato de etilo se pueden obtener los compuestos de la fórmula I del modo

siguiente:

d) Los éteres de la fórmula X se obtienen partiendo del 5-hidroxi-indol-2-carboxilato de etilo IX en las condiciones descritas en el párrafo b) de la llamada reacción de Mitsunobu.

e) Los compuestos de la fórmula X se transforman en ácidos libres de la fórmula XI en condiciones básicas, por ejemplo utilizando como base el hidróxido de litio monohidratado.

10 f) Los ácidos de la fórmula XI se hacen reaccionar seguidamente con una amina de la fórmula V aplicando un procedimiento de formación de amida en las condiciones descritas en el anterior párrafo a).

15 g) Los indoles Ib pueden ser los productos deseados, pero además pueden someterse a una reacción posterior de alquilación, descrita en el párrafo c) para obtener los compuestos deseados Ic.

20 Como alternativa se pueden obtener los compuestos de la fórmula I con arreglo al siguiente esquema 3. Se ilustra un procedimiento sintético estereoespecífico partiendo opcionalmente de materiales enantioméricamente puros, ejemplo de ello es el 3-pirrolidinol protegido sobre N.

Partiendo del 5-hidroxi-indol-2-carboxilato de etilo se pueden obtener compuestos de la fórmula I del modo siguiente:

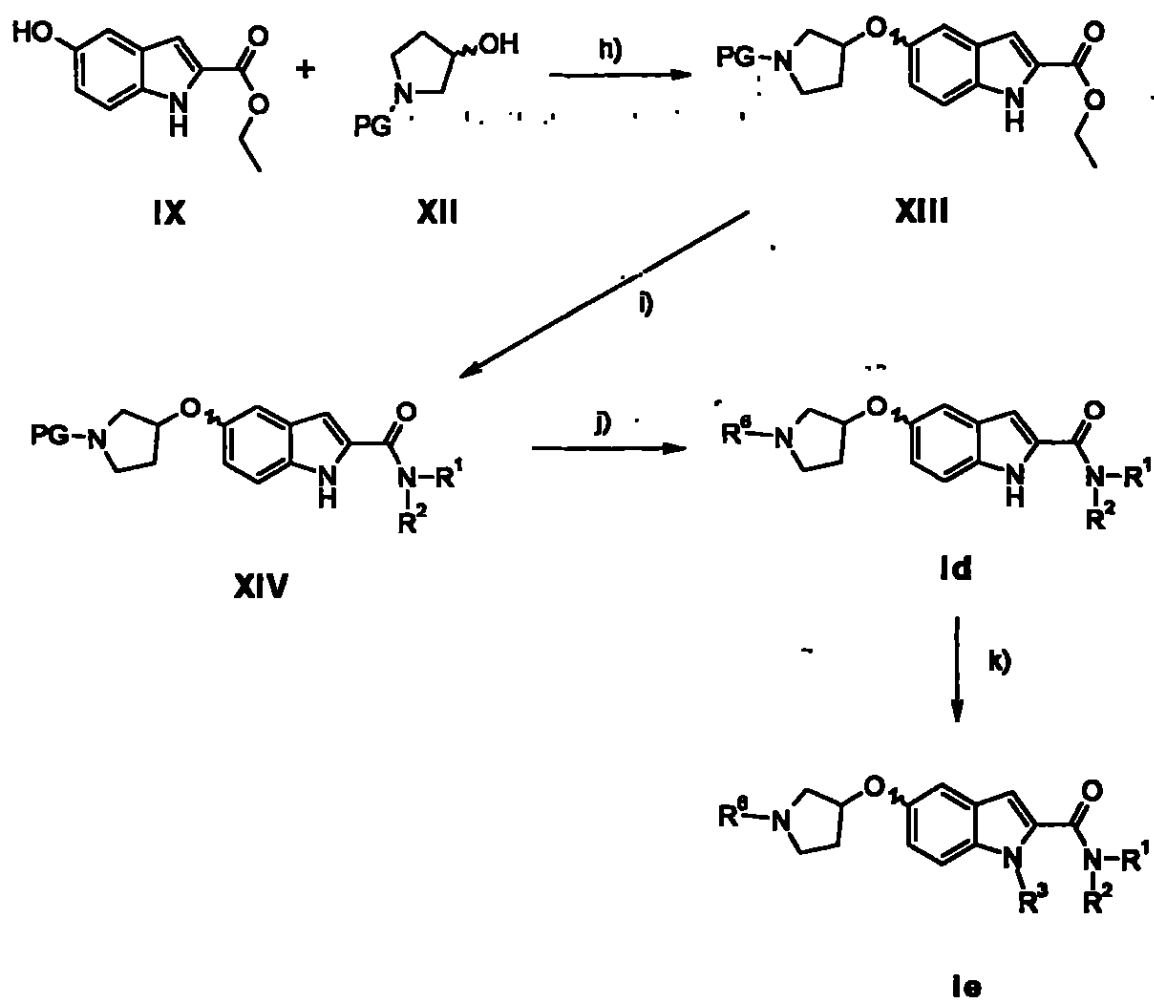
25 h) Se obtienen los éteres de la fórmula XIII partiendo del 5-hidroxi-indol-2-carboxilato de etilo IX en las condiciones descritas en el anterior párrafo b) de la reacción llamada de Mitsunobu con derivados (R o S, también

aplicable para racémico, si procede). de 3-pirrolidinol protegido oportunamente sobre N (grupos protectores PG = bencilo, tert-butoxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y similares; ya sea un
5 producto comercial, ya sea un compuesto accesible por métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de la técnica; si procede).

i) Se transforman los compuestos de la fórmula XIII en los ácidos libres en condiciones básicas, por ejemplo
10 utilizando como base el hidróxido de litio monohidratado y posteriormente se hacen reaccionar los compuestos intermedios con aminas de la fórmula V mediante un procedimiento de adición de aminas en condiciones descritas en el anterior párrafo a) para obtener los compuestos de la fórmula XIV.

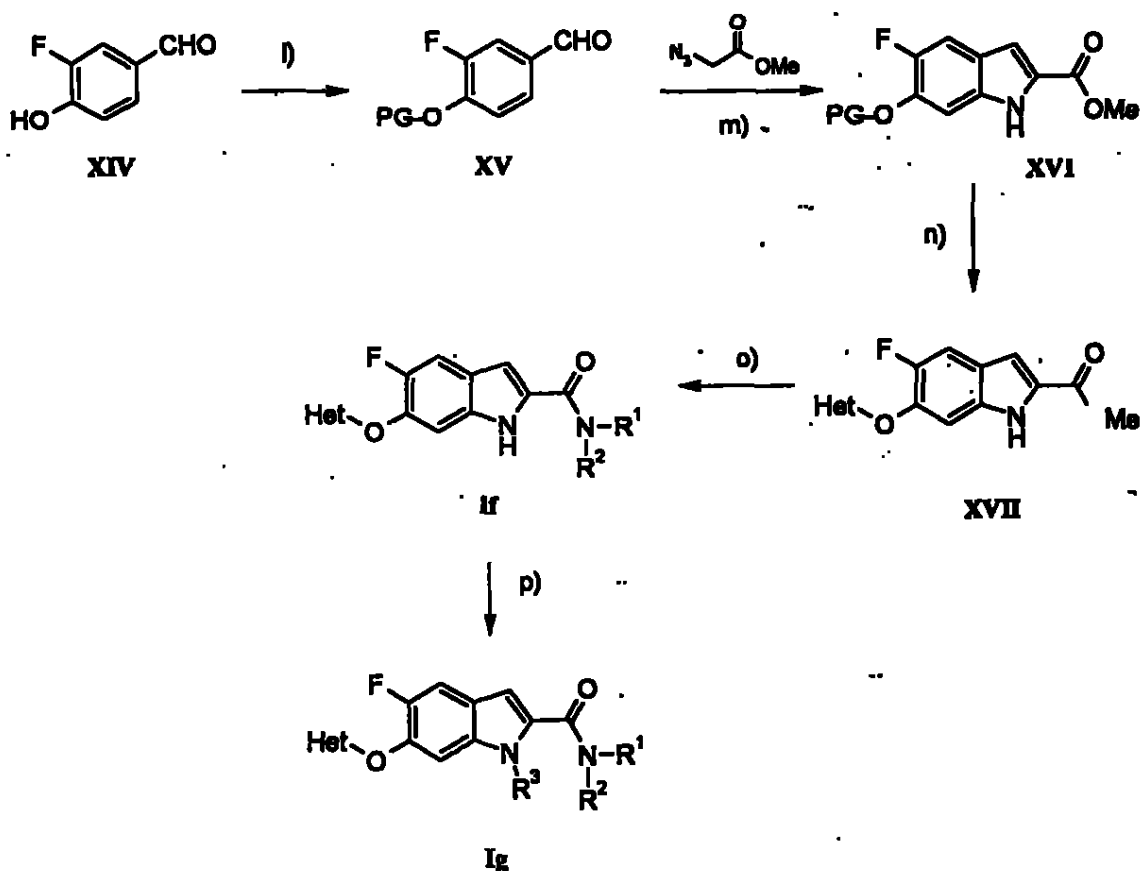
15 j) Se transforman posteriormente los derivados indol protegidos sobre N XIV para obtener la amina libre correspondiente por eliminación del PG mediante métodos apropiados, por ejemplo en el caso de ser PG = bencilo, este grupo protector se elimina en condiciones de hidrogenólisis
20 ampliamente descritas en la bibliografía técnica. Estos compuestos intermedios se alquilan de modo conveniente con un agente alquilante idóneo en condiciones básicas para tener acceso a los derivados indol Id.

k) Los indoles Id pueden ser los productos deseados,
25 pero opcionalmente pueden someterse posteriormente a una reacción de alquilación, ya descrita en el anterior apartado c) para obtener los compuestos deseados Ie.

Esquema 3

Como alternativa se pueden obtener los compuestos de la fórmula I con arreglo al siguiente esquema 4..

Esquema 4



1) Partiendo de un aldehído apropiado, el 3-fluor-4-hidroxi-benzaldehído XIV, se protege el grupo funcional hidroxilo con un grupo adecuado (PG = bencilo, alilo y cualquier otro grupo empleado habitualmente para proteger grupos funcionales hidroxilo para que no sufran consecuencias adversas de las reacciones en las que deben estar presentes) para obtener el aldehído XV.

10 m) Se transforma de modo conveniente el aldehído XV en el correspondiente derivado indol XVI por reacción con 2-azidoacetato de metilo (producto comercial) en condiciones básicas y temperaturas elevadas (Synthesis 1985, 186-188).

n) La eliminación del grupo protector PG puede 15 realizarse en función de la naturaleza de este y en el caso

de

de ser PG = bencilo se efectúa la reacción de modo muy conveniente en condiciones de hidrogenólisis que dan acceso al alcohol libre, que es un producto intermedio que se somete a una reacción ya descrita en el anterior apartado b) de la
5 llamada reacción de Mitsunobu para tener acceso al derivado indol XVII.

o) Se transforman los compuestos de la fórmula XVII en los ácidos libres en condiciones básicas, por ejemplo empleando como base el hidróxido de litio monohidratado y
10 posteriormente se hacen reaccionar estos compuestos intermedios con aminas de la fórmula V por un procedimiento de formación de amida en las condiciones descritas en el anterior apartado a) para obtener los compuestos descritos con la fórmula If.

15 p) Los indoles If pueden ser los productos deseados, sin embargo pueden someterse además a una reacción posterior de alquilación, descrita en el anterior apartado c) para obtener los compuestos deseados Ig.

Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos
20 de la fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de tales enfermedades la obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluida
25 la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, desequilibrio cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor

46

inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño, incluida la narcolepsia y otras enfermedades incluida el asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por la alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Es preferido el uso como medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad.

10 La invención se refiere, pues, también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido anteriormente y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a compuestos ya definidos anteriormente, destinados al uso de sustancias terapéuticamente activas, en particular de sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de tales enfermedades la obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluida la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, desequilibrio cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño, incluida la narcolepsia y otras enfermedades incluida el asma, alergia,

25

respuestas de las vías respiratorias inducidas por la alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de tales enfermedades la obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluidas la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, desequilibrio cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño, incluida la narcolepsia y otras enfermedades incluida el asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por la alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Es preferido un método para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de tales enfermedades la obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluidas la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, desequilibrio cognitivo leve, déficit cognitivo, tras-

torno de hiperactividad por déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño, 5 incluida la narcolepsia y otras enfermedades, incluida el asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por la alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Es preferido el uso de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente 10 para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

Además, la invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de 15 receptores H3. Son ejemplos de tales enfermedades la obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluidas la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, desequilibrio cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno de 20 hiperactividad por déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño, incluida la narcolepsia y otras enfermedades, incluida el 25 asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por la alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Es preferido el uso de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente

para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de la obesidad.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha constatado de modo específico que los compuestos de la presente invención son buenos antagonistas y/o agonistas inversos de los receptores 3 de la histamina (H₃R).

El siguiente ensayo se lleva a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

10 Ensayo de fijación con la (R)α-metilhistamina-H³

Los ensayos de fijación a saturación se llevan a cabo empleando membranas HR3-CHO preparadas del modo descrito por Takahashi, K., Tokita, S., Kotani, H., J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218, 2003.

15 Se incuba una cantidad apropiada de membrana (de 60 a 80 µg de proteína/hoyo) con concentraciones crecientes de diclorhidrato de la (R)α-metilhistamina-H³ (de 0,10 a 10 nM). No se determina una fijación específica cuando se utiliza un exceso 200 mayor de dibromhidrato de (R)α-metilhistamina frío
20 (concentración final: 500 nM). Se lleva a cabo la incubación a temperatura ambiente (en placas de hoyos profundos, agitando durante tres horas). El volumen final de cada hoyo es de 250 µl. Después de la incubación se realiza una filtración rápida en filtros GF/B (preimpregnados con 100 µl
25 de PEI al 0,5% en tampón Tris 50 mM agitando a una velocidad de 200 rpm durante dos horas). La filtración se efectúa utilizando un recolector de células y después se lavan las placas del filtro cinco veces con un tampón de lavado

enfriado con hielo, que contiene NaCl 0,5 M. Después de la recolección se secan las placas a 55 °C durante 60 min, después se les añade líquido de centelleo (Microscint 40, 40 microlitros a cada hoyo) y se determina la cantidad de radiactividad en el filtro en un aparato Packard top-counter después de haber agitado las placas durante dos horas a 200 rpm a temperatura ambiente.

Tampón de fijación: 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, y 5 mM MgCl₂·6H₂O, pH 7,4. Tampón de lavado: 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, y 5 mM MgCl₂·6H₂O y 0,5 M NaCl, pH 7,4.

Medición indirecta de la afinidad de los agonistas inversos de los H₃R: se ensayan siempre doce concentraciones crecientes (situadas entre 10 µM y 0,3 nM) de los compuestos seleccionados en ensayos de fijación en competición empleando una membrana de la línea celular humana HR3-CHO. Se incubaba una cantidad apropiada de proteína, p.ej. aproximadamente 500 cpm de fijación de RAMH en Kd, durante 1 hora a temperatura ambiente en un volumen final de 250 µl en placas de 96 hoyos en presencia de (R)α-metilhistamina-H³ (concentración final 1 nM = Kd). Se determina la fijación no específica empleando un exceso 200 veces mayor de dibromhidrato (R)α-metilhistamina frío.

Todos los compuestos se ensayan por duplicado en una concentración única. Los compuestos que presentan una inhibición de RAMH-[H³] superior al 50% se ensayan de nuevo para determinar la IC₅₀ en un ensayo con diluciones en serie. Los valores Ki se calculan a partir de las IC₅₀ basándose en

la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y., Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108; 1973).

Los compuestos de la presente invención presentan valores K_1 dentro de un margen comprendido entre 1 nM y 1000 nM, con preferencia entre 1 nM y 100 nM y con mayor preferencia entre 1 nM y 30 nM. En la tabla siguiente se recogen los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	K_1 (nM)
Ejemplo 2	23
Ejemplo 117	77
Ejemplo 140	93

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptable pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de manera que será familiar a cualquier experto en la materia incorporando los compuestos descritos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, a una

forma de administración galénica junto con materiales excipientes sólidos o líquidos idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

5 Los materiales excipientes idóneos son materiales excipientes inorgánicos y también materiales excipientes orgánicos. Por ejemplo, como materiales excipientes para las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse la lactosa, almidón de maíz o
10 derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales. Los materiales excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo es
15 posible prescindir del excipiente en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales excipientes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales excipientes idóneos para las soluciones son, por
20 ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales excipientes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales y los hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales excipientes idóneos
25 para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los ácidos grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles

y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes usuales, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes que confieren consistencia, agentes
5 que mejoran el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites en función de la
10 enfermedad a controlar, de la edad y del estado de salud del paciente individual y del modo de administración y obviamente deberá ajustarse a las peculiaridades del individuo en cada caso. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 mg a 1000 mg, en especial de 1 mg a
15 100 mg. En función de la dosis diaria, es conveniente administrarla dividida en varias subdosis.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 0,1 a 500 mg, con preferencia de 0,5 a 100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

20 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, no se pretende con ellos limitar en modo alguno su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1

25 Morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona

a) Paso 1: (5-hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Se enfría a 0°C una mezcla de 1,77 g (0,01 moles) de ácido 5-hidroxindol-2-carboxílico en 25 ml de DMF y se trata con 3,53 g (0,011 moles) tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, 0,96 g (0,011 moles) de morfolina y 8,6 ml de (0,05 moles) de N-etildisopropilamina. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 16 h más. Después de concentrar a sequedad se recoge el residuo en 75 ml de acetato de etilo, 75 ml de THF, 100 ml de agua y 50 ml de una solución de NaHCO₃ al 10 %. Se extrae la fase acuosa con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de THF. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secan Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se suspende el residuo en 30 ml de una mezcla 9/1 de acetato de etilo/metanol, se filtra y se suspende de nuevo en 20 ml de una mezcla 9/1 de acetato de etilo/metanol. Se lava el residuo con éter de dietilo y se seca a 40 °C con vacío, obteniéndose 2,04 g (83 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 247,4 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona

Se agita a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado una mezcla de 246 mg (1 mmoles) de (5-hidroxindol-2-il)-morfolin-4-il-metanona, 1 g (aprox. 3 mmoles) de trifenilfosfina fijada sobre polímero (Fluka), 179 mg (1,25 mmoles) de piperidinopropanol y 461 mg (2 mmoles) de azodicarboxilato de di-tert-butilo en 20 ml de THF. Se filtra la mezcla a través de un lecho de gel de sílice y se lava con

30 ml de THF. Se concentra la mezcla a sequedad y se purifica a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente desde 98/2 de DCM/NH₃ 2N en metanol hasta 9/1 de DCM/NH₃ 2N en metanol. Se concentran las fracciones que contienen producto y se tritura el residuo con éter de dietilo, obteniéndose después de secar a 40 °C con vacío 47 mg (13 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 372,4 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 2

10 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 se sintetiza el compuesto epigrafiado partiendo de (5-hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona y 1-isopropil-pirrolidinol con un rendimiento del 8 % en forma de sólido blanco. EM (m/e): 358,1 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 3

(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

20 a) paso 1: (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 / paso 1 se obtiene la (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona partiendo del ácido 5-hidroxi-indol-2-carboxílico y de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina con un rendimiento del 72 % en forma de sólido blanco. EM (m/e): 293,0 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 / paso 2 se obtiene el compuesto epigrafiado
5 partiendo de (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona y de 1-isopropil-pirrolidinol con un rendimiento del 28 % en forma de sólido blanco. EM (m/e): 404,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 4

10 (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(5-hidroxi-1H-indol-
15 2-il)-metanona y del 1-metil-2-pirrolidinaetanol (producto comercial) con un rendimiento del 3 % en forma de sólido blanco. EM (m/e): 404,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 5

ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico
20

a) paso 1: 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Se trata a temperatura ambiente una mezcla de 3,08 g (15 mmoles) de 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo,
25 2,51 g (20 mmoles) de 1-isopropil-3-pirrolidinol y 8,7 ml (30 mmoles) de tri-N-butil-fosfina con 7,57 g (30 mmoles) de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina en 75 ml de THF. Se mantiene la mezcla en agitación durante un periodo de tiempo

prolongado y seguidamente se concentra a sequedad. Se suspende el residuo en 40 ml de una mezcla 1/1 de DCM/n-heptano, se filtra y se lava de nuevo con 40 ml de una mezcla 1/1 de DCM/n-heptano. Se concentra el líquido filtrado y se purifica a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente desde 99/1 de DCM/NH₃ 2N en metanol hasta 93/7 de DCM/NH₃ 2N en metanol. Se concentran las fracciones que contienen producto y se tritura el residuo con éter de dietilo, obteniéndose después de filtrar, lavar y secar el residuo a 50°C con vacío 2,1 g (44 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 317,1 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

Se calienta a 100°C durante 2 h una mezcla de 2,05 g (6 mmoles) de 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y 0,299 g (7 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado, 30 ml de THF, 30 ml de metanol y 15 ml de agua. Se eliminan los disolventes orgánicos y se añade HCl acuoso 1N para ajustar el pH de la solución a 2-3. A continuación se concentra la mezcla a sequedad y se utiliza esta mezcla sin más purificación para el paso siguiente. EM (m/e): 289,1 (MH⁺, 100%).

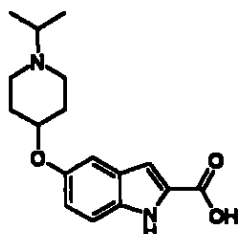
c) paso 3: ciclopropilmetilpropil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 0,07 mmoles de ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico, 1,25 equiv. de tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, 1,25 equi-

valentes de ciclopropilmetil-propil-amina y 5 equivalentes de N-etildiisopropil-amina en 0,7 ml de DMF. Se diluye la mezcla con 0,8 ml de metanol y se somete a una purificación por HPLC preparativa a través de material en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua/trietilamina. Se concentran las fracciones que contienen producto a sequedad, obteniéndose 9,1 mg (37 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 384,5 (MH⁺, 100%).

Compuesto intermedio 1

10 ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico



a) paso 1: 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

15 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 / paso 1 se obtiene el 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo partiendo del 5-hidroxil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (producto comercial) y del 1-isopropil-piperidin-4-ol (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 33 % en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 331,1 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

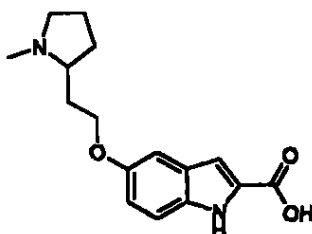
25 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 / paso 2 se obtiene el ácido 5-(1-isopropil-

piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico partiendo del 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y de hidróxido de litio monohidratado.

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma de color ligeramente marrón y se utiliza sin más purificación. EM (m/e): 303,1 (MH⁺, 100%).

Compuesto intermedio 2

ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico



10

a) paso 1: 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 / paso 1 se obtiene el 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo partiendo del 5-hidroxil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (producto comercial) y del 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 38 % en forma de espuma ligeramente marrón. EM (m/e): 317,1 (MH⁺, 100%).

20

b) paso 2: ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 / paso 2 se obtiene el ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico partiendo del 5-

25

[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo y de hidróxido de litio monohidratado. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco y se utiliza sin más purificación. EM (m/c): 289,1 (MH⁺, 100%).

5 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 se obtienen otros derivados indol partiendo del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico, del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-10 1H-indol-2-carboxílico, respectivamente, por un procedimiento de adición descrito en el ejemplo 5 /paso 3 sobre la amina correspondiente que se menciona en la tabla 1. Para algunos ejemplos se ha adaptado el procedimiento de purificación, debido a la precipitación del compuesto en cuestión de la 15 mezcla en que se hallaba. En tales casos se separa el compuesto epigrafiado por filtración, se lava con metanol (que contiene HCl en el caso del ejemplo 85) y éter de dietilo y se seca. Los resultados se recogen en la tabla 1 y comprenden del ejemplo 6 al ejemplo 134.

20 Tabla 1

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
6	dietilamida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y dietilamina (producto comercial)	344,3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
7	etil-metil-amida del ácido 5-(1-iso- propil-pirrolidin- 3-iloxi)-1H-indol- 2-carboxílico	329,4	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5/paso 2) y etil-metil-amina (producto comercial)	330,3
8	metil-propil-amida del ácido 5-(1-iso- propil-pirrolidin- 3-iloxi)-1H-indol- 2-carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y metil-propil-amina (producto comercial)	344,3
9	(2,6-dimetil-morfo- lin-4-il)-[5-(1- isopropil-pirroli- din-3-iloxi)-1H-in- dol-2-il]-metanona	385,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y 2,6-dimetil-morfolina (producto comercial)	386,5
10	metil-fenetil-amida del ácido 5-(1-iso- propil-pirrolidin- 3-iloxi)-1H-indol- 2-carboxílico	405,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y metil-fenetil-amina (producto comercial)	406,5
11	(2,5-dihidro-pi- rrol-1-il)-[5-(1- isopropil-pirroli- din-3-iloxi)-1H-in- dol-2-il]-metanona	339,4	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y 2,5-dihidro-pirrol (producto comercial)	340,4

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
12	ciclohexil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	383,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y ciclohexil-metil-amida (producto comercial)	384,4
13	(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	357,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y 3-hidroxi-pirrolidina (producto comercial)	358,3
14	azepan-1-il-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	369,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y azepano (producto comercial)	370,3
15	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	369,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y 4-metil-piperidina (producto comercial)	370,3
16	isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y isopropil-metil-amina (producto comercial)	344,3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
17	isobutil-amida del ácido 5-(1-isopro- pil-pirrolidin-3- iloxi)-1H-indol-2- carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y isobutil-amina (producto comercial)	344,3
18	[5-(1-isopropil-pi- rrolidin-3-iloxi)- 1H-indol-2-il]-(2- metil-piperidin-1- il)-metanona	369,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y 2-metil-piperidina (producto comercial)	370,3
19	ciclopropilmetil- propil-amida del ácido 5-(1-isopro- pil-piperidin-4- iloxi)-1H-indol-2- carboxílico	397,6	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y ciclopropilmetil-pro- pil-amida (producto comercial)	398,5
20	dietilamida del ácido 5-(1-isopro- pil-piperidin-4-il- oxi)-1H-indol-2- carboxílico	357,5	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y dietilamina (producto comercial)	358,5
21	isopropilamida del ácido 5-(1-isopro- pil-piperidin-4-il- oxi)-1H-indol-2- carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) e iso- propilamina (producto comercial)	344,1

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) +
22	tert-butilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	357,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y tert-butilamina (producto comercial)	358,4
23	ciclopropilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	341,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y ciclopropilamina (producto comercial)	342,3
24	etil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y etil-metil-amina (producto comercial)	344,3
25	propilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y propilamina (producto comercial)	344,4
26	metil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	357,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y metil-propil-amina (producto comercial)	358,4

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) +
27	alilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	341,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y alilamina (producto comercial)	342,1
28	prop-2-inilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	339,4	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y prop-2-inilamina (producto comercial)	340,4
29	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	399,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2,6-dimetil-morfolina (producto comercial)	400,6
30	metil-fenetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	419,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y metil-fenetil-amina (producto comercial)	420,4
31	(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	353,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2,5-dihidro-pirrol (producto comercial)	354,3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
32	ciclohexil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	397,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y ciclohexil-metil-amina (producto comercial)	398,5
33	(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	371,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3-hidroxi-pirrolidina (producto comercial)	372,4
34	azepan-1-il-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	383,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y azepano (prod. comercial)	384,5
35	etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	387,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-metoxi-etil-amina (producto comercial)	388,5
36	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	383,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-metil-piperidina (producto comercial)	384,4

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
37	isopropil-metil- amida del ácido 5- (1-isopropil-pipe- ridin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico	357,5	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y isopropil-metil-amina (producto comercial)	358,3
38	isobutil-amida del ácido 5-(1-isopro- pil-piperidin-4-il- oxi)-1H-indol-2- carboxílico	357,5	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y isobutil-amina (producto comercial)	358,4
39	[5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- 1H-indol-2-il]-(2- metil-piperidin-1- il)-metanona	383,5	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-metil-piperidina (producto comercial)	384,5
40	(4-bencil-pipera- zin-1-il)-[5-(1- isopropil-piperi- din-4-iloxi)-1H-in- dol-2-il]-metanona	460,6	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-bencil-piperazina (producto comercial)	461,5
41	ciclopropilmetil- propil-amida del ácido 5-[2-(1-me- til-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-carboxílico	383,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y ciclo- propilmetil-propil-ami- na (producto comercial)	384,5

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
42	dietilamida del ácido 5-[2-(1-me- til-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y dietilamina (producto comercial)	344,0
43	isopropilamida del ácido 5-[2-(1-me- til-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-carboxílico	329,4	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y isopropilamina (producto comercial)	330,4
44	tert-butilamida del ácido 5-[2-(1-me- til-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y tert- butilamida (producto comercial)	344,4
45	etil-metil-amida del ácido 5-[2-(1- metil-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-carboxílico	329,4	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y etil- metil-amina (producto comercial)	330,4
46	metil-propil-amida del ácido 5-[2-(1- metil-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y metil- propil-amina (producto comercial)	344,3

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
47	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	385,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 2,6-dimetil-morfolina (producto comercial)	386,5
48	metil-fenetil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	405,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y metil-fenetil-amina (producto comercial)	406,5
49	(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	339,4	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 2,5-dihidro-pirrol (producto comercial)	340,3
50	ciclohexil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	383,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y ciclohexil-metil-amina (producto comercial)	384,5
51	(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	357,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 3-hidroxi-pirrolidina (producto comercial)	358,3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
52	azepan-1-il-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	369,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y azepano (producto comercial)	370,3
53	(4-metil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	369,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-metil-piperidina (producto comercial)	370,3
54	isopropil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y isopropil-metil-amina (producto comercial)	344,3
55	(2-metil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	369,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 2-metil-piperidina (producto comercial)	370,3
56	metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	406,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 2-piridin-2-il-etil-amida (prod. comercial)	407,5

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
57	ciclohexilamida del ácido 5-(1-isopro- pil-pirrolidin-3- iloxi)-1H-indol-2- carboxílico	369,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y ciclohexilamina (producto comercial)	370,3
58	(2-piperidin-1-il- etil)-amida del ácido 5-(1-isopro- pil-pirrolidin-3- iloxi)-1H-indol-2- carboxílico	398,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 2-piperidin-1-il-etil- amina (prod. comercial)	399,5
59	azetidin-1-il-[5- (1-isopropil-pirro- lidin-3-iloxi)-1H- indol-2-il]-meta- nona	327,4	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ej. 5/paso 2) y azeti- dina (prod. comercial)	328,3
60	(4-isopropil-pipe- razin-1-il)-[5-(1- isopropil-pirroli- dín-3-iloxi)-1H-in- dol-2-il]-metanona	398,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 4-isopropil-piperazina (producto comercial)	399,5
61	[5-(1-isopropil-pi- rrolidin-3-iloxi)- 1H-indol-2-il]-(2- metil-pirrolidin-1- il)-metanona	355,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 2-metil-pirrolidina (producto comercial)	356,4

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
62	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	341,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y pirrolidina (producto comercial)	342,2
63	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona	355,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y piperidina (producto comercial)	356,4
64	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona	373,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y tiomorfolina (producto comercial)	374,4
65	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	385,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 4-metoxi-piperidina (producto comercial)	386,4
66	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	370,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 4-metil-piperazina (producto comercial)	371,3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) +
67	(4-bencil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	445,6	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 4-bencil-piperidina (producto comercial)	446,3
68	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	391,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 4,4-difluor-piperidina (producto comercial)	392,2
69	(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	353,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 3,6-dihidro-2H-piridina (producto comercial)	354,3
70	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona	369,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 3-metil-piperidina (producto comercial)	370,3
71	metil-piridin-3-il-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	392,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y metil-piridin-3-il-metil-amina (producto comercial)	393,2

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) *
72	[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	412,6	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil-amina (producto comercial)	413,5
73	(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	385,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 4-hidroximetil-piperidina (prod. comercial)	386,4
74	(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	389,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 1,3-dihidro-isoindol (producto comercial)	390,3
75	metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	420,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-piridin-2-il-etil-amina (producto comercial)	421,4
76	etil-piridin-4-il-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	420,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y etil-piridin-4-ilmetil-amina (producto comercial)	421,4

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
77	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-((S)-2-trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona	423,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y (S)-2-trifluormetil-pirrolidina (prod. comercial)	424,4
78	(furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	381,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y furan-2-ilmetil-amina (producto comercial)	382,3
79	(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	414,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-morfolin-4-il-etil-amina (prod. comercial)	415,5
80	(3-metoxi-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	373,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3-metoxi-propil-amina (producto comercial)	374,5
81	(3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	386,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3-dimetilamino-propil-amina (prod. comercial)	387,4

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
82	ciclopentilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	369,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y ciclopentilamina (producto comercial)	370,4
83	ciclohexilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	383,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y ciclohexilamina (producto comercial)	384,4
84	(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	412,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-piperidin-1-il-etil-amina (producto comercial)	413,5
85	azetidin-1-il-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona; clorhidrato	341,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y azetidina (prod. comercial)	342,3
86	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona	432,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3-piridin-2-il-pirrolidina (producto comercial)	433,4

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
87	(1-etil-piperidin-3-il)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1H-indol-2-carboxílico	412,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 1-etil-piperidin-3-il-amina (prod. comercial)	413,5
88	(4-isopropil-piperazin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	412,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-isopropil-piperazina (producto comercial)	413,5
89	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	369,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-metil-pirrolidina (producto comercial)	370,4
90	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	355,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y pirrolidina (producto comercial)	356,4
91	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona	369,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y piperidina (prod comercial)	370,4

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
92	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	371,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y morfolina (prod. comercial)	372,3
93	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona	387,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y tiomorfolina (producto comercial)	388,3
95	ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	355,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y ciclopropilmetil-amina (producto comercial)	356,4
96	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	399,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-metoxi-piperidina (producto comercial)	400,5
97	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	384,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-metil-piperazina (producto comercial)	385,4

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
98	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	399,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3-metoxi-piperidina (producto comercial)	400,5
99	(4-bencil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	459,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-bencil-piperidina (producto comercial)	460,6
100	(2-metilsulfanil-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	375,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-metilsulfanil-etil-amina (producto comercial)	376,4
101	(1-fenil-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	419,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 1-fenil-propil-amina (producto comercial)	420,4
102	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	405,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4,4-difluor-piperidina (producto comercial)	406,5

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
103	etil-(2-fluor-bencil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	437,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y etil-(2-fluor-bencil)-amina (producto comercial)	438,4
104	4-metil-bencilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	405,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-metil-bencilamina (producto comercial)	406,5
105	amida del ácido 1-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carbonil]-piperidina-4-carboxílico	412,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y amida del ácido piperidina-4-carboxílico (producto comercial)	413,4
106	(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	367,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3,6-dihidro-2H-piridina (producto comercial)	368,3
107	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona	383,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3-metil-piperidina (producto comercial)	384,3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
108	metil-piridin-3-ilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	406,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y metil-piridin-3-ilmetil-amina (producto comercial)	407,4
109	[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	426,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amina (producto comercial)	427,5
110	dimetilcarbamoilmetil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	400,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y dimetilcarbamoilmetil-metil-amina (producto comercial)	401,6
111	(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	399,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-hidroximetil-piperidina (producto comercial)	400,5
112	(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	403,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 1,3-dihidro-isoindol (producto comercial)	404,5

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
113	ciclopentilamida del ácido 5-[2-(1- metil-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-carboxílico	355,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y ciclopentilamina (producto comercial)	356,3
114	(2-piperidin-1-il- etil)-amida del ácido 5-[2-(1-me- til-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-carboxílico	398,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y (2- piperidin-1-il-etil)- amina (prod. comercial)	399,5
115	azetidin-1-il-(5- [2-(1-metil-pirro- lidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-il)-me- tanona	327,4	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y azetidina (producto comercial)	328,2
116	{5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-eto- xi]-1H-indol-2-il}- (3-piridin-2-il-pi- rrolidin-1-il)-me- tanona	418,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 3-pi- ridin-2-il-pirrolidina (producto comercial)	419,4
117	(4-isopropil-pipe- razin-1-il)-(5-[2- (1-metil-pirroli- din-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-il)-me- tanona	398,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-isopropil-piperazina (producto comercial)	399,5

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) +
118	(2-metil-pirrolidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	355,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 2-metil-pirrolidina (producto comercial)	356,4
119	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona	341,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y pirrolidina (prod comercial)	342,2
120	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-piperidin-1-il-metanona	355,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y piperidina (prod comercial)	356,4
121	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona	357,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y morfolina (prod. comercial)	358,3
122	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-tiomorfolin-4-il-metanona	373,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y tiomorfolina (producto comercial)	374,4

169

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
123	(4-metoxi-piperi- din-1-il)-(5-[2-(1- metil-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-il)-metanona	385,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-metoxi-piperidina (producto comercial)	386,4
124	(4-metil-piperazin- 1-il)-(5-[2-(1-me- til-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-il)-metanona	370,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-metil-piperazina (producto comercial)	371,3
125	(3-metoxi-piperi- din-1-il)-(5-[2-(1- metil-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-il)-metanona	385,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 3-metoxi-piperidina (producto comercial)	386,4
126	(4-bencil-piperi- din-1-il)-(5-[2-(1- metil-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-il)-metanona	445,6	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-bencil-piperidina (producto comercial)	446,3
127	(4-hidroxipiperi- din-1-il)-(5-[2-(1- metil-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-il)-metanona	371,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-hidroxipiperidina (producto comercial)	372,3

67

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
128	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	391,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4,4-difluor-piperidina (producto comercial)	392,2
129	(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	353,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo (prod. comercial)	354,3
130	(3-metil-piperidin-1-il)-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	369,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 3-metil-piperidina (producto comercial)	370,4
131	(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	385,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-hidroximetil-piperidina (producto comercial)	386,4
132	(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	389,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 1,3-dihidro-isoindol (producto comercial)	390,3

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) +
133	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-((S)-2-trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona	409,4	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y (S)-2-trifluormetil-pirrolidina (producto comercial)	410,5
134	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-((S)-2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona	409,4	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y (S)-2-trifluormetil-pirrolidina (prod. comercial)	410,5

Ejemplo 135

[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

a) paso 1: 5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Se agita a temperatura ambiente durante 17 h una mezcla de 20,5 g (0,1 moles) de 5-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo, 23 g (0,13 moles) de (R)-1-bencil-pirrolidina, 58 ml (0,2 moles) de tri-n-butil-fosfina y 50 g (0,2 moles) de 1,1'-azodicarbonil-dipiperidina en 600 ml de THF. Se filtra la suspensión y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se recoge el residuo en 100 ml de una mezcla 1/1 de heptano/DCM, se filtra el precipitado y se lava con 100 ml de una mezcla 1/1 de heptano/DCM. Se concentra el líquido filtrado a sequedad y se recoge el residuo en 100 ml de DCM y

se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo / heptano de 1/3 a 2/1. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad y se purifican de nuevo a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 99/1 de DCM/NH₃ 2N en MeOH hasta 19/1. Se obtienen 6,2 g de producto puro después de la recogida y concentración de las fracciones puras. Se recrystaliza el producto en éter de dietilo y heptano y se lava con éter de dietilo / heptano, obteniéndose 3,5 g de producto puro, EM (m/e): 365,1 (MH⁺, 100%). Se obtienen 26 g de producto impuro por recogida y concentración de las fracciones correspondientes. Se recrystaliza este producto en éter de dietilo y heptano y se lava con éter de dietilo / heptano, obteniéndose 9,0 g de producto puro. Se reúnen todos los líquidos filtrados y se concentran a sequedad, obteniéndose 14 g de producto ligeramente impuro que se utiliza sin más purificación en los pasos siguientes.

b) paso 2: [5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 14 g de 5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y 1,45 g (0,035 moles) de hidróxido de litio monohidratado en 100 ml de una mezcla 1/1 de THF/MeOH y 25 ml de agua y seguidamente se eliminan todos los componentes volátiles orgánicos a presión reducida. Se añaden 100 ml de agua (0 °C) y se extrae la mezcla con 2 x 100 ml de éter de dietilo. Se ajusta la fase acuosa a pH = 2 con HCl 4 N y se decanta el agua del precipitado formado. Se seca la mezcla a

50 °C con vacío, obteniéndose 8,5 g de una espuma parduzcà. Se recoge en 100 ml de DMF y se trata a 0 °C con 9,6 g (0,03 moles) de tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, 2,6 g (0,03 moles) de morfolina y 5 25,8 ml (0,15 moles) de N-etildiisopropilamina y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla a sequedad y se le añaden 200 ml de acetato de etilo, 200 ml de agua y 200 ml de una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10 %. Se extrae la fase acuosa con 200 ml de acetato de etilo. Se 10 reúnen las fases orgánicas, se lavan con 200 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Se suspende el residuo en 100 ml de una mezcla 9/1 de éter de dietilo/metanol, se filtra, se lava con 30 ml de una mezcla 9/1 de éter de 15 dietilo/metanol y se seca a 30 °C con vacío, obteniéndose 6 g (0,014 mmoles) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 406,5 (MH⁺, 100%).

c) paso 3: morfolin-4-il-[5-((S)-pirròlidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

20 Se hidrogena a temperatura ambiente durante 4 h una mezcla de 4,6 g (0,016 moles) de [5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona y 480 mg de paladio al 10% sobre carbón en 250 ml de una mezcla 9/1 de acetato de etilo/ácido acético. Se filtra, se concentra el 25 líquido filtrado a sequedad y se recoge el residuo en 250 ml de DCM y 150 ml de una solución de Na₂CO₃ al 10 %. Se extrae la fase acuosa con 2 x 100 ml de DCM, se reúnen las fases orgánicas; se secan con Na₂SO₄ y se concentran a sequedad,

obteniéndose 2,77 g (77 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 316,1 (MH⁺, 100%).

d) paso 4: [5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

5 Se calienta a 50 °C durante 16 h una mezcla de 315 mg (1 mmoles) de morfolin-4-il-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona, 615 mg (5 mmoles) de 2-bromopropano y 173 mg (1,25 mmoles) de K₂CO₃ en 3 ml de DMF. Se concentra la mezcla a sequedad y se recoge en 50 ml de acetato de etilo y
10 50 ml de agua. Se extrae la fase acuosa con 50 ml de acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice
15 eluyendo con un gradiente desde 19/1 de DCM/NH₃ 2N en metanol hasta 85/15. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad, se tratan con éter de dietilo. Se filtra el precipitado y se lava con una porción pequeña de éter de dietilo. Se seca el compuesto epigrafiado a 30 °C con
20 vacío, obteniéndose 172 mg (48 %) en forma de sólido blanco. EM (m/e): 358,3 (MH⁺, 100%).

Con arreglo al método descrito antes para la síntesis de la [5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona se obtiene el correspondiente enantió-
25 mero [5-((R)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona de modo similar partiendo de 5-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo y de (S)-1-bencil-pirrolidina. EM (m/e): 358,3 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 136

[5-((S)-1-ciclopropilmetil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis de la [5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la morfolin-4-il-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona y bromometil-ciclopropano. El compuesto epigrafiado se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 370,3 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 137

Morfolin-4-il-[5-((S)-1-propil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis de la [5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la morfolin-4-il-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona y 1-yodopropano. El compuesto epigrafiado se obtiene en forma de sólido blanco. EM (m/e): 358,4 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 138

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

a) paso 1: 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 1 g (4,8 mmoles) de 6-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo (Journal of the American Chemical Society (1967), 89(13),

3349-50), 0,81 g (6,3 mmoles) de 1-isopropil-3-pirrolidinol, 2,83 ml de (11 mmoles) de tri-n-butil-fosfina y 2,56 g (9,75 mmoles) de 1,1'-azodicarbonil-dípiperidina en 50 ml de THF. Se filtra la suspensión y se concentra el líquido filtrado a 5 sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente desde 99/1 de DCM/NH₃ 2N en MeOH hasta 19/1. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concéntran a sequedad, obteniéndose un aceite marrón que se cristaliza en éter de 10 dietilo y heptano, obteniéndose 0,5 g de cristales parduzcos (MS (m/e): 317,1 (MH⁺, 100%)). Después de la concentración del líquido filtrado se obtienen 0,6 g de un producto ligeramente impuro que se utiliza en el paso posterior sin más purificación.

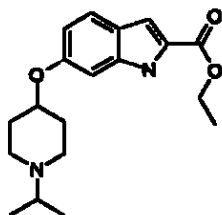
15 b) paso 2: [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 0,6 g de 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y 0,088 g (2,1 mmoles) de hidróxido de litio 20 monohidratado en 20 ml de una mezcla 1/1 de THF/MeOH y 5 ml de agua y después se eliminan todos los componentes orgánicos volátiles a presión reducida. Se añaden 10 ml de agua (0 °C) y se ajusta el pH = 2 con HCl 4 N. Se eliminan todos los volátiles a presión reducida, obteniéndose 680 mg de espuma 25 parduzca. Esta se recoge en 5 ml de DMF y se trata con 0,61 g (1,9 mmoles) de tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, 165 mg (1,9 mmoles) de morfolina y 1,63 ml (9,5 mmoles) de N-etildiisopropilamina y se agita a

temperatura ambiente durante 16 h. Se concentra la mezcla a sequedad y se le añaden 50 ml de acetato de etilo, 50 ml de agua y 50 ml de una solución acuosa Na_2CO_3 al 10 %. Se extrae la fase acuosa con 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las 5 fases orgánicas, se lavan con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl , se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente desde 19/1 de DCM/NH_3 2N en MeOH hasta 85/15. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad. Se recoge el residuo en 5 ml de éter de dietilo, se filtra y se lava de nuevo con 5 ml de éter de dietilo. Después de un secado a 50 °C con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (165 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e): 358,4 (MH^+ , 100%).

Compuesto intermedio 3

6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

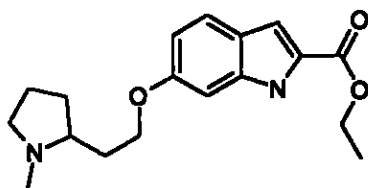


20 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 138/paso 1 se obtiene el 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo a partir del 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo y de 1-isopropil-piperidin-4-ol (producto comercial). Se obtiene el compuesto

epigrafiado en un rendimiento del 15 % en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 331,1 (MH⁺, 100%).

Compuesto intermedio 4

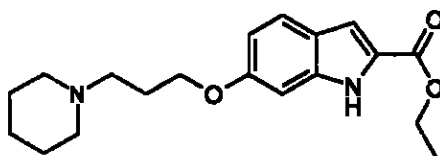
6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 138 / paso 1 se obtiene el 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo partiendo del 6-hidroxil-1H-indol-2-carboxilato de etilo y del 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77 % en forma de aceite ligeramente marrón. EM (m/e): 317,3 (MH⁺, 100%).

Compuesto intermedio 5

6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 138 / paso 1 se obtiene el 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo partiendo del 6-hidroxil-1H-indol-2-carboxilato de etilo y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77 % en forma de aceite ligeramente marrón. EM (m/e): 317,3 (MH⁺, 100%).

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 138 / paso 2 se obtienen además derivados de indol partiendo de 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, de 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, de 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y de 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, respectivamente, con la amina correspondiente que se menciona en la tabla 2. Los resultados se recogen en la tabla 2 y abarcan desde el ejemplo 139 al ejemplo 162.

Tabla 2

ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
139	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	371,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y morfolina (producto comercial)	372,4
140	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona	387,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y tiomorfolina (prod. comercial)	388,5
141	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona	369,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y piperidina (producto comercial)	370,3

ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
142	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	383,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y 4-metil-piperidina (prod. comercial)	384,5
143	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	399,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y 4-metoxi-piperidina (producto comercial)	400,6
144	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	355,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y pirrolidina (producto comercial)	356,5
145	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	369,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y 2-metil-pirrolidina (producto comercial)	370,1
146	azepan-1-il-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	383,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y azepano (producto comercial)	384,1

48

ej. nº	Nombre sistemático.	PM	Materiales de partida	PM (M+H) +
147	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y 2,6-dimetil-morfolina (producto comercial)]	399,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y 2,6-dimetil-morfolina (producto comercial)	400,0
148	ciclopropilmetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	355,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y ciclopropilmetil-amina (producto comercial)	356,5
149	4-fluor-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	409,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y 4-fluor-bencilamina (producto comercial)	410,3
150	(furan-2-ilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	381,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y furan-2-ilmetil-amina (producto comercial)	382,4
151	azepan-1-il-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona	369,5	6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 4) y azepano (producto comercial)	370,3

ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) +
152	{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona	341,5	6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 4) y pirrolidina (producto comercial)	342,1
153	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona	373,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y tiomorfolina (producto comercial)	374,5
154	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona	355,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 136/ paso 1) y piperidina (producto comercial)	356,5
155	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	369,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y 4-metil-piperidina (producto comercial)	370,3
156	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	385,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y 4-metoxi-piperidina (producto comercial)	386,5

ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) *
157	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	341,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y pirrolidina (producto comercial)	342,1
158	azepan-1-il-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	369,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y azepano (prod. comercial)	370,3
159	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	385,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y 2,6-dimetil-morfolina (producto comercial)	386,5
160	ciclopropilmetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	341,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y ciclopropilmetil-amina (producto comercial)	342,3
161	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona	371,5	6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 5) y 4,4'-difluorpiperidina (producto comercial)	371,6

ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
162	ciclopropilmetil- amida del ácido 6- (1-isopropil-pirro- lidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico	341,5	6-(3-piperidin-1-il-pro- poxi)-1H-indol-2-carbo- xilato de etilo (inter- medio 5) y morfolina (producto comercial)	342,3

Ejemplo 163

[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-
morfolin-4-il-metanotiona

Se agita a temperatura ambiente durante 68 h una mezcla
5 de 0,1 g (0,28 mmoles) de [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-il-
oxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona y 141 mg (0,47
mmoles) del reactivo de Lawson en 10 ml de THF. Se concentra
la mezcla a sequedad y se purifica el residuo por
cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo
10 con un gradiente desde 97/3 de DCM/NH₃ 2N en metanol hasta
19/1, de este modo se obtienen 56 mg (54 %) del compuesto
epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM (m/e): 374,4
(MH⁺, 100%).

Ejemplo 164

15 [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-
il]-morfolin-4-il-metanona

a) paso 1: 4-benciloxi-3-fluor-benzaldehído

Se calienta a 55 °C durante 2 h una mezcla de 18,6 g
(0,133 moles) de 3-fluor-4-hidroxibenzaldehído, 24,9 g
20 (0,146 moles) de bromuro de bencilo y 22 g (0,159 moles) de
K₂CO₃ en 150 ml de DMF. Se filtra, se lava el residuo con 30
ml de DMF y se eliminan todos los volátiles con vacío. Se

reparte el residuo entre agua y acetato de etilo y salmuera y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran, se concentran y se recristaliza el residuo en acetato de etilo / heptano y se utiliza sin más purificación.
5 EM (m/e): 231,1 (MH^+ , 100%).

b) paso 2: 6-benciloxi-5-fluor-1H-indol-2-carboxilato de metilo

Se hace reaccionar a 0°C durante 3 h una mezcla de 2-azidoacetato de metilo, 4-benciloxi-3-fluor-benzaldehído y metanolato sódico (en metanol) en tolueno. Se filtra la suspensión, se lava el residuo con metanol, se reparte entre acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas,
15 se secan con Na_2SO_4 , se concentran a sequedad, se recoge el residuo en p-xileno y se mantiene en la temperatura de reflujo durante 2 h. Se concentra la mezcla, se deja cristalizar, se filtran los cristales formados y se lavan con tolueno. Después de secar a 40°C con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de cristales amarillos. EM (m/e):
20 300,3 (MH^+ , 100%).

c) paso 3: 5-fluor-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo

Se trata una solución de 20,2 g (0,067 moles) de 6-benciloxi-5-fluor-1H-indol-2-carboxilato de metilo en 800 ml de acetato de etilo con 2 g de Pd (al 10%) sobre C y se hidrogena con una presión de 1 bar durante 2 h. Se filtra, se concentra y se recristaliza el residuo en acetato de etilo.
25

Se filtran los cristales, se lavan con éter de dietilo y se secan a 40 °C con vacío, obteniéndose 10,9 g (74 %) del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos. EM (m/e): 208,1 (MH⁺, 100%).

- 5 d) paso 4: 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 (paso 2) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del 5-fluor-6-hidroxil-1H-indol-2-carboxilato de metilo y de 1-isopropil-piperidin-4-ol (producto comercial) en un rendimiento del 48 % y en forma de cristales blancos. EM (m/e): 335,4 (MH⁺, 100%).

- e) paso 5: ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

15 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 (paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo y de hidróxido de litio y se utiliza sin más purificación en el paso siguiente. EM (m/e): 321,4 (MH⁺, 100%).

- f) paso 6: [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 (paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y de morfolina (producto comercial) en un rendimiento del 68 %. EM (m/e): 390,4 (MH⁺, 100%).

186

Ejemplo 165

[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito antes para la
5 síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y tiomorfolina (producto comercial). EM (m/e): 406,3 (MH⁺, 100%).

10 Ejemplo 166

[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito antes para la
síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-
15 indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y de piperidina (producto comercial). EM (m/e): 388,0 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 167

20 [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito antes para la
síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene
25 el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y de la 4-metil-piperidina (producto comercial). EM (m/e): 402,3 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 168

[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito antes para la
5 síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y de la 4-metoxi-piperidina (producto comercial). EM (m/e): 418,1
10 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 169

[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito antes para la
15 síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y pirrolidina (producto comercial). EM (m/e): 374,0 (MH⁺, 100%).

20 Ejemplo 170

azepan-1-il-[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito antes para la
síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene
25 el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y de azepaño (producto comercial). EM (m/e): 402,1 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 171

ciclopropil-metil-amida del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

Con arreglo al procedimiento descrito antes para la
5 síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y de la ciclopropilmetilamina (producto comercial). EM (m/e): 374,0
10 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 172

[1-etil-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Se calienta a 60 °C durante 1 h una mezcla de 0,179 g
15 (0,5 mmoles) de [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona, 0,094 g (0,6 mmoles) de yodoetano y 0,022 g (0,5 mmoles) de NaH en forma de suspensión al 55% en aceite en 2 ml de N,N-dimetilacetamida. Se evaporan todos los volátiles, se recoge el residuo en 50 ml de acetato
20 de etilo y 50 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/NH₃ 2N en MeOH y se concentran
25 las fracciones de contienen producto, obteniéndose un aceite amarillo que se cristaliza en éter de dietilo. Se obtiene el compuesto epigrafiado (0,051 g (26 %)) en forma de sólido blanco. EM (m/e): 386,5 (MH⁺, 100%).

187

Ejemplo 173

[1-isopropil-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito antes para la
5 síntesis de la [1-etil-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 172) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona y 2-yodopropano (producto comercial). EM (m/e): 400,5 (MH⁺,
10 100%).

Ejemplo 174

(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis
15 del ejemplo 5/ paso 3 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y 3,3'-difluoropiperidina (producto comercial). EM (m/e): 406,6 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 175

20 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

a) paso 1: [5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 135
25 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del 5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y de la 4,4-difluoropiperidina. EM (m/e): 440,4 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 135 se sintetiza el compuesto epigrafiado partiendo de la [5-
5 ((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona por hidrogenación. EM (m/e): 350,5 (MH⁺, 100%).

c) paso 3: (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

10 Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 135 se sintetiza el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona y 2-yodopropano. EM (m/e): 392,3 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 176

15 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((R)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al método descrito antes para la síntesis de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 75) se obtie-
20 ne el correspondiente enantiómero (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((R)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona de modo similar partiendo del 5-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo y de (R)-1-bencil-pirrolidina. EM (m/e): 392,4 (MH⁺, 100%).

25 Ejemplo 177

[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona

a) paso 1: 5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Se hidrogena con H_2 a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 18 g (49 μ moles) de 5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, 28,3 ml de ácido acético y 2 g de Pd al 10 % sobre C. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se recoge el residuo en 500 ml de DMF y se añaden 34,1 g (247 μ moles) de K_2CO_3 y 42 g (247 μ moles) de 2-yodopropano y se agita la mezcla a 50°C durante 4 h. Se filtra, se concentra, se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente desde 98/2 de DCM/MeOH (NH_3 2N) hasta 92/8, se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose un 60 % del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 317,3 (MH^+ , 100%).

b) paso 2: ácido 5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico, clorhidrato 1:1

Se calienta a reflujo durante 2 h una mezcla de 8,9 g (28 μ moles) de 5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y 1,3 g (31 μ moles) de LiOH monohidratado en 100 ml de THF, 50 ml de agua y 10 ml de metanol y se eliminan los disolventes orgánicos a presión reducida. Se añade una solución acuosa 4 N de HCl, se concentra la mezcla a sequedad y se utiliza en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 289,3 (MH^+ , 100%).

c) paso 3: [5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona

14

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico, clorhidrato 1:1, y pirrolidina en condiciones de
5 adición, empleando TBTU y DIPEA en DMF. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente desde 98/2 de DCM/MeOH (NH₃ 2N) hasta 94/6. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.
10 (m/e): 342,3 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 178

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona

a) paso 1: 5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-
15 indol-2-carboxilato de metilo

Con arreglo al procedimiento descrito antes para la síntesis de la 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (ejemplo 164/paso 4) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de 5-fluor-6-hidroxil-1H-
20 indol-2-carboxilato de metilo y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (producto comercial). EM (m/e): 335,4 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: ácido 5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis
25 del ejemplo 5 (paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del 5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo y de hidróxido de litio y se utiliza

sin más purificación en el paso siguiente. EM (m/e): 321,4 (MH⁺, 100%).

c) paso 3: (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona

5 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 (paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico y de 4,4'-difluoropiperidina (producto comercial). EM (m/e): 424,5 (MH⁺, 100%).

10 Ejemplo 179

[5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-
morfolin-4-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 (paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado
15 partiendo de ácido 5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico y morfolina (producto comercial). EM (m/e): 390,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 180

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopro-
20 pil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del 2-bromo-
25 propano (producto comercial). EM (m/e): 448,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 181

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metóxi-etil)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del éter de 5 2-bromoetil-metilo (producto comercial). EM (m/e): 464,6 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 182

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-etil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

10 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del bromoetano (producto comercial). EM (m/e): 434,5 (MH⁺, 100%).

15 Ejemplo 183

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo 20 de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del trifluormetanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (producto comercial). EM (m/e): 434,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 184

25 [1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo

de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del bromometil-ciclopropano (producto comercial). EM (m/e): 434,5 (MH⁺, 100%).

5 Ejemplo 185

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona (ejemplo 90) y del trifluormetano-sulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (producto comercial). EM (m/e): 437,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 186

15 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 92) y del trifluormetano-sulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (producto comercial). EM (m/e): 454,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 187

25 (3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-

193
4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 174) y del tri-
fluormetano'sulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (producto comer-
cial). EM (m/e): 488,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 188

5 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-
isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis
del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo
de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-
10 4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del 2,2-
dióxido de 1,3,2-dioxatolano (producto comercial). EM (m/e):
488,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 189

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-
15 4-iloxi)-1-metanosulfonil-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis
del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo
de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-
4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del cloruro
20 de metanosulfonilo (producto comercial). EM (m/e): 484,5
(MH⁺, 100%).

Ejemplo 190

1-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopro-
pil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona

25 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis
del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo
de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-

197

4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y cloruro de acetilo (producto comercial). EM (m/e): 448,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 191

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona

a) paso 1: 4-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-5-iloxi]-1-isopropil-1-metil-piperidinio en forma de sal sulfato de monometilo

Se agita a temperatura ambiente durante 6 h una mezcla de (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102, 400 mg, 0,99 mmoles, 1,0 eq.), carbonato de cesio (1,26 g, 3,85 mmoles, 3,9 eq.) y sulfato de dimetilo (0,744 g, 5,72 mmoles, 5,8 eq.) en acetona (16 ml). Se filtra la suspensión resultante y se lava el sólido con acetona. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 926 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado, que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 434,3 (M⁺, 100%).

b) paso 2: (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona

A una mezcla de 4-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-5-iloxi]-1-isopropil-1-metil-piperidinio en forma de sal sulfato de monometilo (120 mg, 0,2 mmoles, 1,0 eq.), hidruro de litio (5 mg, 0,5 mmoles, 2,5 eq.) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se le añade etanotiol (0,05 ml, 0,6 mmoles, 2,7 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 100 °C durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente

y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, después se filtran y se concentran con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por 5 cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 19/1 de DCM/NH₃ 2N en metanol, de este modo se obtienen 89 mg (96 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e): 420,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 192.

10 [5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-
11]-morfolin-4-il-metanona

a) paso 1 : 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ona

A una suspensión de (bromometil)ciclopropano (500 mg, 4 mmoles, 1,0 eq.) y clorhidrato de la 4-piperidona hidratada 15 (579 mg, 4 mmoles, 1,0 eq.) en acetonitrilo (30 ml) se le añade carbonato sódico (1,148 g, 11 mmoles, 3. eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 85 °C durante 16 h. Se filtra la suspensión resultante y se lava el sólido con acetonitrilo. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica por 20 cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 97/3 de DCM/NH₃ 2N en metanol, de este modo se obtienen 339 mg (62 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e): 154,2 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ol

25 A una solución enfriada (0 °C) de la 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ona (314 mg, 2 mmoles, 1,0 eq.) en etanol (4 ml) se le añade borhidruro sódico (61 mg, 2 mmoles, 0,75 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente

durante 16 h. Se añaden agua, hidróxido sódico y diclorometano y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y después se concentran a sequedad con vacío, obteniéndose 160 mg (50%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, que se utiliza para el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 156,3 (MH⁺, 100%).

c) paso 3: [5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 2 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de (5-hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 1, paso 1) y 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ol (ejemplo 192, paso 2). (m/e): 384,4 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 193

[5-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 2 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de (5-hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 1, paso 1) y 1-bencil-4-hidroxi-piperidina (producto comercial). (m/e): 419,52 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 194

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(metil-propil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}metanona en forma de sal del ácido fórmico

26

a) paso 1: 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una solución de 5-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo (15 g, 73 mmoles, 1,0 eq.) y 1-bromo-3-cloropropano (8,8 ml, 88 mmoles, 1,2 eq.) en 2-butanona (200 ml) se le añade carbonato potásico (12,1 g, 88 mmoles, 1,2 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 80 °C durante 160 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, después se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 9/1 de ciclohexano/acetato de etilo, de este modo se obtienen 15,3 mg (74 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 282,7 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 / paso 2 se obtiene el ácido [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico] partiendo del 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 98 % en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 253,1 (M, 100%).

c) paso 3: [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 / paso 3 se obtiene la [5-(3-cloro-propoxi)-1H-

indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona partiendo del ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico y de 4,4'-difluoropiperidina (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 76 % en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 357,8 (MH⁺, 100%).

d) paso 4: (4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(metil-propil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}metanona en forma de sal del ácido fórmico

A una mezcla de [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona (42 mg, 0,12 mmoles, 1,0 eq.) y carbonato potásico (50 mg, 0,35 mmoles, 3,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añade la N-metil-N-propilamina (13 mg, 0,18 mmoles, 1,5 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 80 °C durante 40 h y se enfría, después se purifica la mezcla en bruto directamente por HPLC en una columna YMC CombiprepTM eluyendo con una mezcla 90/10/0,1 de agua/acetonitrilo/ácido fórmico, de este modo se obtienen 2,1 mg (4%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 440,5 (MH⁺, 100%).

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 194 / paso 4 se pueden obtener otros derivados de indol partiendo de la [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y de la correspondiente amina que se menciona en la tabla 3. Los resultados se recogen en la tabla 3 y abarcan del ejemplo 195 al ejemplo 208.

Tabla 3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
195	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(etil-propil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico	407,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y N-etil-N-propilamina (producto comercial)	408,5
196	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(isopropil-metil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico	393,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y N-metil-N-isopropilamina (producto comercial)	394,5
197	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal de ácido fórmico	391,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y pirrolidina (producto comercial)	392,5
198	[5-(3-azepan-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona en forma de sal del ácido fórmico	419,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y hexametilenimina (producto comercial)	420,6

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) +
199	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-(5-[3-(3-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il)-metanona en forma de sal del ácido fórmico	419,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y (rac)-3-metilpiperidina (producto comercial)	420,5
200	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-(5-[3-(2,6-cis-dimetil-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il)-metanona en forma de sal del ácido fórmico	433,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y cis-2,6-dimetil-piperidina (producto comercial)	434,5
201	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-(5-(3-tiomorfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il)-metanona en forma de sal de ácido fórmico	423,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y tiomorfolina (producto comercial)	424,5
202	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-(5-[3-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il)-metanona en forma de sal del ácido fórmico	389,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y 3-pirrolina (producto comercial)	390,4

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
203	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-(5-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il)-metanona en forma de sal del ácido fórmico	405,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il)-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y rac-2-metil-pirrolidina (producto comercial)	405,6
204	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-(5-[3-(2,5-cis/trans-dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il)-metanona en forma de sal del ácido fórmico	419,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il)-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y cis/trans-2,5-dimetil-pirrolidina (producto comercial)	420,6
205	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-(5-[3-(3S-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il)-metanona en forma de sal del ácido fórmico	407,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il)-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y 3S-hidroxi-pirrolidina (producto comercial)	408,6
206	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-(5-[3-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il)-metanona en forma de sal de ácido fórmico	434,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il)-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y rac-2-N,N-dimetilamino-pirrolidina (producto comercial)	435,6

for

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
207	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona	405,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y piperidina (prod. comercial)	406,5
208	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona	407,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y morfolina (prod. comercial)	408,5

Ejemplo 209

(5-[3-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona

a) paso 1: [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 / paso 3 se obtiene la [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona partiendo del ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico y de morfolina (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 92 % en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 323,9 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: {5-[3-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 194 / paso 4 se obtiene la {5-[3-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona partiendo de la [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-

4-il-metanona y del clorhidrato de la 4,4'-difluoropiperidina (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 54 % en forma de sólido marrón. EM (m/e): 408,5 (MH^+ , 100%).

5 Ejemplo 210

[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-
morfolin-4-il-metanona

a) paso 1: 3-[ciclopropil-(2-etoxycarbonil-etil)-
amino]-propionato de etilo

10 Se agita a temperatura ambiente durante 24 h una mezcla
de acrilato de etilo (30,0 g, 300 mmoles, 2,0 eq.) y
ciclopropil-amina (8,5 ml, 149 mmoles, 1,0 eq.) en etanol
absoluto (45 ml). Se purifica la mezcla en bruto por
destilación fraccionada con vacío (20 mbar). Se recoge una
15 fracción (punto de ebullición: 135°C a 20 mbar), obteniéndose
20,58 g (54%) del producto deseado en forma de aceite
incoloro. EM (m/e): 274,3 (MH^+ , 100%).

b) paso 2: 1-ciclopropil-piperidin-4-ona

Se añade por goteo una solución de 3-[ciclopropil-(2-
20 etoxycarbonil-etil)-amino]-propionato de etilo (10,0 g, 39
mmoles, 1,0 eq.) en tetrahydrofurano anhidro (65 ml) a una
solución de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 2,33
g, 58 mmoles, 1,5 eq.) en tetrahydrofurano anhidro (65 ml). A
continuación se añade etanol absoluto (1,79 g, 39 mmoles, 1,0
25 eq.). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 24
h. Se neutraliza la solución obtenida (pH: 7) con ácido
acético diluido y se reparte entre agua y acetato de etilo.
Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los

extractos, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 10,2 g de un aceite rojizo.

Seguidamente se calienta este aceite en bruto a reflujo en ácido clorhídrico del 18% p/p (130 ml) durante 5 h. Se
5 basifica con hidróxido sódico (aprox. 31 g, pH: aprox. 12) y se extrae la mezcla en bruto con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por destilación fraccionada con vacío (20 mbar). Se recoge una
10 fracción (punto de ebullición: 75 °C a 20 mbar), obteniéndose 3,6 g (67%) del producto deseado en forma de aceite incoloro. EM (m/e): 140,0 (MH⁺, 100%).

c) paso 3: 1-ciclopropil-piperidin-4-ol

A una solución enfriada (0 °C) de 1-ciclopropil-
15 piperidin-4-ona (1,5 g, 11 mmoles, 1,0 eq.) en etanol absoluto se le añade el borhidruro sódico (306 mg, 8 mmoles, 0,75 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 65 h. Se concentra la mezcla con vacío. Se añade agua-hielo (10 ml) y después una solución acuosa de
20 hidróxido sódico (del 28% p/p, aprox. 10 ml) y diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se
25 concentran con vacío. Se purifica la mezcla en bruto a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 93/7 de DCM/NH₃ 2N en metanol, de este modo se obtienen 1,44 g (95%) del producto deseado en forma de aceite incoloro. EM (m/e): 423,1

(MH⁺, 100%).

d) paso 4: [5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 / paso 2 se obtiene la [5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona partiendo de la (5-hidroxil-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 1, paso 1) y 1-ciclopropil-piperidin-4-ol (ejemplo 201, paso 3). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 14 % en forma de sólido blanco. EM (m/e): 370,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo A

Se pueden fabricar tabletas recubiertas con una película que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
cubierta de película:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg

óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la cubierta de tipo película mencionada antes.

Ejemplo B

Pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas del tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
gelatina	150,0 mg
fenol	4,7 mg
carbonato sódico, hasta	pH final de 7
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

2/6

Ejemplo D

Pueden fabricarse cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

contenido de la cápsula	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
cápsula de gelatina	
gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg
	(materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

- 5 Se disuelve el ingrediente activo en la masa fundida y caliente de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan con arreglo a los procedimientos usuales.

10 Ejemplo E

Se fabrican bolsitas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg

211

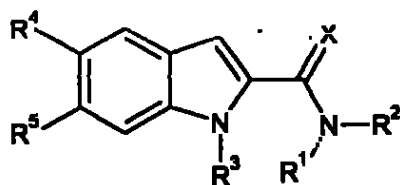
- 144 -

celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa sódica y se granulan con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato de magnesio, se le añaden
5 los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



en la que

5 X es O o S;

R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno,
alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,
hidroxialquilo inferior,

10 alcoxialquilo inferior,

alquilsulfanilalquilo inferior,

dialquilaminoalquilo inferior,

dialquilcarbamoilalquilo inferior,

fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos

15 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,

fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede
estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
20 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,

heteroarilalquilo inferior en el que el anillo

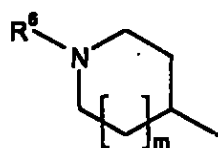
heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por

25 uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí

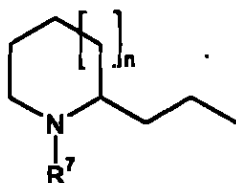
- entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y
- heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido
- 5 por uno o dos grupos alquilo inferior;
- R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,
- 10 alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior, fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo
- 15 inferior, halógenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,
- fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo
- 20 inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,
- heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí
- 25 entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y

- heterociclilalquilo inferior en el que el anillo
heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido
por uno o dos grupos alquilo inferior; o
- R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
5 forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones,
saturado o parcialmente saturado que contiene
opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno,
oxígeno y azufre,
dicho anillo heterocíclico saturado
10 está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres
grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo,
hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo,
bencilo, piridilo y carbamoilo, o
15 está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo
fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o
tres grupos elegidos con independencia entre sí entre
alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;
- R³ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo
20 inferior, alcoxialquilo inferior, halogenoalquilo
inferior, cicloalquilalquilo inferior, alquilsulfonilo
inferior y alcanilo inferior;
- R⁴ es -O-Het y R⁵ es hidrógeno, o
R⁴ es hidrógeno o flúor y R⁵ es -O-Het;
- 25 Het se elige entre

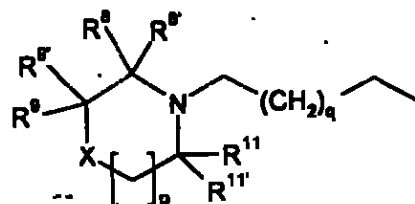
15



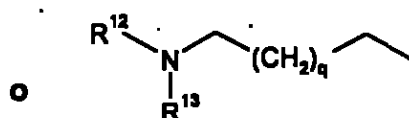
Het 1



Het 2



Het 3



Het 4

en la que

m es 0, 1 ó 2;

R⁶ se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo,
5 cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;

n es 0, 1 ó 2;

R⁷ es alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

10 X se elige entre CR¹⁰R^{10'}, O y S;

R⁸, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} con independencia
entre sí se eligen entre el grupo formado por
hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y
dialquilamino, o

15 R⁹ y R¹⁰ juntos forman un doble enlace;

R¹² es alquilo inferior;

R¹³ es alquilo C₃-C₆;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en el que

20 X es O o S;

R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno,

- alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior,
 cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,
 hidroxialquilo inferior,
 alcoxialquilo inferior,
 5 alquilsulfanilalquilo inferior,
 dialquilaminoalquilo inferior,
 dialquilcarbamoilalquilo inferior,
 fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
 10 inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo
 inferior,
 fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede
 estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
 15 inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
 inferior,
 heteroarilalquilo inferior en el que el anillo
 heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por
 uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí
 20 entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e
 hidroxialquilo inferior, y
 heterociclilalquilo inferior en el que el anillo
 heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido
 por uno o dos grupos alquilo inferior;
 25 R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno,
 alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior,
 cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,
 hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,

alquilsulfanilalquilo inferior,
dialquilaminoalquilo inferior,
dialquilcarbamoilalquilo inferior,
fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
5 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede
estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
10 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
heteroarilalquilo inferior en el que el anillo
heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por
15 uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí
entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o
hidroxialquilo inferior; y
heterociclilalquilo inferior en el que el anillo
heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido
20 por uno o dos grupos alquilo inferior; o
R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones,
saturado o parcialmente saturado que contiene
opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno,
25 oxígeno y azufre,
dicho anillo heterocíclico saturado
está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres
grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo

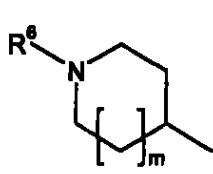
inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxí, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, pirídilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

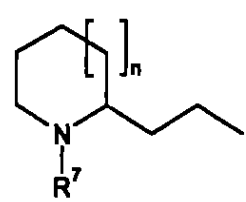
R⁴ es -O-Het y R⁵ es hidrógeno, o

R⁴ es hidrógeno o flúor y R⁵ es -O-Het;

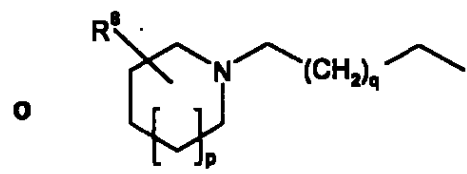
10 Het se elige entre



Het 1



Het 2



Het 3'

en la que

m es 0, 1 ó 2;

R⁶ es alquilo inferior;

15 n es 0, 1 ó 2;

R⁷ es alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior;

20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R¹ se elige entre el grupo formado por

alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior,

25 cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,
alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo
inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior,
fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
5 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede
estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
10 elegidos con independencia entre sí entre alquilo
inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior,
heteroarilalquilo inferior en el que el anillo
heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por
15 uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí
entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e
hidroxialquilo inferior, y
heterociclilalquilo inferior en el que el anillo
heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido
20 por uno o dos grupos alquilo inferior, y
 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior.

4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de
las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R^1 se elige entre
el grupo formado por

25 alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo
inferior, alcoxialquilo inferior,
fenilalquilo inferior,
heteroarilalquilo inferior, y

2/6

heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior, y R^2 es hidrógeno o alquilo inferior.

5 5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^1 y R^2 son alquilo inferior.

6. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de
10 nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno o azufre, dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres
15 grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxí, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos
20 con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el
25 grupo formado por morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepano, piperazina, azetidina, tiomorfolina y 3,6-dihidro-2H-piridina, dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos

elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxí, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o
5 sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

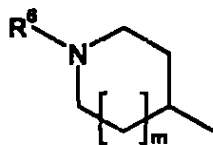
8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 7, en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que
10 están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre morfolinilo, 2,6-dimetilmorfolinilo, azepanilo, piperidinilo, 2-metilpiperidinilo, 4-metilpiperidinilo, pirrolidinilo, 2-metilpirrolidinilo y azetidínilo.

9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de
15 las reivindicaciones de 1 a 8, en los que R^3 es hidrógeno o alquilo inferior.

10. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R^4 es -O-Het y R^5 es hidrógeno.

20 11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R^4 es hidrógeno o flúor y R^5 es -O-Het.

12. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que Het significa



Het 1

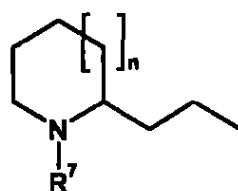
en la que m es 0, 1 ó 2, y R^6 se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior.

13. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 5 12, en los que R^6 es alquilo inferior.

14. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12 ó 13, en los que m es 0.

15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12 ó 13, en los que m es 1.

10 16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que Het significa



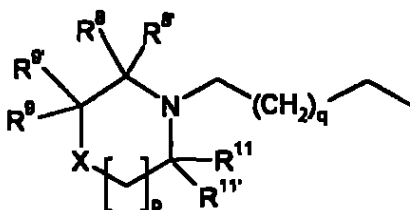
Het2 ,

en la que n es 0, 1 ó 2; y R^7 es alquilo inferior.

17. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 15 16, en los que n es 0.

18. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 16, en los que n es 1.

19. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que Het significa



Het3 ,

en la que p es 0, 1 ó 2; q es 0, 1 ó 2; X se elige entre $CR^{10}R^{10'}$, O y S; y

R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} y $R^{11'}$ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo

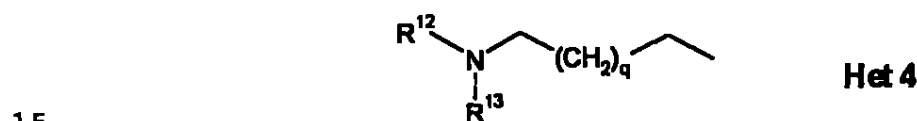
5 inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o

R^9 y R^{10} juntos forman un doble enlace.

20. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 19, en los que p es 0, 1 ó 2, q es 0, 1 ó 2, X es $CR^{10}R^{10'}$ y R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} y $R^{11'}$ son hidrógeno o alquilo 10 inferior.

21. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 19 ó 20, en los que p es 1.

22. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que Het significa



en la que q es 0, 1 ó 2, R^{12} es alquilo inferior y R^{13} es alquilo C_3-C_6 .

23. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

20 morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

25 tert-butilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

- (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 5 isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
- 10 (1-etil-piperidin-3-il)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
- 15 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxipiperidin-1-il)-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- 20 [2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- 25 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

- (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
- (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
- 5 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
- [1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
- [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-
- 10 1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metanosulfonil-1H-indol-2-il]-metanona,
- 1-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona,
- 15 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona,
- [5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-
- 20 1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,
- (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,
- 3 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-
- 25 1H-indol-2-il]-metanona,
- [5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

24. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

morfolin-4-il-[5-(3-piperidín-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

5 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidín-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidín-4-il-oxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidín-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

[5-(1-isopropil-piperidín-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

15 [5-(1-isopropil-piperidín-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[5-(1-isopropil-piperidín-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidín-1-il)-metanona,

(4,4-difluor-piperidín-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidín-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

20 [6-(1-isopropil-piperidín-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(3,3-difluor-piperidín-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidín-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

25 (4,4-difluor-piperidín-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidín-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(4,4-difluor-piperidín-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidín-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,

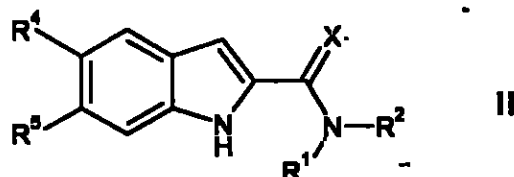
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona,

[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25. Un proceso para la obtención de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24, dicho proceso consiste en

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



10

en la que X, R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y

uno de R⁴ y R⁵ es -OH y el otro es H,

cón un alcohol de la fórmula III

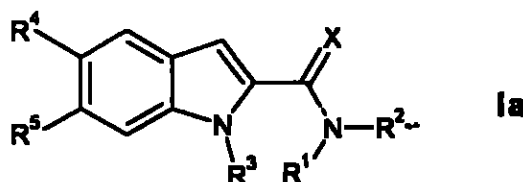
15

HO-Het

III

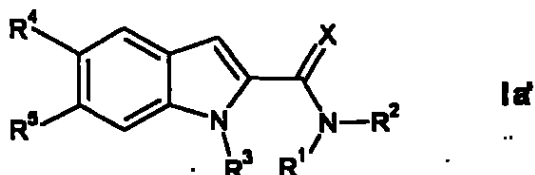
en la que Het tiene el significado definido en la reivindicación 1,

en presencia de una trialquilfosfina o trifenilfosfina y de un compuesto diazo para obtener un compuesto de la fórmula Ia



20

en la que R³ es hidrógeno y opcionalmente alquilar este compuesto para obtener un compuesto de la fórmula Ia'

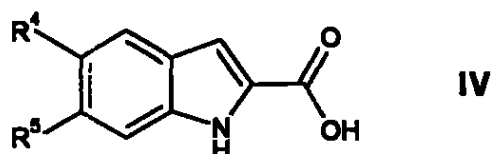


en la que R^3 es alquilo inferior

y, si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de
5 ácido farmacéuticamente aceptable o, como alternativa,

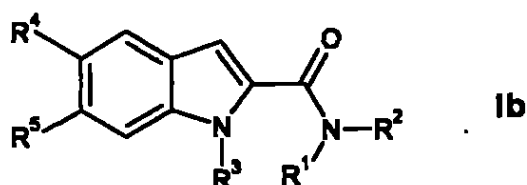
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



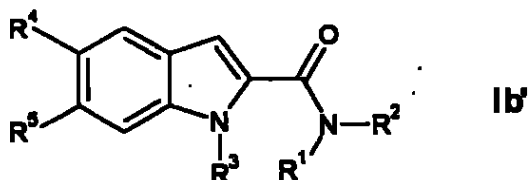
en la que uno de R^4 y R^5 es -O-Het ya definido antes y el
otro es H, con una amina de la fórmula V



en la que R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la
reivindicación 1, en condiciones básicas para obtener un
compuesto de la fórmula Ib



15 en la que R^3 es hidrógeno y opcionalmente alquilar este
compuesto para obtener un compuesto de la fórmula Ib'



en la que R^3 es alquilo inferior,

y, si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

26. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 cuando se obtienen mediante un proceso según la reivindicación 25.

27. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 así como un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

28. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 27 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3.

29. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

30. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 para el uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]1
- ◆ Descripción de la invención [X]6A
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]2

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

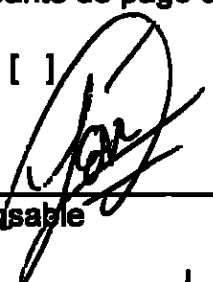
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha Dic 20 de 2006.
Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	06 127694
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/006303
	Fecha inicio fase nacional	21/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	860

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDRES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 ENE 2007
adpa10