



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 317 558**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 491/10 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06764048 .2**

(96) Fecha de presentación : **04.07.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1904477**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

(54) Título: **Derivados de indol-3-il-espiro-piperidina como antagonistas del receptor V1a.**

(30) Prioridad: **14.07.2005 EP 05106443**
07.10.2005 EP 05109364

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

(73) Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Bissantz, Caterina;**
Grundschober, Christophe;
Ratni, Hasane;
Rogers-Evans, Mark y
Schnider, Patrick

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

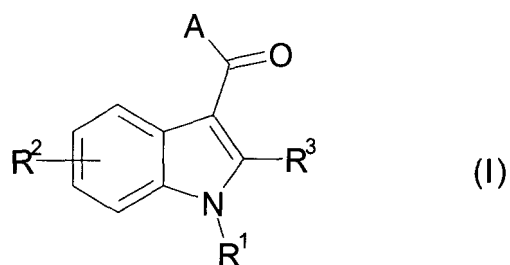
ES 2 317 558 T3

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

DESCRIPCIÓN

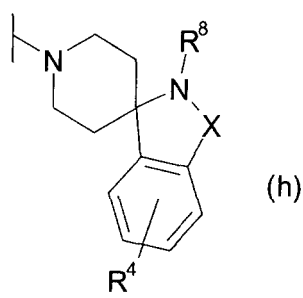
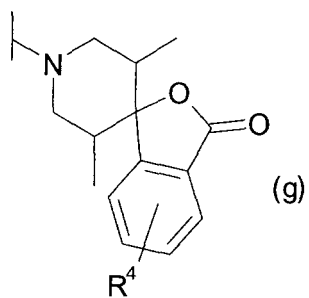
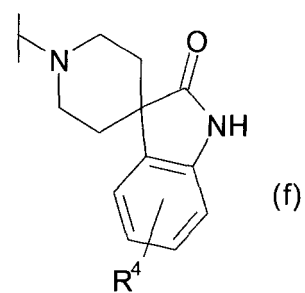
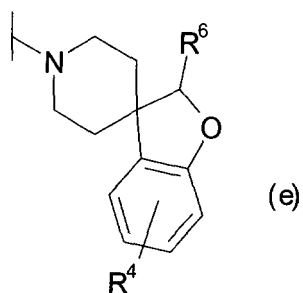
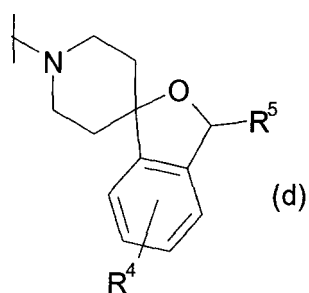
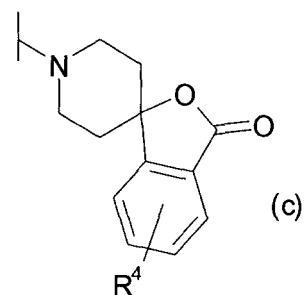
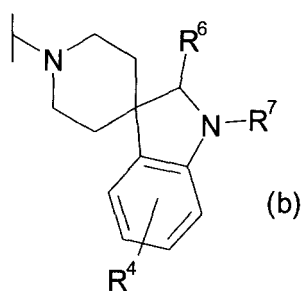
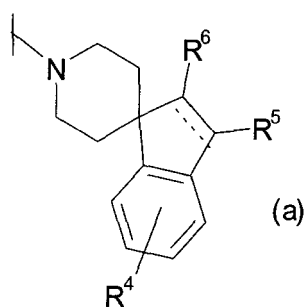
Derivados de indol-3-il-espiro-piperidina como antagonistas del receptor V1a.

La presente invención se refiere se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en la que

A se elige entre los grupos siguientes (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) y (h):



ES 2 317 558 T3

en los que, en (a) la línea de puntos es nula o es un doble enlace;

R¹ es H,

5 o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN,

o es arilo, heteroarilo o sulfonilarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

10 o es -(CH₂)_m-R^a en el que R^a es:

CN,

ORⁱ,

15 NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

20 o es -(CH₂)_n-(CO)-R^b o -(CH₂)_n-(SO₂)-R^b, en el que R^b es:

alquilo C₁₋₆,

25 alcoxi C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₆,

-(CH₂)_m-NRⁱⁱⁱR^{iv},

30 NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

35 o R¹ y R³ junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por =O, C(O)O-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R² es uno o varios de H, OH, halógeno, CN, nitro, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por -NRⁱⁱⁱR^{iv}, alcoxi C₁₋₆,
40 -O-CH₂-alqueno C₂₋₆, benciloxi,

o dos R² pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo indol, al que están unidos;

R³ es H,

45 o es halógeno,

o es -(CO)-R^c, en el que R^c es:

alquilo C₁₋₆,

50 -(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,

-(CH₂)_n-NRⁱⁱⁱR^{iv},

55 heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,

o es alquilo C₁₋₆ o arilo, que están opcionalmente sustituidos por

halógeno,

60 -O(CO)-alquilo C₁₋₆,

o por -NH(CO)R^d, en el que R^d es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno o nitro, o R^d es arilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

65

ES 2 317 558 T3

- R^4 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;
- R^5 es H, alquilo C_{1-6} o arilo;
- R^6 es H o alquilo C_{1-6} ;
- R^7 es H o $-SO_2-R^e$ en el que R^e es alquilo C_{1-6} o arilo;
- R^8 es H o alquilo C_{1-6} ;
- X es CH_2 o $C=O$;
- B es halógeno, CN, NR^iR^{ii} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN, halógeno o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-NR^iR^{ii}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2-NR^iR^{ii}$, $(CR^{iii}R^{iv})_n$ -fenilo, o $(CR^{iii}R^{iv})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, en el que el resto fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:
- halógeno, CN, NR^iR^{ii} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN, halógeno o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-NR^iR^{ii}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2-NR^iR^{ii}$;
- R^i y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})- $NR^{iii}R^{iv}$, $-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-NR^{iii}R^{iv}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2-NR^{iii}R^{iv}$ u OH;
- R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;
- m es un número de 1 a 6;
- n es un número de 0 a 4;

así como a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener algunos átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, la presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula (I), incluidos cada uno de los enantiómeros individuales y las mezclas de los mismos.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) tienen una buena actividad sobre el receptor V1a. Por lo tanto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrítico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión.

La vasopresina es un péptido de 9 aminoácidos, producido principalmente por el núcleo paraventricular del hipotálamo. Se conocen tres receptores de vasopresina, todos ellos pertenecientes al grupo I de receptores unidos a la proteína G. El receptor V1a se expresa en el cerebro, el hígado, el músculo liso vascular, el pulmón, el útero y los testículos; el receptor V1b o V3 se expresa en el cerebro y en la glándula pituitaria; el receptor V2 se expresa en los riñones, en los que regula la excreción de agua y media los efectos antidiuréticos de la vasopresina.

En la periferia, la vasopresina actúa como neurohormona y estimula con vasoconstricción, la glucogenólisis y la antidiuresis. En el cerebro, la vasopresina actúa como neuromodulador y tiene una concentración elevada en la amígdala durante el estrés (Ebner, K., C.T. Wotjak y col., "Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats", Eur. J. Neurosci. 15(2), 384-8, 2002). El receptor V1a se expresa extensamente en el cerebro y en especial en las zonas de limbo, por ejemplo la amígdala, el septo lateral y el hipocampo, que desempeñan un papel importante en la regulación de la ansiedad. En efecto, el ratón knock-out V1a muestra una reducción del comportamiento de ansiedad en el ensayo "plus-maze", en campo abierto y en la jaula de luz-oscuridad (Bielsky, I.F., S.B. Hu y col., "Profound Impairment in Social Recognition and Reduction in Anxiety-like Behavior in Vasopressin V1a Receptor Knockout Mice", Neuropsychopharmacology, 2003. La regulación hacia valores bajos del receptor V1a aplicando una inyección de oligonucleótidos antisentido en el septo puede producirse además una reducción del comportamiento de ansiedad (Landgraf, R., R. Gerstberger y col., "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities and anxiety-related behavior in rats", Regul. Pept. 59(2), 229-39, 1995).

El receptor V1a media también los efectos cardiovasculares de la vasopresina en el cerebro, regulando centralmente la presión sanguínea y las pulsaciones cardíacas en el núcleo del tracto solitario (Michellini, L.C. y M. Morris, "Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise", Ann. N. Y. Acad. Sci. 897, 198-211,

1999). En la periferia induce la contracción de los músculos lisos vasculares y la inhibición crónica del receptor V1a mejora los parámetros hemodinámicos en ratas que sufren infarto de miocardio (Van Kerckhoven, R., I. Lankhuizen y col., (2002). "Chronic vasopressin V(1a) but not V(2) receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats", Eur. J. Pharmacol. 449(1-2), 135-41).

5

Los antagonistas de receptor de vasopresina son, pues, útiles como agentes terapéuticos en los estados de dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrítico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión.

10 Las indicaciones preferidas en lo que respecta a la presente invención son el tratamiento de trastornos de ansiedad y depresión.

La patente US 5.686.624 describe 1-bencensulfonil-1,3-dihidroindol--2-onas, que tienen una afinidad para los receptores de vasopresina y/o ocitocina. En el ejemplo 73 se describió un compuesto que es estructuralmente próximo al objeto materia del presente invento.

15

Tal como se emplea aquí, el término "arilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente, que consta de un anillo aromático mono- bi- o tricíclico. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo, así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los sustituyentes del arilo incluyen, pero no se limitan a: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ así como los enumerados e ilustrados específicamente en la descripción y ejemplos que siguen. Los grupos arilo preferidos son el fenilo y el naftilo y es preferido en especial el fenilo.

25

El término "alquilo C₁₋₆" denota un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo C₁₋₆ preferidos son los grupos alquilo C₁₋₄, es decir, los que tienen 1-4 átomos de carbono.

30

El término "alcoxi C₁₋₆" denota un grupo, en el que los restos alquilo tienen los significados definidos antes, que está unido a través de un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi C₁₋₆ preferidos son el metoxi y el etoxi así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

35 El término "alqueno C₂₋₆" denota una cadena carbonada de 2 a 6 átomos de carbono que contiene un doble enlace en dicha cadena. Los grupos alqueno C₂₋₆ incluyen al etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, buten-1-ilo, buten-3-ilo, penten-1-ilo, penten-2-ilo, penten-3-ilo, penten-4-ilo, hexen-1-ilo, hexen-2-ilo, hexen-3-ilo, hexen-4-ilo y hexen-5-ilo, así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

40 El término "benciloxi" denota un grupo bencilo que está unido a través de un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" o "halo" indica cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br).

45 El término "haloalquilo C₁₋₆" denota un grupo alquilo C₁₋₆ ya definido antes, que está sustituido por uno o varios halógenos. Los ejemplos de haloalquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o varios átomos de Cl, F, Br o I así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los grupos haloalquilo C₁₋₆ preferidos son el difluor- o trifluor-metilo o -etilo.

50 "Haloalcoxi C₁₋₆" significa un grupo alcoxi C₁₋₆ ya definido antes que está sustituido por uno o varios halógenos. Los ejemplos de haloalcoxi C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a: metoxi o etoxi, sustituidos por uno o varios átomos de Cl, F, Br o I así como aquellos grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los haloalcoxi C₁₋₆ preferidos son difluor- o trifluor-metoxi o -etoxi.

55 El término "cicloalquilo C₃₋₆" significa un resto carbocíclico saturado, monovalente o divalente, formado por un anillo monocíclico. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos tres o cuatro sustituyentes, cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, amino, a menos que se indique específicamente otra cosa. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido y ciclohexilo opcionalmente sustituido, así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

60

El término "heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones" significa un resto saturado monovalente, que contiene un anillo de 3 a 7 átomos como eslabones de dicho anillo, incluidos uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, los demás son átomos de carbono. El heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos tres o cuatro sustituyentes, cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo, amino, (alquil C₁₋₆)amino, di (alquil C₁₋₆)amino, aminocarbonilo o carbonilamino, a menos que se indique específicamente otra cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: oxirano, oxetano opcionalmente sustituido, tetrahydro-furanilo

65

opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, azepano opcionalmente sustituido u homopiperazina opcionalmente sustituida y similares o los que se ejemplifican específicamente en esta descripción. Los sustituyentes pueden elegirse entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, CN, OH, NH_2 , así como aquellos sustituyentes que se ilustran específicamente en los ejemplos que siguen.

El término “heteroarilo de 5 ó 6 eslabones” significa un anillo aromático de 5 ó 6 átomos en el anillo, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás son átomos de carbono. El heteroarilo de 5 ó 6 eslabones puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos tres o cuatro sustituyentes, cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo, amino, (alquil C_{1-6})amino, di(alquil C_{1-6})amino, aminocarbonilo, o carbonilamino, a menos que se indique específicamente otra cosa. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido y los que se ejemplifican específicamente en esta descripción.

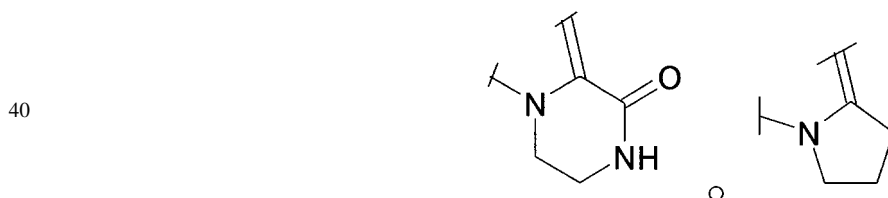
El término “sulfonilarilo” denota un grupo arilo, ya definido antes, que está unido a través de un grupo sulfonilo.

La expresión “dos R^2 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo indol, al que están unidos” indica un puente oxo o dioxo de las fórmulas siguientes:



que une dos átomos de carbono adyacentes del anillo fenilo o indol del compuesto de la fórmula (I), al que está unido cualquiera de los dos R^2 .

Los ejemplos de grupo que ilustra la expresión “ R^1 y R^3 junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por $=O$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ” son:



así como los que se ilustran específicamente en los ejemplos.

El término “sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables” abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) son aquellos compuestos en los que:

A se elige entre (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) y (h) y en la que

R^1 es H,

o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,

o es arilo, heteroarilo o sulfonilarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:

OR^i ,

CN,

ES 2 317 558 T3

$\text{NR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{ii}}$,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CO})-\text{R}^{\text{b}}$ o $-(\text{CH}_2)_n-(\text{SO}_2)-\text{R}^{\text{b}}$, en el que R^{b} es:

alcoxi C_{1-6} ,

$\text{NR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{ii}}$,

heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroalquilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituido por uno o varios B,

o R^{i} y R^{iii} junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por $=\text{O}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;

R^{2} es uno o varios de H, OH, halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por $-\text{NR}^{\text{iii}}\text{R}^{\text{iv}}$, alcoxi C_{1-6} ;

R^{3} es H,

o es halógeno,

o es $-(\text{CO})-\text{R}^{\text{c}}$, en el que R^{c} es:

alquilo C_{1-6} ,

$-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{ii}}$,

$-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{\text{iii}}\text{R}^{\text{iv}}$,

heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ,

o es alquilo C_{1-6} o arilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno,

R^{4} es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^{4} pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R^{5} es H o arilo;

R^{6} es H;

R^{7} es H o $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{e}}$, en el que R^{e} es alquilo C_{1-6} o arilo;

R^{8} es H o alquilo C_{1-6} ;

X es CH_2 o $\text{C}=\text{O}$;

B es halógeno, CN, NH_2 , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CR}^{\text{iii}}\text{R}^{\text{iv}})_n$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C_{1-6} ;

R^{i} y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}-\text{NR}^{\text{iii}}\text{R}^{\text{iv}}$, $-(\text{CO})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{iii}}\text{R}^{\text{iv}}$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} o $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{\text{iii}}\text{R}^{\text{iv}}$ u OH;

R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 317 558 T3

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) son aquellos compuestos en los que:

A se elige entre (a), (b), (c), (d) o (e), y en la que

- 5 R^1 es H,
 o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,
 o es arilo, heteroarilo o sulfonilarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios
 10 B,
 o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:
 CN,
 15 OR^i ,
 NR^iR^{ii} ,
 20 cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están
 opcionalmente sustituidos por uno o varios B,
 o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$ o $-(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$, en el que R^b es:
 25 alquilo C_{1-6} ,
 alcoxi C_{1-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} ,
 30 $-(CH_2)_m-NR^{iii}R^{iv}$,
 NR^iR^{ii} ,
 35 cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están
 opcionalmente sustituidos por uno o varios B,
 o R^1 y R^3 junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que
 puede estar sustituido por (CO);
 40 R^2 es uno o varios de H, OH, halógeno, CN, nitro, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por $NR^{iii}R^{iv}$, alcoxi C_{1-6} ,
 $-O-CH_2$ -alquenilo C_{2-6} , benciloxi,
 o dos R^2 pueden formar un puente oxo o díoxo junto con el anillo indol, al que están unidos;
 45 R^3 es H,
 o es halógeno,
 o es $-(CO)-R^c$, en el que R^c es:
 50 alquilo C_{1-6} ,
 $-(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$,
 55 $-(CH_2)_n-NR^{iii}R^{iv}$,
 heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ,
 o es alquilo C_{1-6} o arilo, que están opcionalmente sustituidos por
 60 halógeno,
 $-O(CO)$ -alquilo C_{1-6} ,
 65 o por $-NH(CO)R^d$, en el que R^d es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halógeno o nitro, o R^d es arilo
 o a heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} o
 haloalquilo C_{1-6} ;

ES 2 317 558 T3

R^4 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R^5 es H, alquilo C_{1-6} o arilo;

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

R^7 es H o $-SO_2-R^e$, en el que R^e es alquilo C_{1-6} o arilo;

B es halógeno, CN, NR^iR^{ii} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN, halógeno o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)NR^iR^{ii}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2-NR^iR^{ii}$, $(CR^{iii}R^{iv})_n$ -fenilo, o $(CR^{iii}R^{iv})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, en el que el resto fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, CN, NR^iR^{ii} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)NR^iR^{ii}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2-NR^iR^{ii}$;

R^i y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-NR^{iii}R^{iv}$, $-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)NR^{iii}R^{iv}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} o $-S(O)_2-NR^{iii}R^{iv}$;

R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) son aquellos compuestos en los que:

A se elige entre (a), (b), (c), (d) o (e) y en la que

R^1 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

o es arilo, heteroarilo o sulfonilarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:

CN,

NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$ o $-(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$, en el que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^iR^{ii} ,

heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o R^1 y R^3 junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por (CO);

R^2 es uno o varios de H, OH, halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por $-NR^{iii}R^{iv}$, alcoxi C_{1-6} ;

R^3 es H,

ES 2 317 558 T3

o es $-(\text{CO})-\text{R}^c$, en el que R^c es:

$-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$,

$-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$,

heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ,

o es alquilo C_{1-6} o arilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno,

R^4 , R^5 y R^6 son H;

R^7 es H o $-\text{SO}_2-\text{R}^e$, en el que R^e es alquilo C_{1-6} o arilo;

B es halógeno, NH_2 , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CR}^{iii}\text{R}^{iv})_n$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C_{1-6} ;

R^i y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$, $-(\text{CO})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} o $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$;

R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de ejecución, el compuesto de la fórmula (I) son aquellos compuestos en los que:

A se elige entre (a), (b), (c), (d) o (e), y en la que

R^1 es H o,

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o,

alcoxi C_{1-6} o,

arilo o,

heteroarilo de 5 ó 6 eslabones o,

sulfonilarilo o,

$-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^a$, en el que R^a es cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo del 5 ó 6 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} y fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ,

$-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$ o,

$-(\text{CH}_2)_n-(\text{CO})-\text{R}^b$, en el que R^b es arilo o heterocicloalquilo del 5 ó 6 eslabones;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, CN, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-\text{O}-\text{CH}_2$ -alquenilo C_{2-6} , benciloxi, o dos R^2 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo indol, al que están unidos;

R^3 es H o,

halógeno o,

$-(\text{CO})-\text{R}^c$, en el que R^c es alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , o R^c es $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$ o,

alquilo C₁₋₆ o arilo, que están opcionalmente sustituidos por:

-O(CO)-alquilo C₁₋₆,

o por -NH(CO)R^d, en el que R^d es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno o nitro, o R^d es arilo o a heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R⁴ es uno o varios de H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ o dos R⁴ pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ o arilo;

R⁶ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁷ es H o -SO₂-R^e, en el que R^e es alquilo C₁₋₆ o arilo;

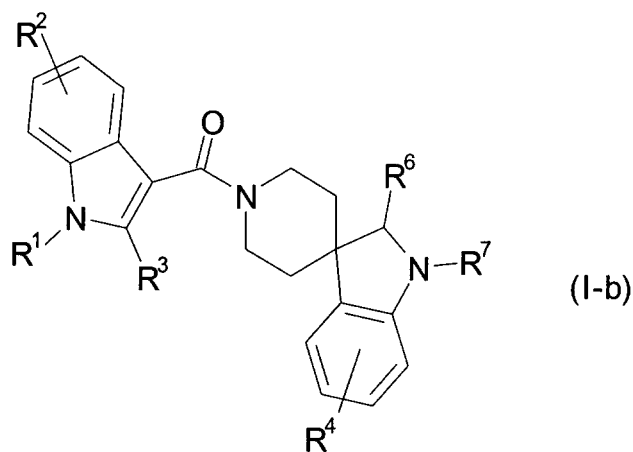
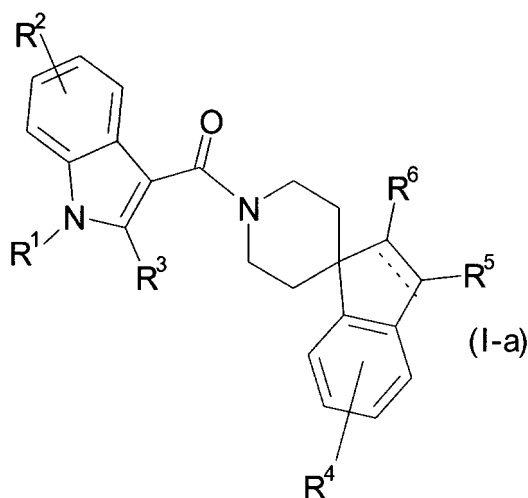
Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí se eligen entre H, alquilo C₁₋₆ o -(CO)O-alquilo C₁₋₆;

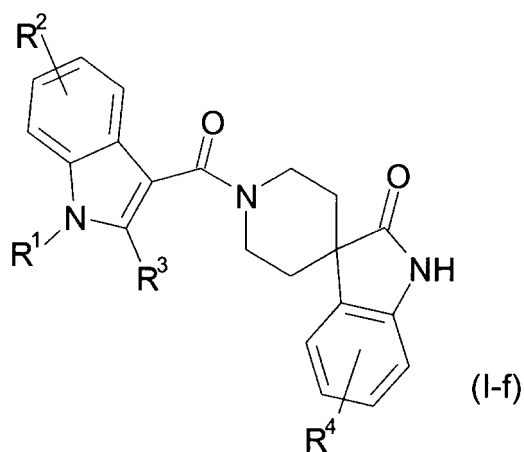
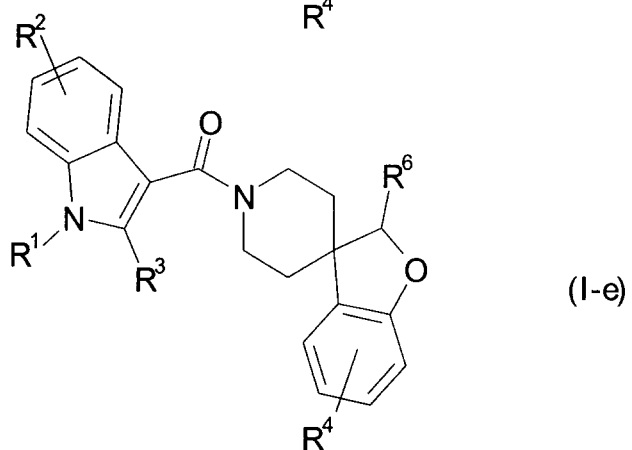
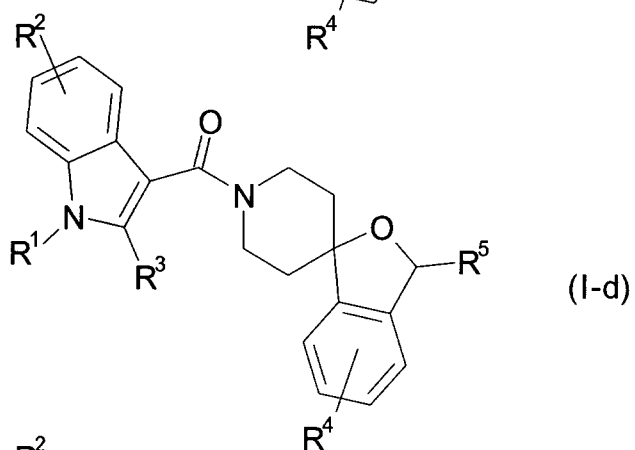
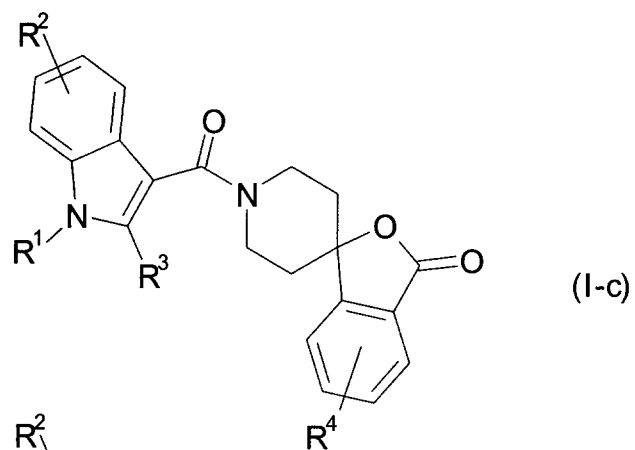
m es un número de 1 a 6;

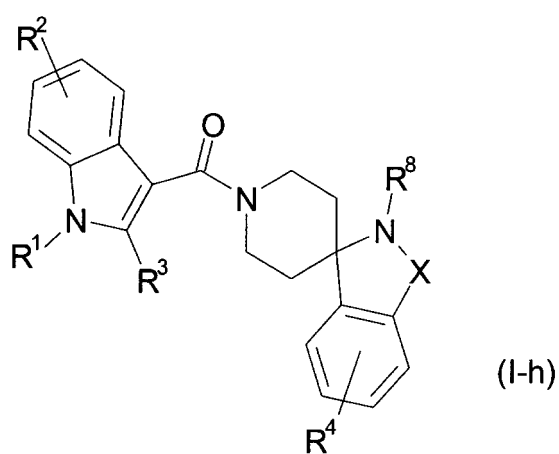
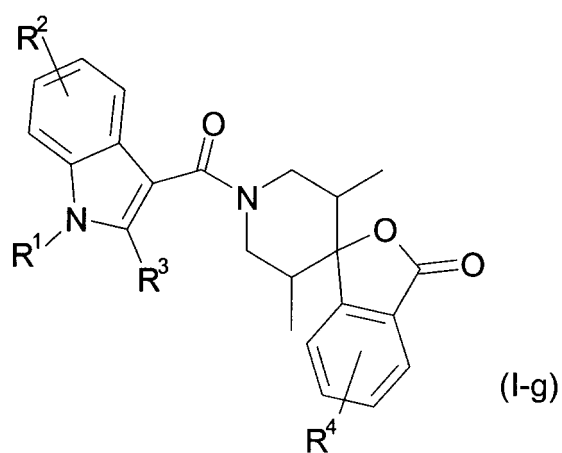
n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tal como se puede ver de la definición de A en los compuestos de la fórmula (I), dichos compuestos de la fórmula (I) abarcan a los compuestos de las siguientes fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y (I-h):

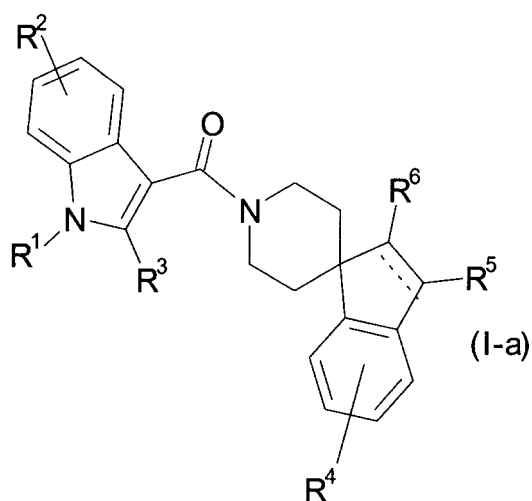






en las que de R^1 a R^8 y X tienen los significados definidos anteriormente en relación con la fórmula (I).

En una cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-a):



en la que la línea de puntos es nula o es un doble enlace;

R^1 es H,

o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,

o es sulfonilarilo,

ES 2 317 558 T3

o es $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^a$, en el que R^a es:

OR^i ,

CN ,

NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo del 3 a 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CO})-\text{R}^b$, en el que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^iR^{ii} ,

heterocicloalquilo del 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

o es $-(\text{CO})-\text{R}^c$, en el que R^c es:

alquilo C_{1-6} ,

$-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$,

R^4 es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R^5 es H;

R^6 es H;

B es halógeno, CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CR}^{iii}\text{R}^{iv})_n$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C_{1-6} ;

R^i y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} u OH;

R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, en cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-a) ya descrita anteriormente, en la que

R^1 es H o,

$-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^a$, en el que R^a es arilo que está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} y fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

R^2 es H o halógeno;

R^3 es H o alquilo C_{1-6} ; y

R^4 , R^5 y R^6 son H;

5 m es un número de 1 a 6;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Los siguientes compuestos son ejemplos acordes con la invención:

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indeno-1,4'-piperidina];

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina];

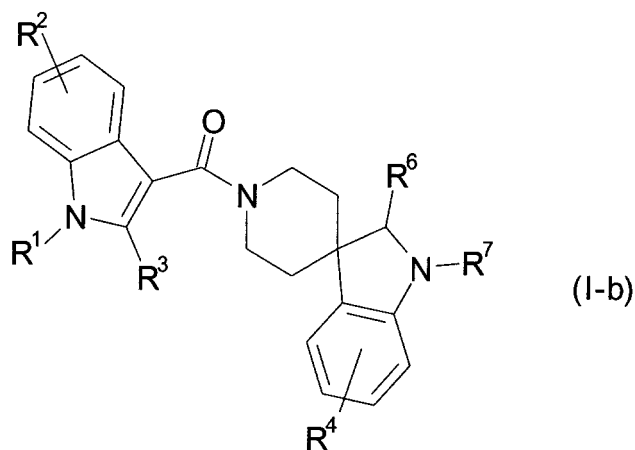
15 1'-[(1-bencil-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indeno-1,4'-piperidina];

1'-[(2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indeno-1,4'-piperidina];

20 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indeno-1,4'-piperidina]; y

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina].

25 En una cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-b):



45 en la que R^1 es H,

o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,

o es sulfonilarilo,

50 o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:

OR^i ,

55 CN,

NR^iR^{ii} ,

60 cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo del 3 a 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

65 NR^iR^{ii} ,

ES 2 317 558 T3

heterocicloalquilo del 5 ó 6 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

o es $-(CO)-R^c$, en el que R^c es:

alquilo C_{1-6} ,

$-(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$,

R^4 es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R^6 es H;

R^7 es H o $-SO_2-R^e$, en el que R^e es alquilo C_{1-6} o arilo;

B es halógeno, CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CR^{iii}R^{iv})_n$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C_{1-6} ;

R^i y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , C_{1-6} -alquil- $NR^{iii}R^{iv}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} u OH;

R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, en cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-b) ya descrita anteriormente, en la que

R^1 es H,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} y fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ,

o es $-(CH_2)_m-NR^iR^{ii}$,

o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es arilo o heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es NR^iR^{ii} ,

R^2 es H o halógeno;

R^3 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^4 es H o halógeno;

R^6 es H;

R^7 es H o $-SO_2-R^e$, en el que R^e es alquilo C_{1-6} o arilo;

ES 2 317 558 T3

B es halógeno, NH_2 , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CR}^{\text{iii}}\text{R}^{\text{iv}})_n$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

5 halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C_{1-6} ;

R^{i} , R^{ii} se eligen con independencia entre H o alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

10 n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En otra forma de ejecución de los mismos,

R^1 es H o,

20 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{\text{a}}$, en el que R^{a} es arilo que está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} y fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

25 R^2 es H o halógeno;

R^3 es H o alquilo C_{1-6} ;

30 R^4 es H o halógeno;

R^6 es H;

R^7 es H o $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{e}}$, en el que R^{e} es alquilo C_{1-6} ;

35 m es un número de 1 a 6;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Los siguientes compuestos son ejemplos acordes con la invención:

$1'-[(1\text{-bencil-2-metil-1H-indol-3-il})\text{carbonil}]-1\text{-(metilsulfonil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]};$

45 $1'-\{[6\text{-cloro-1-(3-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il}]\text{carbonil}\}-1,2\text{-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]};$

$1'-\{[6\text{-cloro-1-(2-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il}]\text{carbonil}\}-1,2\text{-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]};$

$1'-\{[6\text{-cloro-1-(3,5-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il}]\text{carbonil}\}-1,2\text{-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]};$

50 $1'-\{[6\text{-cloro-1-(2,3-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il}]\text{carbonil}\}-1,2\text{-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]};$

$1'-\{[6\text{-cloro-1-}[(3,5\text{-difluorfenil})\text{sulfonil}]-1\text{H-indol-3-il}]\text{carbonil}\}-1,2\text{-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]};$

55 $2\text{-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-(3,5-difluorfenil)etanol};$

$2\text{-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-(3,4-difluorfenil)etanol};$

60 $2\text{-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-(2-fluorfenil)etanona};$

$2\text{-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N\text{-dietiletanamina}};$ y

65 $1'-\{[6\text{-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il}]\text{carbonil}\}-1,2\text{-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]}.$

ES 2 317 558 T3

Son preferidos los compuestos siguientes:

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina];

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina];

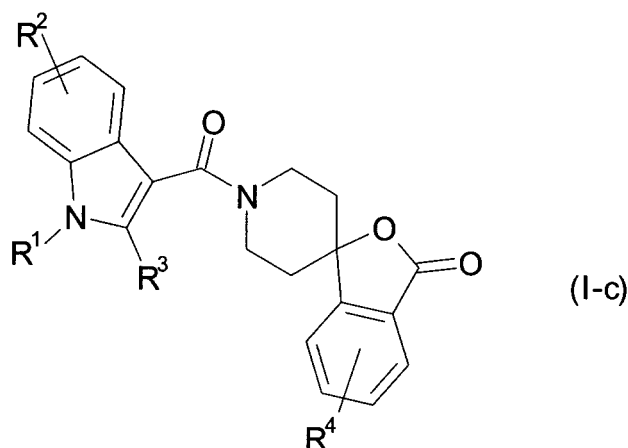
2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dietilacetamida;

2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetilacetamida;

2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-piridin-2-iletanona;

1'-{[6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina].

En una cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-c):



R^1 es H,

o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,

o es arilo, heteroarilo o sulfonilarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:

OR^i ,

CN,

NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^iR^{ii} ,

heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

ES 2 317 558 T3

o R^1 y R^3 junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por =O;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por $-NR^{iii}R^{iv}$, alcoxi C_{1-6} ;

R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

o es halógeno,

o es $-(CO)-R^c$, en el que R^c es:

alquilo C_{1-6} ,

$-(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$,

$-(CH_2)_n-NR^{iii}R^{iv}$,

heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ;

R^4 es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

B es halógeno, NH_2 , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CR^{iii}R^{iv})_n$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C_{1-6} ;

R^i y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , alquil $C_{1-6}-NR^{iii}R^{iv}$, $-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-NR^{iii}R^{iv}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2-NR^{iii}R^{iv}$;

R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de ejecución de los mismos,

R^1 es H o,

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o,

$-(CH_2)_m-R^a$ en el que R^a es arilo, que es opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} y fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

R^2 es H o halógeno;

R^3 es H, alquilo C_{1-6} o,

$-(CO)-R^c$, en el que R^c es heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , o R^c es $-(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$;

R^4 es H, halógeno, alcoxi C_{1-6} o dos R^4 pueden formar un puente dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R^i y R^{ii} se eligen con independencia entre H, alquilo C_{1-6} y $-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

ES 2 317 558 T3

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los siguientes compuestos son ejemplos acordes con la invención:

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

4-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}butanonitrilo;

2-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}propanonitrilo;

1'-({1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-etoxifenil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(2-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(2,3-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

5-bromo-1'-({6-cloro-1-[(3,5-difluorfenil)sulfonyl]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona; y

1'-[(1-bifenil-3-il-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona.

Son preferidos los compuestos siguientes:

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-6-metoxi-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

6-cloro-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-({6-cloro-2-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida;

6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida;

1'-{[6-cloro-2-(piperazin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-({6-cloro-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-5-bromo-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(2-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(2,3-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-({6-cloro-1-[(3,5-difluorfenil)sulfonyl]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(2-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

ES 2 317 558 T3

1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(2,3-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-[(3,5-difluorfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bifenil-2-il-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[1-(bifenil-3-ilcarbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-{[4-amino-2-(metoximetil)pirimidin-5-il]metil}-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[1-[(4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil]-6-cloro-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(7-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-[(1,4-dibencilpiperazin-2-il)metil]-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indol-2-carboxamida;

6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-[2-(metilamino)etil]-1H-indol-2-carboxamida, clorhidrato;

2-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N-[2-(dimetilamino)etil]acetamida; y

2-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N-[2-(dimetilamino)etil]acetamida.

Son preferidos en especial los compuestos siguientes:

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-4-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-metoxi-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-5-metoxi-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-7-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida;

{2-[(6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-il)carbonil]amino}etil} metilcarbamato de tert-butilo;

ES 2 317 558 T3

6-cloro-N,N-dietil-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida;

1'-{[6-cloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-f][1,3]benzodioxol-5,4'-piperidin]-7-ona;

3-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}propanonitrilo;

{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetnitrilo;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-(2-idroxi-2-etil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorfenil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbenzoi)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-[2-(3-fluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-[2-(2,5-difluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-[2-(3-fluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-[2-(3-fluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-[2-(2-fluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-[2-(3,4-difluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorfenil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(2-oxo-2-piperidin-1-ilet)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

2-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida;

2-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-dietilacetamida;

1'-{[6-cloro-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

ES 2 317 558 T3

{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetato de tert-butilo;

1'-[(6-cloro-1-piridin-2-il-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(6-cloro-1-piridin-2-il-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{(6-cloro-1-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{(6-cloro-1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{(6-cloro-1-[(3-cloro-6-metilpiridazin-4-il)metil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(2-piridin-4-iletil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(2-oxo-2-piridin-2-iletil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{(6-cloro-1-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

2-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida;

1'-{(6-cloro-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(pirazin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

3-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}propanonitrilo;

{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetato de tert-butilo;

1'-{[6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-6-cloro-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{(6-cloro-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{(6-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

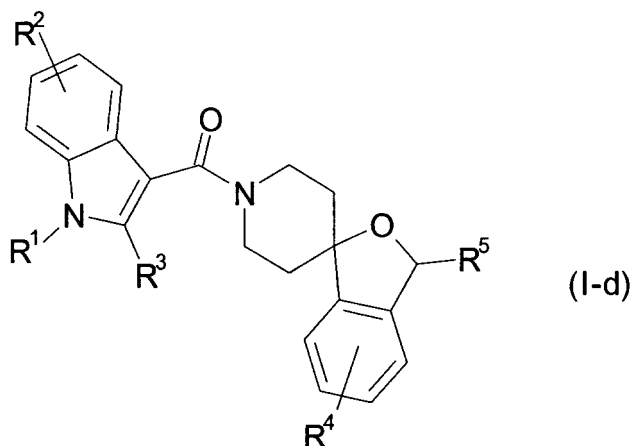
ES 2 317 558 T3

- 1'-({6-cloro-1-[(5-ciclopropil-2-metil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 5 1'-({6-cloro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 1'-({6-cloro-1-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 10 1'-({6-cloro-1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 1'-({6-cloro-1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 15 1'-({6-cloro-1-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 20 1'-({6-cloro-1-[(3-fluoroxetan-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 1'-({6-cloro-1-[(3-fluoroxetan-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 25 1'-[(6-cloro-1-{[1-(metoximetil)-ciclopropil]metil}-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- [1-({6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)ciclopropil]acetonitrilo;
- 30 1'-[(6-cloro-1-{[1-(metoximetil)-ciclopropil]metil}-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- [1-({6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)ciclopropil]acetonitrilo;
- 35 1'-({6-cloro-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona, clorhidrato;
- 40 1'-({6-cloro-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 2-({6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo;
- 45 2-({6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo;
- 1'-[{6-cloro-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il}carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona, diclorhidrato;
- 50 1'-[{6-cloro-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il}carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona, clorhidrato;
- 55 2-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetamida;
- 2-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N-metilacetamida;
- 60 1'-[{6-cloro-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletel)-1H-indol-3-il}carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 1'-[{1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il}carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 65 1'-[{1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il}carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- N,N-dietil-2-{3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetamida; y

ES 2 317 558 T3

2-{6-cloro-5-metil-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida.

En una cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-d):



en la que

R^1 es H,

o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,

o es arilo, heteroarilo o sulfonilarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:

OR^i ,

CN,

NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^iR^{ii} ,

heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o R^1 y R^3 junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ;

R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

o es $-(CO)-R^c$, en el que R^c es alquilo C_{1-6} , o $-(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$;

R^4 es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

ES 2 317 558 T3

R⁵ es H o arilo;

B es halógeno, NH₂, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C₁₋₆;

Rⁱ y Rⁱⁱ son H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv} u OH;

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de ejecución de los mismos,

R¹ es H o,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o,

-(CH₂)_m-R^a, en el que R^a es cicloalquilo C₃₋₆, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ y fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆,

-(CH₂)_m-NRⁱRⁱⁱ o,

-(CH₂)_n-(CO)-R^b, en el que R^b es arilo;

R² es H, halógeno o alcoxi C₁₋₆;

R³ es H o,

-(CO)-R^c, en el que R^c es alquilo C₁₋₆ o,

alquilo C₁₋₆;

R⁴ es H o halógeno;

R⁵ es H o arilo;

Rⁱ y Rⁱⁱ son alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los siguientes compuestos son ejemplos acordes con la invención:

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3-fenil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-bencil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-{[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-{[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

ES 2 317 558 T3

1'-{[2-metil-1-({5-metil-2-[3-(trifluormetil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}metil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-({[2-(2-fluorfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-({[2-(4-isopropilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-({[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(2-metil-1-({5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)-1H-indol-3-il)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[2-metil-1-({5-metil-2-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}metil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[2-metil-1-({5-metil-2-[2-(trifluormetil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}metil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(5-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-(1H-indol-3-ilcarbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]propanonitrilo;

3-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]propanonitrilo;

4-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]butanonitrilo;

1'-({6-cloro-1-[(3,5-difluorfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(bifenil-3-ilcarbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-bifenil-2-il-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-bifenil-2-il-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-({6-cloro-1-[(1,4-dibencilpiperazin-2-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

10-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo; y

1'-({1-[3,5-bis(trifluormetil)bencil]-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina].

Los siguientes compuestos son ejemplos preferidos, acordes con la invención:

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(3-fluorbencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-({2-metil-1-[2-(trifluormetoxi)bencil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

ES 2 317 558 T3

1'-{[1-(3,5-dimetilbencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

4-{[2-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil}benzoato de metilo;

4-{[2-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil}benzonitrilo;

1'-{[1-(3,5-difluorbencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(2-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(2-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(4-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-{[2-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[1-bencil-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

N,N-dimetil-2-[3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etanamina;

2-metil-1-[3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-2-il]butan-1-ona;

[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acetnitrilo;

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbenzoi)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(2-fluorbenzoi)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbenzoi)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(2,3-difluorbenzoi)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(2-oxo-2-piperidin-1-ilet)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetilacetamida;

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dietilacetamida;

1'-{[6-cloro-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acetato de tert-butilo;

1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorfenil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorfenil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-(2-fluorfenil)etanona;

1'-[(6-cloro-1-piridin-2-il-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-piridin-2-iletanona;

1'-{[6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

ES 2 317 558 T3

- 1'-{[6-cloro-1-(pirazin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-{[6-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 5 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetiletanamina;
- 1'-{[6-cloro-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-{[1-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-6-cloro-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 10 1'-{[6-cloro-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-{[6-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 15 4-{1-[1-[(2-ciclopropil-4-metilciclopenta-1,4-dien-1-il)metil]-6-metil-1H-inden-3-il]vinil}-2',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-indeno];
- 1'-{[6-cloro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 20 1'-{[6-cloro-1-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-{[6-cloro-1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 25 1'-{[6-cloro-1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-{[6-cloro-1-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 30 1'-{[6-cloro-1-[(3-fluoroxetan-3-il)metil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-[6-cloro-1-{1-(metoximetil)-ciclopropil}metil]-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 35 (1-{[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil}ciclopropil)acetoni-trilo;
- 1'-{[6-cloro-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 40 2-{[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil}morfolina-4-carboxilato de tert-butilo;
- 1'-{[6-cloro-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina], clorhidrato;
- 50 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]acetamida;
- 2-[6-cloro-5-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetilacetamida;
- 55 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acetamida;
- 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-[2-(metilamino)etil]acetamida;
- 60 N-(2-aminoetil)-2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acetamida;
- 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etanamina;
- 65 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-metiletanamina;
- 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-metilacetamida;

ES 2 317 558 T3

1'-{[6-cloro-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etanol;

1'-{[6-cloro-1-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-[(3S)-piperidin-3-ilmetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-hidroxietanamina;

1'-{[6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-[(1-metilpirrolidin-3-il)metil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]metil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-(1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-ilcarbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina], clorhidrato;

1'-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

N-[2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etil]acetamida;

N-[2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etil]metanosulfonamida;

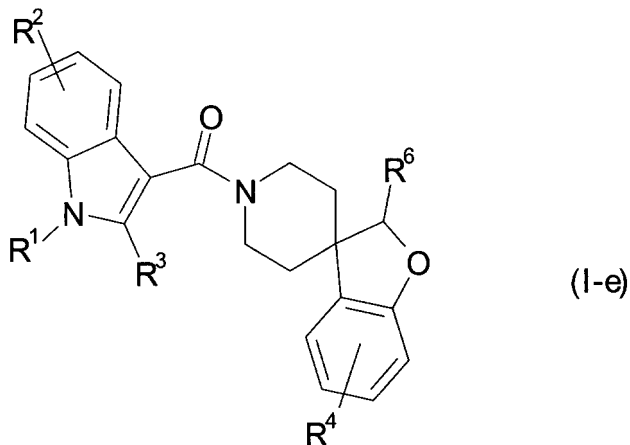
N-[2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etil]-N-metilacetamida;

N-[2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etil]-N-metilmetanosulfonamida;

1'-[(6-cloro-1-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]; y

1'-[(6-cloro-1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina].

En una cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-e):



en la que

R^1 es H,

5 o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,

o es sulfonilarilo,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en la que R^a es:

10 OR^i ,

CN,

15 NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

20 o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^iR^{ii} ,

25 heterocicloalquilo del 5 ó 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} ;

30 R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

35 o es $-(CO)-R^c$, en el que R^c es:

alquilo C_{1-6} ,

$-(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$,

40 R^4 es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R^6 es H;

45 B es halógeno, CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CR^{iii}R^{iv})_n$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C_{1-6} ;

50 R^i y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-NR^{iii}R^{iv}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} u OH;

R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;

55 m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60

Además, en cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-e), en la que:

65 R^1 es H o,

$-(CH_2)_m-R^a$ en el que R^a es heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones o,

$-(CH_2)_m-NR^iR^{ii}$ o,

$-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es heterocicloalquilo del 5 ó 6 eslabones;

5 R^2 es uno o varios de H o halógeno;

R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ;

10 R^4 es uno o varios de H o halógeno;

R^6 es H;

15 R^i y R^{ii} son alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

20 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los siguientes compuestos son ejemplos acordes con la invención:

25 $1'-[(6\text{-cloro-}1H\text{-indol-}3\text{-il})\text{carbonil}]$ espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina];

$1'-[(1\text{-bencil-}2\text{-metil-}1H\text{-indol-}3\text{-il})\text{carbonil}]$ espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina];

30 $1'-(1H\text{-indol-}3\text{-ilcarbonil})$ espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina];

$1'-[(6\text{-cloro-}5\text{-fluor-}1H\text{-indol-}3\text{-il})\text{carbonil}]$ espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina];

2-[6-cloro-3-(1'H-espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetiletanamina;

35 $1'-\{[6\text{-cloro-}1-(2\text{-pirrolidin-}1\text{-ilet})\text{-}1H\text{-indol-}3\text{-il}]\text{carbonil}\}$ espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina];

3-[6-cloro-3-(1'H-espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetilpropan-1-amina;

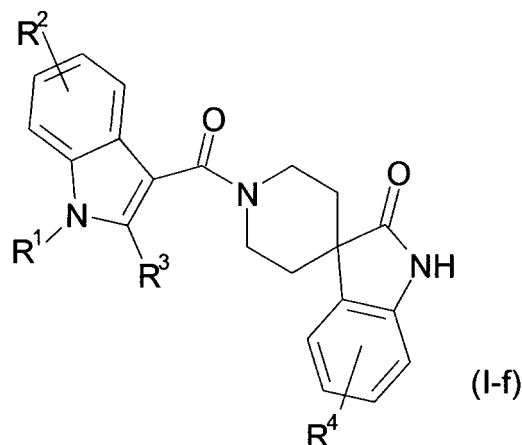
40 $1'-\{[6\text{-cloro-}1-(2\text{-morfolin-}4\text{-ilet})\text{-}1H\text{-indol-}3\text{-il}]\text{carbonil}\}$ espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina];

2-[6-cloro-3-(1'H-espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dietiletanamina;

45 $1'-\{[6\text{-cloro-}1-[2-(1H\text{-pirrol-}1\text{-il})\text{etil}]\text{-}1H\text{-indol-}3\text{-il}]\text{carbonil}\}$ espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]; y

$1'-\{[6\text{-cloro-}1-(2\text{-oxo-}2\text{-piperidin-}1\text{-ilet})\text{-}1H\text{-indol-}3\text{-il}]\text{carbonil}\}$ espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina].

50 En una cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-f):



en la que

R^1 es H,

5 o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,

o es sulfonilarilo,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:

10 OR^i ,

CN,

15 NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo del 3 a 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

20 o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^iR^{ii} ,

25 heterocicloalquilo de 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} ;

30 R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

35 o es $-(CO)-R^c$, en el que R^c es:

alquilo C_{1-6} ,

$-(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$,

40 R^4 es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

45 B es halógeno, CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CR^{iii}R^{iv})_n$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C_{1-6} ;

50 R^i y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-NR^{iii}R^{iv}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} u OH;

R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

55 n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 Además, en cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-f), en la que

R^1 es H;

65 R^2 es uno o varios de H o halógeno;

R^3 es H;

R^4 es uno o varios de H o halógeno;

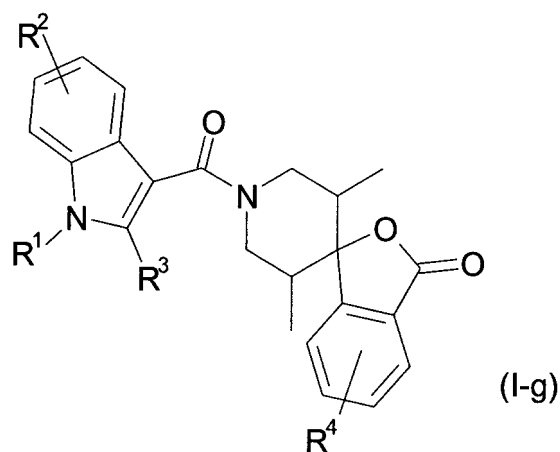
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los siguientes compuestos son ejemplos acordes con la invención:

5-bromo-1'-(1H-indol-3-ilcarbonyl)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona; y

5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona.

En una cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-g):



en la que

R^1 es H,

o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,

o es sulfonilarilo,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en la que R^a es:

OR^i ,

CN,

NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo del 3 a 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^iR^{ii} ,

heterocicloalquilo del 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

o es $-(CO)-R^c$, en el que R^c es:

alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,

5 R⁴ es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por OH, o dos R⁴ pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

10 B es halógeno, CN, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C₁₋₆;

15 Rⁱ y Rⁱⁱ son H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ u OH;

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

20 n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Además, en cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-g), en la que

R¹ es H o,

30 -(CH₂)_m-R^a, en el que R^a es arilo;

R² es uno o varios de H o halógeno;

R³ es H,

35 o es alquilo C₁₋₆;

R⁴ es H;

40 R⁶ es H;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Los siguientes compuestos son ejemplos acordes con la invención:

(SS,RR)-1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

50 (RS,SR)-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

(RS,SR)-1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona; y

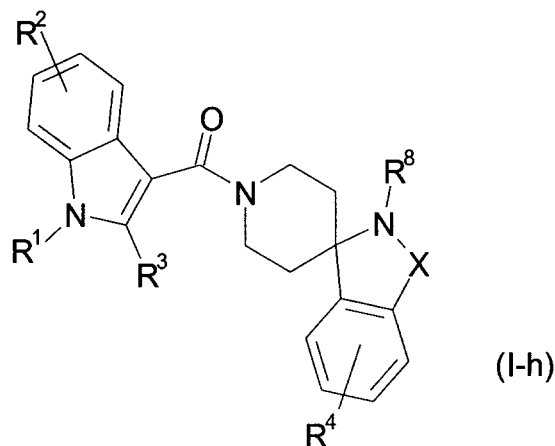
55 (1R,3'R,5'S)-1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona.

60

65

ES 2 317 558 T3

En una cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-h):



en la que

R^1 es H,

o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,

o es sulfonilarilo,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en la que R^a es:

OR^i ,

CN,

NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^iR^{ii} ,

heterocicloalquilo de 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

o es $-(CO)-R^c$, en el que R^c es:

alquilo C_{1-6} ,

$-(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$,

R^4 es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R^8 es H o alquilo C_{1-6} ;

X es CH_2 o $C=O$;

ES 2 317 558 T3

B es halógeno, CN, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

5 halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C₁₋₆;

Rⁱ y Rⁱⁱ son H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ u OH;

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son H o alquilo C₁₋₆;

10 m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

15 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, en cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula (I-h), en la que

20 R¹ es H,

o es -(CH₂)_n-(CO)-R^b, en el que R^b es NRⁱRⁱⁱ;

25 R² es uno o varios de H o halógeno;

R³ es H;

R⁴ es H;

30 R⁸ es H o alquilo C₁₋₆;

X es CH₂ o C=O;

35 Rⁱ y Rⁱⁱ son H o alquilo C₁₋₆;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Los siguientes compuestos son ejemplos acordes con la invención:

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[isoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona;

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-2-metil-2,3-dihidroespiro[isoindol-1,4'-piperidina];

45 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-2,3-dihidroespiro[isoindol-1,4'-piperidina]; y

2-{6-cloro-3-[(3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[isoindol-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N-metilacetamida.

50

La invención abarca además a los compuestos de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h) para el uso en la prevención o el tratamiento de dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrítico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión.

55

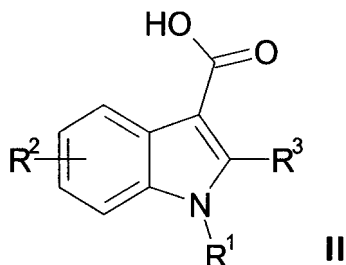
La invención abarca también una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h), dicha composición farmacéutica es útil contra la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrítico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión.

60

La invención se refiere además al uso de un compuesto de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h) para la fabricación de un medicamento que es útil contra la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrítico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión.

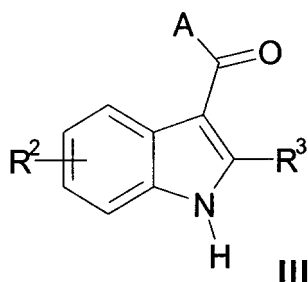
65

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



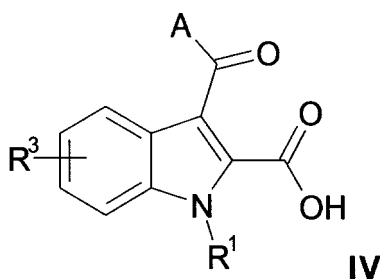
con un compuesto de la fórmula A-H con el fin de obtener el compuesto de la fórmula (I), en la que A, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (III):



con un compuesto electrófilo de la fórmula R¹-Y con el fin de obtener el compuesto de la fórmula (I), en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente e Y es halógeno, con preferencia Br o Cl.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (IV):

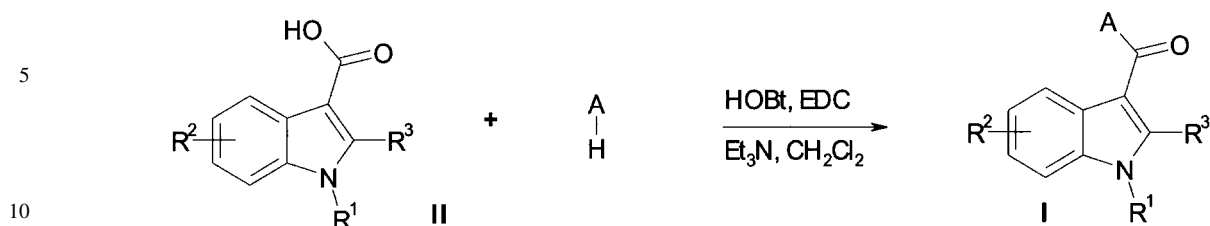


con una amina de la fórmula HNRⁱRⁱⁱ con el fin de obtener el compuesto de la fórmula (I), en la que R¹, R², R³, Rⁱ y Rⁱⁱ tienen los significados definidos anteriormente.

La obtención de los compuestos de la invención de las fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h) se describe con mayor detalle en los siguientes esquemas generales A, B y C, en los que R¹, R², R³ y A tienen los significados definidos anteriormente:

ES 2 317 558 T3

Esquema general A

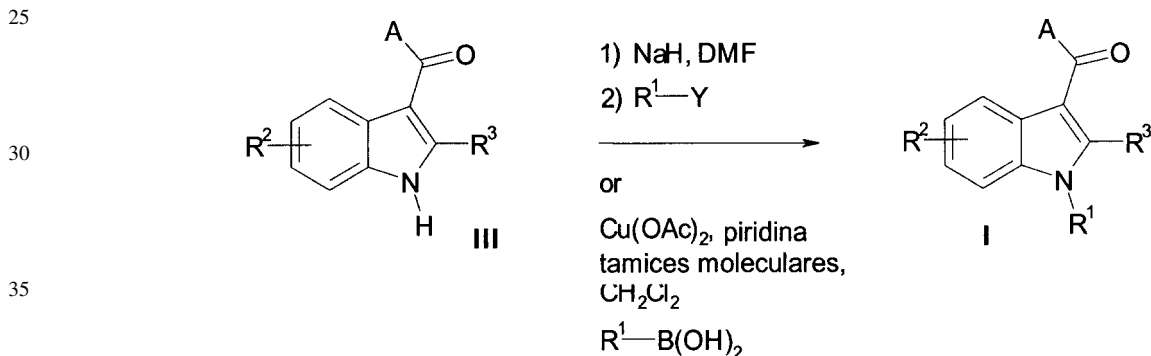


Esquema general A

15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse mediante la adición de amida entre el ácido indol-3-carboxílico (II) y una espiropiperidina (A-H). Los ácidos indol-3-carboxílicos (II) son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente aplicando el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 34, 140, 1991. Como alternativa pueden obtenerse aplicando el esquema general D que se describe a continuación. Los derivados espiropiperidina A-H son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse empleando como materiales de partida productos disponibles en el mercado y aplicando métodos convencionales. Las espiropiperidinas A-H del grupo (h) pueden obtenerse del modo descrito en el esquema general E. A continuación se ilustra el esquema general A con un esquema

20 general y el procedimiento I al que se refieren los ejemplos de 1 a 24, 34, 39-43, 66-70, 77-80 y 123-126.

Esquema general B



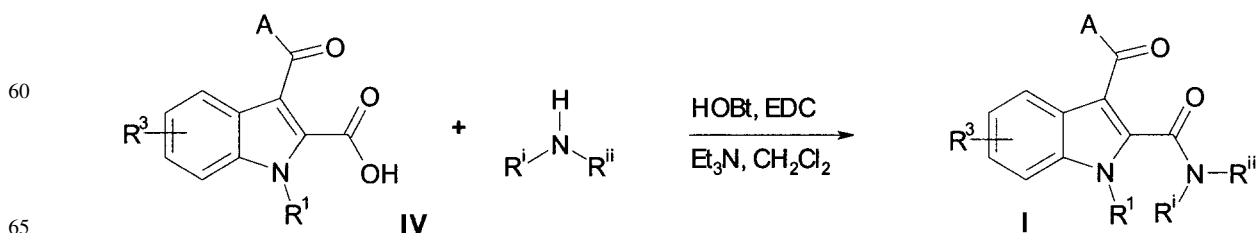
Esquema general B

40 Los compuestos de la fórmula (I), cuyo R¹ es diferente de H, pueden obtenerse por N-desprotonación de un derivado indol (III) (un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es H) y posterior tratamiento con un reactivo electrófilo R¹-Y (en el que Y es un grupo saliente) que es un producto comercial, o un compuesto que puede obtenerse fácilmente con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica, utilizando productos comerciales como materiales de partida de la síntesis. Como alternativa, los compuestos (I) pueden obtenerse por adición de un derivado indol (III) sobre un

45 ácido borónico R¹-B(OH)₂ empleando un catalizador de metal de transición, por ejemplo el Cu(OAc)₂ en presencia de piridina, tamices moleculares y aire en diclorometano. Los derivados (III) se obtienen aplicando el método general descrito en el esquema general A. El esquema general B se ilustra a continuación con los esquemas y procedimientos generales II y III a los que se refieren los ejemplos de 46 a 65, de 81 a 87, 93-103, 133-136, 142-144, 150-154, 161-168, 170, 172-175, 180, 182, 183, 188-193, 195-197, 201-203, 220, 224, 228-247, 253-260, 263, 266, y 267, así como los esquemas y procedimientos generales V (véanse los ejemplos 104-115, 117, 204-212), VI (véanse los ejemplos 155-157, 222, 223, 225, 226), VII (véanse los ejemplos 88-92, 128-132, 137-141, 145-149, 158, 214-218, 221) y VIII.

50

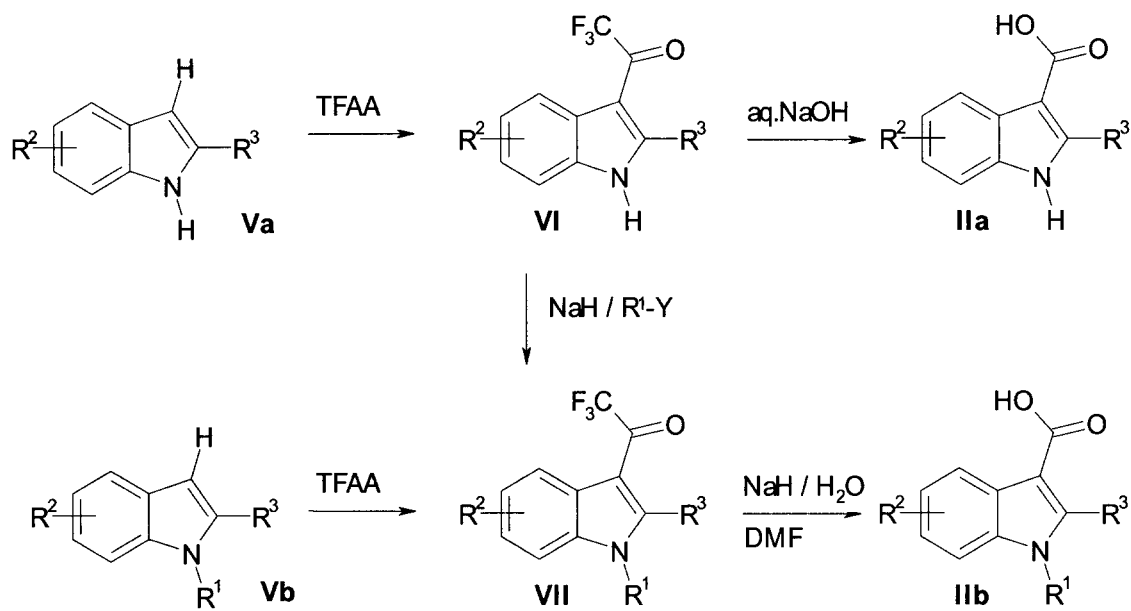
Esquema general C



Esquema general C

Los compuestos de la fórmula (I), en la que R^3 es una amida ($-\text{CONR}^i\text{R}^{ii}$), pueden obtenerse por la adición de amida entre un ácido indol-2-carboxílico (IV) y una amina $\text{NHR}^i\text{R}^{ii}$. Los derivados ácido indol-2-carboxílico (IV) se obtienen fácilmente empleando productos comerciales como materiales de partida y aplicando métodos convencionales para la síntesis. El esquema general C es se ilustra a continuación con el esquema general y el procedimiento IV al que se refieren los ejemplos de 24 a 33.

Esquema general D

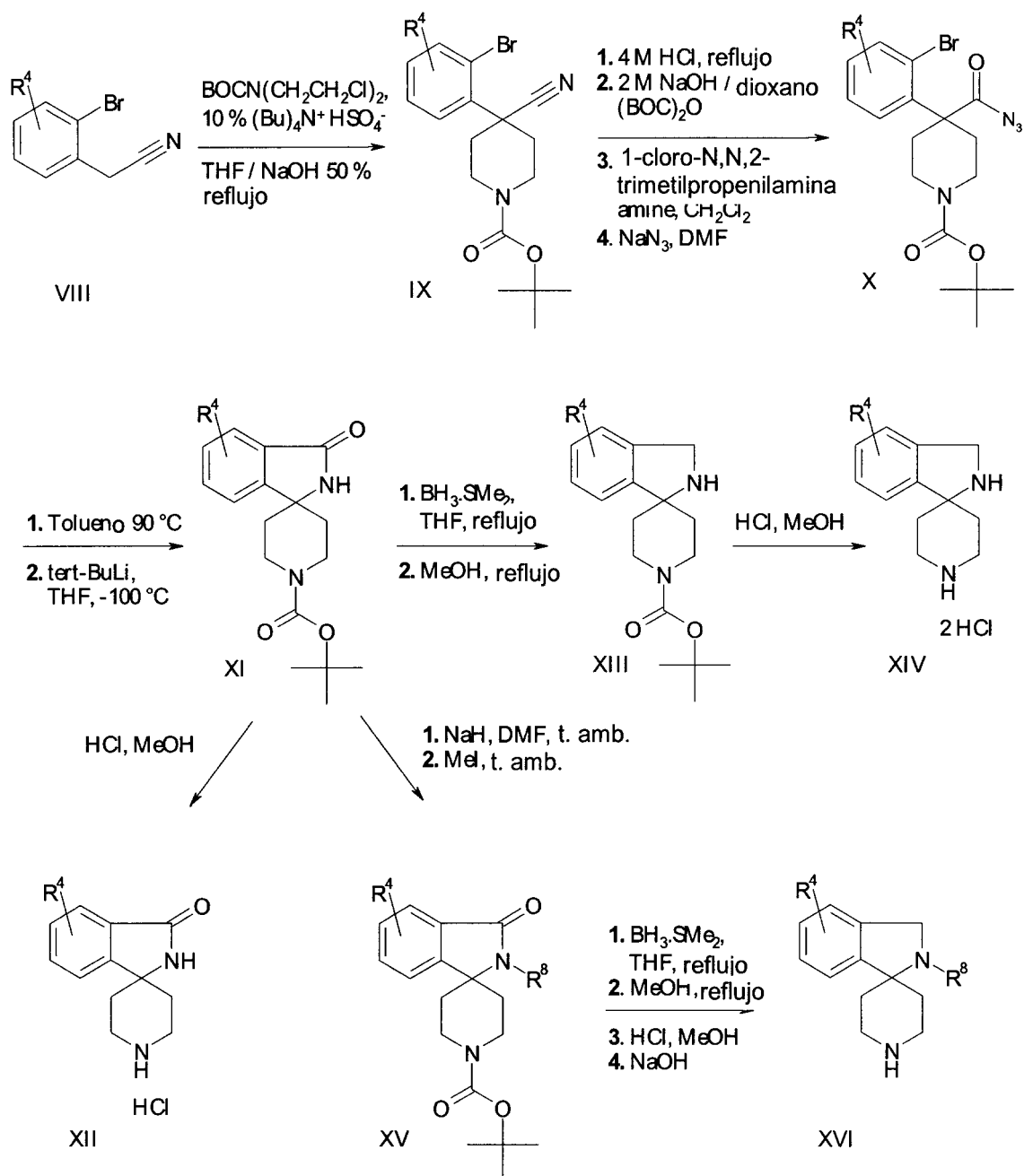


Esquema general D

El tratamiento de un derivado indol (Va) con anhídrido trifluoroacético en DMF permite obtener el producto intermedio (VI) que puede hidrolizarse con una solución acuosa de hidróxido sódico para obtener el derivado de ácido indol-3-carboxílico (IIa). Como alternativa se puede hacer reaccionar el compuesto (VI) con un reactivo electrófilo $\text{R}^1\text{-Y}$, obteniéndose (VII), que después se convierte en el correspondiente derivado ácido carboxílico (IIb) con $\text{NaH}/\text{H}_2\text{O}$ en DMF (véase J. Org. Chem. 10, 2862, 1993). Como alternativa puede obtenerse el compuesto intermedio (VII) por tratamiento de un derivado indol (Vb) con anhídrido trifluoroacético en DMF, diclorometano o 1,2-dicloroetano. Puede ser ventajosa la adición de una base apropiada.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema general E



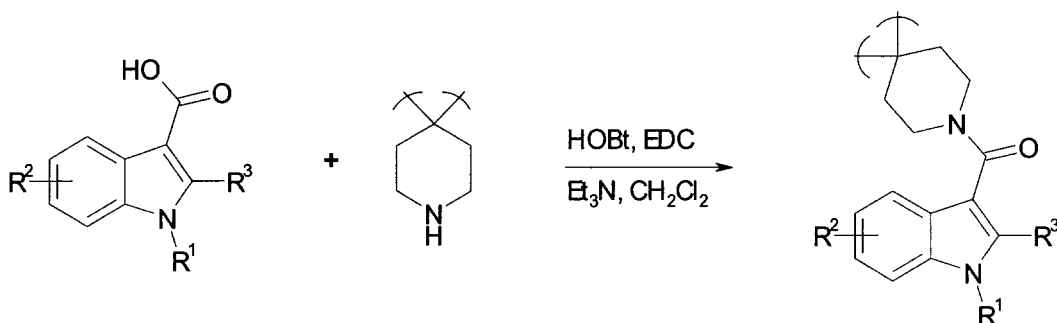
Esquema general E

Por ciclación de un derivado de bromofenilacetnitrilo (VIII) se obtiene un derivado de 4-bromoaril-2-cianopiperidina (IX). El grupo ciano se transforma en un grupo azidocarbonilo aplicando técnicas estándar de transformación de grupos funcionales, obteniéndose un compuesto de la fórmula (X). Después de calentar en tolueno la azida (X), esta sufre un reordenamiento de Curtius. El compuesto intermedio isocianato en bruto se bloquea en forma de lactama de la fórmula (XI) después de un intercambio con bromo-litio, empleando para ello el tert-butil-litio a -100°C . Por desprotección de N se obtiene la espiropiperidina (XII). Como alternativa puede N-alquilarse la lactama (XI), obteniéndose la lactama (XV). Las dos lactamas (XI) y (XV) se reducen aplicando condiciones estándar, obteniéndose las espiropiperidinas (XIV) y (XVI) después de la desprotección de N, respectivamente.

Los siguientes procedimientos generales de I a VIII se presentan a título de ejemplo de obtención de compuestos de la invención con arreglo a los esquemas generales de A a C.

El siguiente procedimiento general I es un ejemplo de obtención de compuestos de la invención con arreglo al esquema general A.

Procedimiento general I

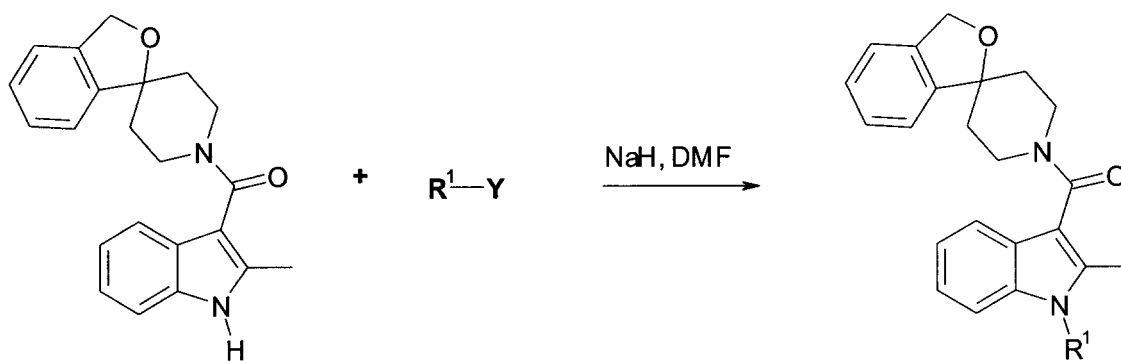


Procedimiento general I-adición de amida

A una solución agitada de un derivado ácido indol-3-carboxílico (1 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 se le añaden (1,3 mmoles) de EDC, (1,3 mmoles) de HOBT, (1,3 mmoles) de Et_3N y (1 mmol) del derivado amina. Se agita la mezcla durante una noche a temp. amb. y luego se vierte sobre agua y se extrae con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se obtiene el compuesto epigrafiado por cromatografía flash o por HPLC preparativa.

Los siguientes procedimientos generales II y III son ejemplos de obtención de compuestos de la invención según el esquema general B:

Procedimiento general II

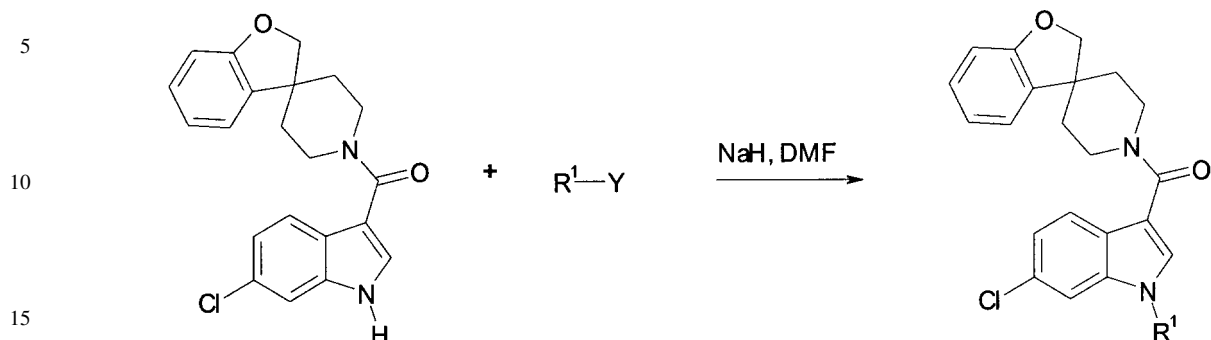


Procedimiento general II

A una solución agitada de 30 mg (0,09 mmoles) de 1'-[(2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 43) en 3 ml de DMF se le añaden 4 mg (0,10 mmoles) de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y después se le añade el reactivo electrófilo $\text{R}^1\text{-Y}$ (0,15 mmoles). Se agita la mezcla durante 18 horas más y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtienen los derivados correspondientes.

ES 2 317 558 T3

Procedimiento general III

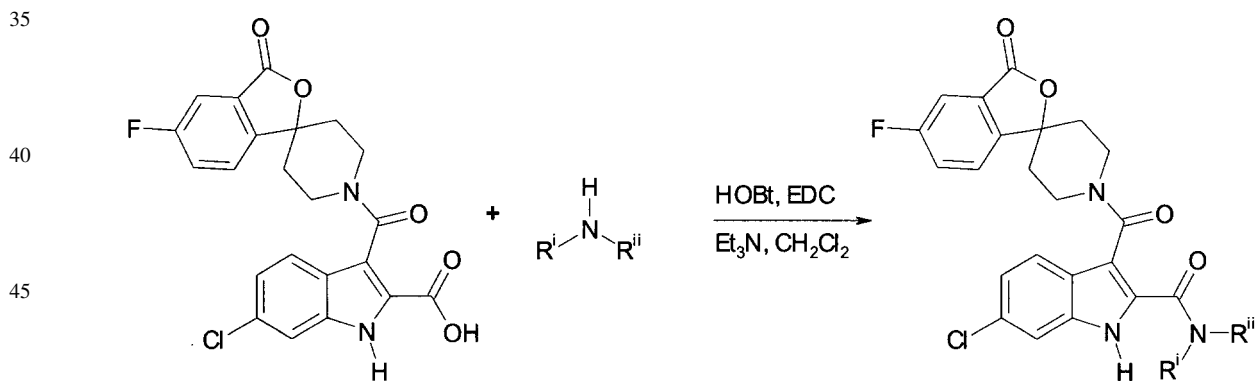


Procedimiento general III

20 A una solución agitada de 20 mg (0,054 mmoles) de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 77) en 3 ml de DMF se le añaden 8,8 mg (0,11 mmoles) NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y después se le añade el reactivo electrófilo R¹-Y (0,08 mmoles). Se agita la mezcla a 60°C durante 18 horas más y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtienen los derivados correspondientes.

25 El siguiente procedimiento general IV es un ejemplo de obtención de compuestos de la invención según el esquema general C:

Procedimiento general IV



Procedimiento general IV

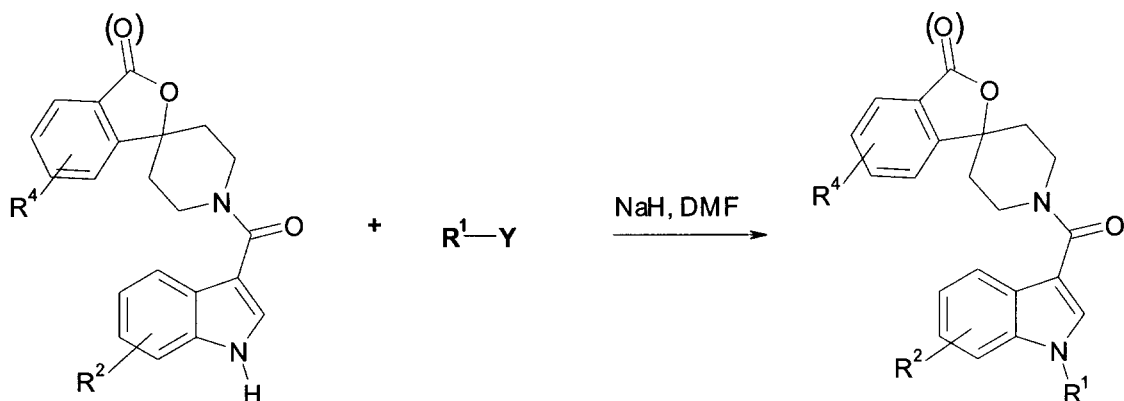
55 A una solución agitada del ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonyl]-1H-indol-2-carboxílico (1 mmol) (cuya obtención se describe en el ejemplo 24d) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añaden (1,3 mmoles) de EDC, (1,3 mmoles) de HOBT, (1,3 mmoles) de Et₃N y (1 mmol) del derivado amina (en el que R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente). Se agita la mezcla durante una noche a temp. amb. y luego se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se obtiene el compuesto epigrafiado por cromatografía flash o por HPLC preparativa.

60 Los siguientes procedimientos generales de V a VIII son ejemplos de la obtención de los compuestos de la invención con arreglo al esquema general B:

65

ES 2 317 558 T3

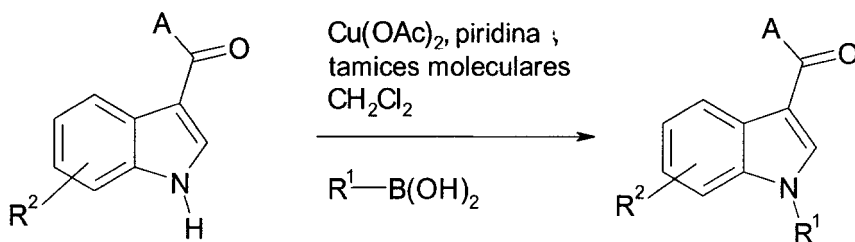
Procedimiento general V



Procedimiento general V

A una solución agitada de un derivado indol (III) (0,079 mmoles) en 2 ml de DMF se le añade NaH (0,10 mmoles, al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. y luego se le añade el reactivo electrófilo R^1-Y (0,15 mmoles). Se agita la mezcla durante 18 horas más y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtienen los derivados correspondientes.

Procedimiento general VI



Procedimiento general VI-Adición de arilo

A una solución del indol en diclorometano se le añade $Cu(OAc)_2$ anhidro (2 eq.), el ácido borónico (3 eq.) y piridina (4 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h en presencia de tamices moleculares de 0,4 nm en atmósfera abierta al aire. Por filtración a través de Decalite, lavado con diclorometano y concentración se obtiene el producto en bruto, que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose el producto deseado.

Procedimiento general VII y VIII



ES 2 317 558 T3

Procedimiento general VII-Acilación

Se trata una solución del indol en DMF seca con hidruro sódico (1,05 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 15 min, después se trata con un cloruro de ácido (1,1 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el producto deseado.

Procedimiento general VIII-Sulfonilación

Se trata una solución del indol en DMF seca con hidruro sódico (1,05 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 15 min, después se trata con un cloruro de sulfonilo (1,1 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el producto deseado.

Resultados-Actividad de V1a

15 Materiales & método

Se clona el receptor V1a humano mediante RT-PCR a partir de RNA total de hígado humano. Se subclona la secuencia codificadora en un vector de expresión después de una secuenciación para confirmar la identidad de la secuencia amplificada. Se realizan estudios de fijación para demostrar la afinidad de los compuestos de la presente invención con el receptor V1a humano. Se preparan membranas celulares de células HEK293 transfectadas transitoriamente con el vector de expresión y se cultivan en fermentadores de 20 litros con arreglo al método siguiente.

Se suspenden de nuevo 50 g de células en 30 ml de un tampón de lisis recién preparado y enfriado con hielo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 10 mM MgCl₂, ajustado a pH = 7,4 + cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics)). Se homogeneiza en el Polytron durante 1 min y se trata con ultrasonidos sobre hielo durante 2 x 2 minutos con una intensidad del 80% (aparato de ultrasonidos de tipo Vibracell). Se centrifuga la mezcla resultante a 500 rpm y 4°C durante 20 min, se rechaza el culote y se centrifuga el líquido sobrenadante a 4°C y 43.000 rpm durante 1 hora (19.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote en 12,5 ml de tampón de lisis + 12,5 ml de sucrosa del 20% y se homogeneiza en un Polytron durante 1-2 min. Se determina la concentración de proteína por el método de Bradford y se guardan partes alícuotas a -80°C hasta el momento del uso. Para los estudios de fijación se mezclan 60 mg esferillas SPA de silicato de ytrio (Amersham) con una parte alícuota de membrana en el tampón de fijación (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 10 mM MgCl₂) durante 15 minutos con agitación. Se añaden a cada hoyo de una placa de 96 hoyos 50 µl de la mezcla de esferillas/membrana, después se añaden 50 µl de vasopresina-H3 4 nM (American Radiolabeled Chemicals). Para medir la fijación total se añaden 100 µl de tampón de fijación a los hoyos en cuestión, para la fijación no específica se añaden 100 µl de vasopresina 8,4 mM fría y para el compuesto a ensayar 100 µl de una serie de diluciones de cada compuesto en DMSO del 2%. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 h, se centrifuga a 1000 rpm durante 1 min y se hace el recuento en un aparato Packard Top-Count. Se restan las cuentas de fijación no específica de cada hoyo y se normalizan los datos a la fijación específica máxima, que se establece en el 100%. Para calcular los valores de la IC₅₀ se ajusta la curva empleando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula el valor K_i con la ecuación de Cheng-Prussoff.

Ejemplo	K _i (nM)		Ejemplo	K _i (nM)		Ejemplo	K _i (nM)
1	6,8		113	1,1		207	1,1
2	16,2		114	1,3		208	2,6
3	10,1		115	10,4		209	1,0
5	8,2		116	1,7		210	1,0
6	19,7		117	1,2		211	0,8
8	27,2		119	24,0		212	1,2
9	9,7		120	2,7		213	3,3
10	12,7		122	5,2		214	5,1
11	11,2		126	3,0		215	8,6
12	3,4		127	3,0		216	3,5

ES 2 317 558 T3

	13	9,5		130	11,1		217	5,8
5	14	11,2		133	0,9		218	25,1
	15	14,8		134	1,0		219	1,2
10	16	4,4		135	1,8		220	1,0
	19	6,8		136	3,0		222	4,0
15	20	15,8		142	0,6		223	2,5
	23	11,0		143	1,0		224	1,3
20	24	33,1		144	2,0		227	3,8
	25	20,4		150	3,8		228	1,5
25	26	39,4		151	4,8		229	1,6
	29	10,1		152	4,4		230	1,7
30	30	5,8		153	1,0		231	1,6
	31	12,2		154	1,3		232	5,0
35	32	27,5		155	5,0		234	1,8
	33	10,8		157	39,8		235	1,4
40	34	2,1		158	38,7		236	1,7
	35	2,5		159	7,6		237	4,0
45	37	6,3		160	5,0		238	1,9
	39	1,8		161	2,2		239	2,3
50	40	2,9		162	65,3		240	2,0
	43	11,0		163	15,3		241	1,5
55	44	11,0		164	2,9		242	2,2
	45	9,5		165	4,3		243	1,4
60	46	0,8		166	2,4		244	2,6
	47	0,5		167	3,0		245	1,7
65	48	2,6		168	2,4		246	1,9
	49	2,4		169	1,5		247	2,3
	50	10,6		170	2,2		248	1,5

ES 2 317 558 T3

5	51	5,9		171	2,7		249	2,4
	52	2,1		172	3,0		250	4,1
	53	1,7		173	2,3		251	2,1
10	54	2,5		174	2,6		252	2,3
	55	7,9		175	2,5		253	7,7
	58	12,3		176	14,8		254	1,9
15	68	6,9		177	6,9		255	1,4
	69	4,3		179	3,1		256	2,4
	71	5,6		180	1,5		257	3,1
20	72	2,9		182	4,0		258	3,7
	76	1,7		183	5,2		259	2,6
	77	15,8		184	3,4		260	2,8
25	80	7,4		185	2,2		261	1,7
	81	5,0		186	2,9		262	4,3
	82	12,9		187	3,6		263	1,7
30	84	3,6		188	1,6		264	1,8
	85	10,2		189	1,7		265	1,4
	86	13,2		190	2,6		266	2,7
35	87	3,5		191	2,8		267	1,4
	93	13,8		192	2,4		268	0,07
	94	4,1		193	2,1		269	1,0
40	99	5,7		194	15,1		270	1,3
	100	3,4		195	2,1		271	1,5
	101	27,9		196	1,4		272	1,3
45	102	25,1		197	3,0		273	1,1
	104	1,3		198	3,3		274	25,1
	105	2,3		199	3,3		275	15,7
50	106	0,4		200	5,8		276	12,0

	107	1, 3		201	4, 6		277	5, 2
5	108	6, 2		202	4, 3		280	67, 6
	109	1, 1		203	11, 7		281	19, 1
10	110	0, 8		204	1, 1		283	63, 1
	111	2, 4		205	1, 0		284	138, 0
15	112	2, 0		206	0, 5			

Los compuestos de la fórmula (I) así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como excipientes pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles similíquidos y líquidos, etc.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, para el caso de la administración puede ser apropiada una dosis diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de general formula (I) por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero no la limitan. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

ES 2 317 558 T3

Ejemplo A

Por el método habitual pueden fabricarse tabletas de la siguiente composición:

5		<u>mg/tableta</u>
	sustancia activa	5
10	lactosa	45
	almidón de maíz	15
15	celulosa microcristalina	34
	estearato magnésico	1
20	peso total	100

Ejemplo B

25 Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

		<u>mg/cápsula</u>
30	sustancia activa	10
	lactosa	155
35	almidón de maíz	30
	talco	5
40	peso envasado en la cápsula	200

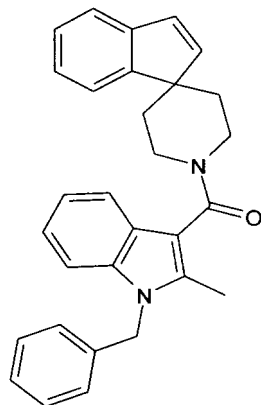
45 En primer lugar se mezclan en una mezcladora la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y después en una máquina triturado. Se devuelve la mezcla a la mezcladora, se le añade talco y se mezcla a fondo. Con una máquina se envasa la mezcla en cápsula de gelatina dura.

Ejemplo C

50 Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

		<u>mg/sup.</u>
55	sustancia activa	15
	masa de supositorio	1285
60	total	1300

65 En un reactor de vidrio o de acero se funde la masa de supositorio, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade la sustancia activa finamente pulverizada y se agita hasta que se haya dispersado por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio del tamaño apropiado y se deja enfriar; después se extraen los supositorios de los moldes y se envasan en papel encerado o en láminas de aluminio.

Ejemplos*Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-a)*5 **Ejemplo 1***1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indeno-1,4'-piperidina]*

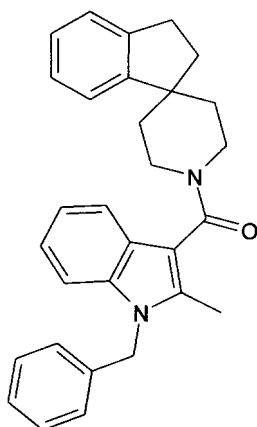
Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: espiro[indeno-1,4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Med. Chem. 35, 2033, 1992,
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (cuya obtención se describe a continuación),

EM/ES m/e (%): 433,5 (M+H+).

Ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

A una solución agitada de 0,50 g (3,10 mmoles) del ácido 2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en J. Heterocyclic Chem. 14, 1123, 1977) en 5 ml de DMF se le añaden 0,27 g (6,75 mmoles) de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y después se le añaden 0,39 ml (3,28 mmoles) de bromuro de bencilo. Se agita la mezcla durante una hora más y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cristalización en Et₂O se obtiene el ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico.

45 **Ejemplo 2***1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina]*

ES 2 317 558 T3

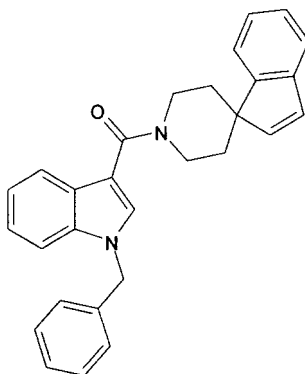
Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Med. Chem. 35, 2033, 1992,
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 435,5 (M+H+).

Ejemplo 3

1'-[(1-bencil-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indeno-1,4'-piperidina]



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: espiro[indeno-1,4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Med. Chem. 35, 2033, 1992,
- ácido: ácido 1-bencil-1H-indol-3-carboxílico (cuya obtención se describe a continuación),

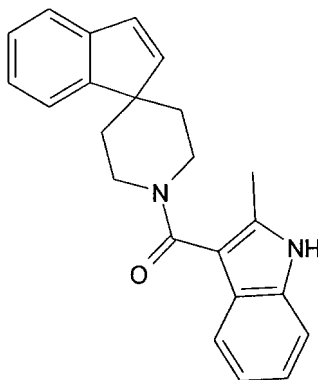
EM/ES m/e (%): 419,4 (M+H+).

Ácido 1-bencil-1H-indol-3-carboxílico

A una solución agitada de 0,50 g (3,10 mmoles) del ácido 1H-indol-3-carboxílico en 5 ml de DMF se le añaden 0,27 g (6,75 mmoles) de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y después se le añaden 0,39 ml (3,28 mmoles) de bromuro de bencilo. Se agita la mezcla durante una hora más y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cristalización en Et₂O se obtienen 0,61 g (78%) del ácido 1-bencil-1H-indol-3-carboxílico en forma de sólido blanco. EM/ES m/e (%): 250 (M-H⁺).

Ejemplo 4

1'-[(2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indeno-1,4'-piperidina]



ES 2 317 558 T3

Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

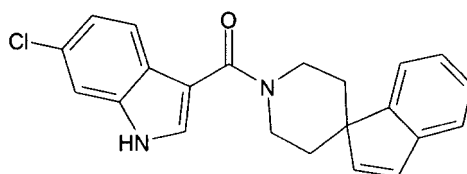
- amina: espiro[indeno-1,4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Med. Chem. 35, 2033, 1992,

- ácido: ácido 2-metil-1H-indol-3-carboxílico obtenido del modo descrito en J. Heterocyclic Chem. 14, 1123, 1977,

EM/ES m/e (%): 343,2. (M+H+).

Ejemplo 5

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indeno-1,4'-piperidina]



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: espiro[indeno-1,4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Med. Chem. 35, 2033, 1992,

- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (cuya obtención se describe a continuación),

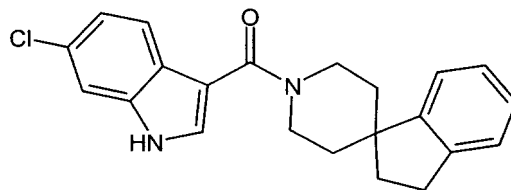
EM/ES m/e (%): 363,4 (M+H+).

Ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico

Aplicando el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 34, 140, 1991, a partir de 7,0 g (0,046 mmoles) de 6-cloro-1H-indol se obtienen 5,80 g (64%) del ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico en forma de sólido ligeramente marrón. EM/ES m/e (%): 194 (M-H⁺).

Ejemplo 6

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina]



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Med. Chem. 35, 2033, 1992,

- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 5),

EM/ES m/e (%): 365,4 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

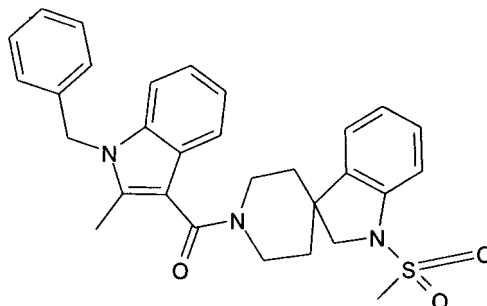
Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-b)

Ejemplo 7

5 *1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-1-(metilsulfonyl)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]*

10

15



20

Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 1-(metilsulfonyl)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina], obtenida del modo descrito en Tetrahedron 53, 10983, 1997,

25

- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 514,6 (M+H+).

30

Ejemplo 8

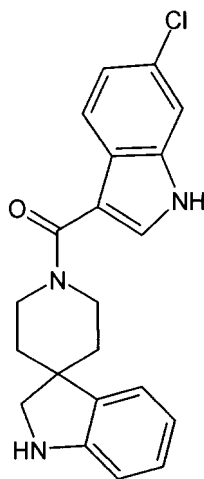
1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]

35

40

45

50



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

55

- amina: 1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina], obtenida del modo descrito en Tetrahedron 60, 4875-4878, 2004,

- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 5),

60

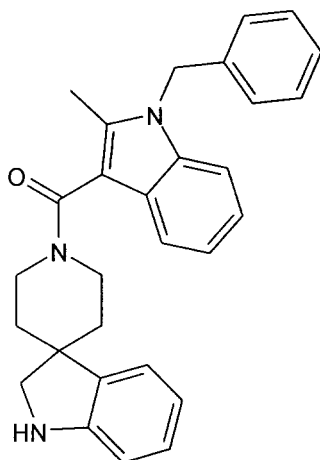
EM/ES m/e (%): 366,4 (M+H+).

65

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 9

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

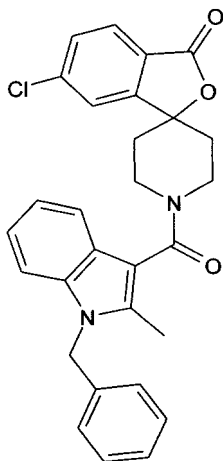
- amina: 1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina], obtenida del modo descrito en Tetrahedron 60, 4875-4878, 2004,
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 436,6 (M+H+).

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-c)

Ejemplo 10

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



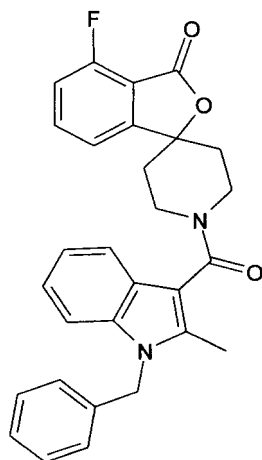
Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en la solicitud de patente europea EP722941,
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 485,5 (M+H+).

Ejemplo 11

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-4-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



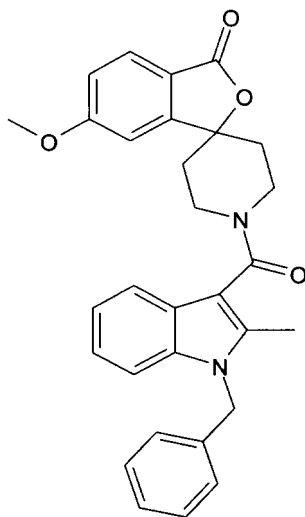
Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 4-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en EP722941,
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 469,5 (M+H+).

Ejemplo 12

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-metoxi-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



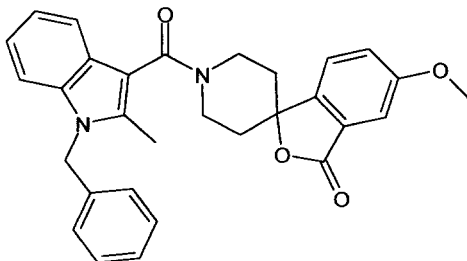
Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 6-metoxi-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en EP722941,
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 481,4 (M+H+).

Ejemplo 13

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-5-metoxi-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



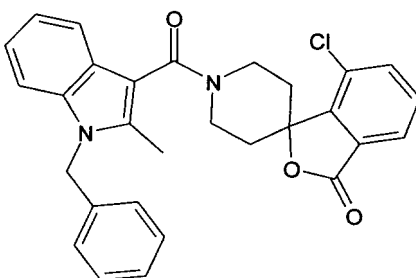
Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 5-metoxi-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en EP722941,
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 481,6 (M+H+).

Ejemplo 14

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-7-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 7-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe a continuación),
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 485,5 (M+H+).

7-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

Aplicando el procedimiento general descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976, a partir del ácido 2-bromo-3-cloro-benzoico (cuya obtención se describe en J. Org. Chem. 203, 68, 2030) y 1-bencil-piperidin-4-ona se obtiene la 7-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona, después de la desbencilación (Pd/C, H₂, MeOH/HCl), en forma de sólido blanco. EM/ES m/e (%): 238,7 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

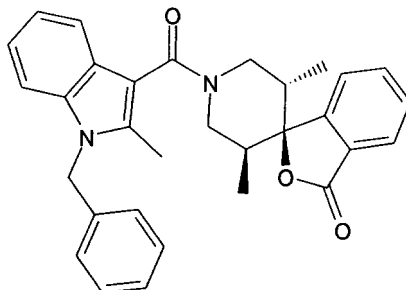
Ejemplo de compuestos de la fórmula (I-g)

Ejemplo 15

5 (SS,RR)-1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

10

15



20

Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: (SS,RR)-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona, obtenida del modo descrito en WO-9929696,

25

- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 479,6 (M+H+).

30

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-c)

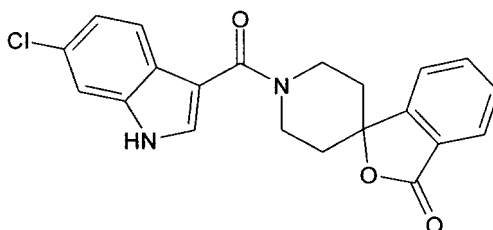
30

Ejemplo 16

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

35

40



45

Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,

50

- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 5),

EM/ES m/e (%): 381,4 (M+H+).

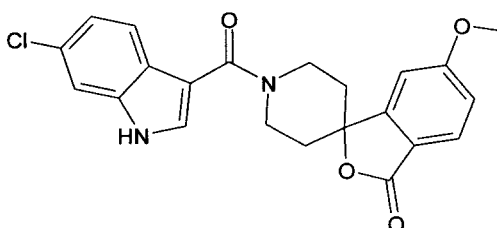
55

Ejemplo 17

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-6-metoxi-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

60

65



ES 2 317 558 T3

Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 6-metoxi-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en EP722941,

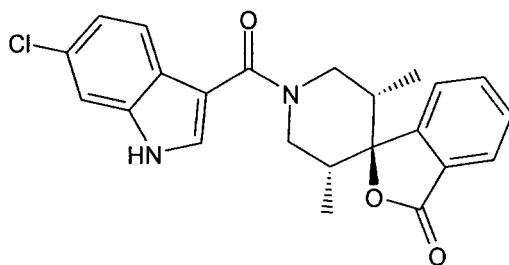
- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 5),

EM/ES m/e (%): 411,4 (M+H+).

Ejemplo de compuestos de la fórmula (I-g)

Ejemplo 18

(RS,SR)-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: (1R,3'R,5'S)-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en WO-9929696;

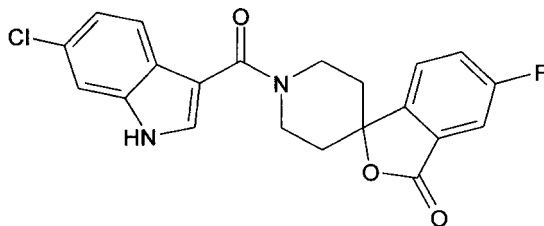
- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 5),

EM/ES m/e (%): 409,4 (M+H+).

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-c)

Ejemplo 19

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

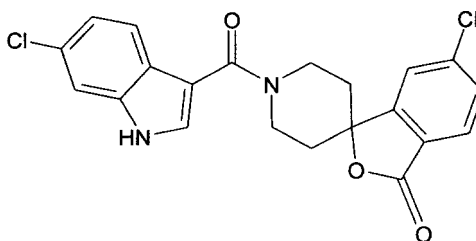
- amina: 5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en WO2001014376,

- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 5),

EM/ES m/e (%): 399,4 (M+H+).

Ejemplo 20

6-cloro-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

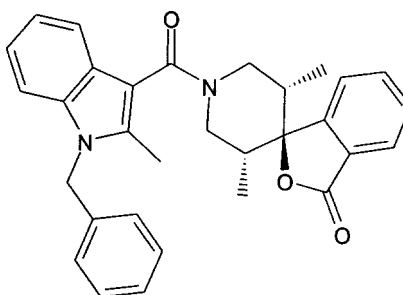
- amina: 6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en EP722941,
- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 88),

EM/ES m/e (%): 415,3 (M⁺).

Ejemplo de compuestos de la fórmula (I-g)

Ejemplo 21

(RS,SR)-1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: (1R,3'R,5'S)-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en WO9929696,

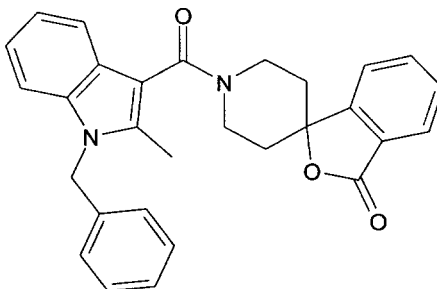
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 479,6 (M+H⁺).

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-c)

Ejemplo 22

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



ES 2 317 558 T3

Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

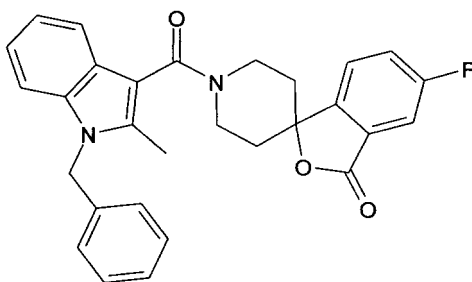
- amina: 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,

- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 451,6 (M+H+).

Ejemplo 23

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

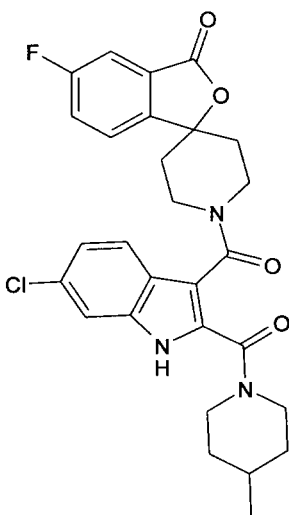
- amina: 5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en WO2001014376,

- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 469,6 (M+H+).

Ejemplo 24

1'-({6-cloro-2-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



a) 6-cloro-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una solución agitada de 2,36 g (0,011 moles) de 6-cloro-1H-indol-2-carboxilato de etilo en DMF (20 ml) se le añade oxiclورو de fósforo (1,08 ml, 0,012 moles) a temp. amb. Se calienta la solución a 60°C durante 2 horas, después se enfría a t.amb. y se vierte sobre agua. Se ajusta el pH a 7 por adición cuidadosa de una solución acuosa 2 N de NaOH. Se recoge el precipitado marrón resultante por filtración y se seca en una estufa conectada al vacío durante una noche (50°C). Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, 2,05 g (77%).

b) 6-cloro-1H-indol-2,3-dicarboxilato de 2-etilo

A una solución de 0,104 g (0,413 mmoles) de 6-cloro-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en una mezcla de tert-butanol (10 ml) y H₂O (5 ml) se le añade el 2-metil-2-butenol (2 ml) y después una solución de NaClO₂ (0,344 g, 3,80 mmoles) y NaH₂PO₄ (0,399 g, 2,90 mmoles) en agua (2 ml). Se agita la mezcla a temp. amb. durante una noche. Se eliminan los disolventes orgánicos y después se diluye la solución acuosa con agua y se lava dos veces con hexano. Se ajusta el pH de la fase acuosa a 3 por adición de HCl acuoso 1N y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose 15 mg (14%) de 6-cloro-1H-indol-2,3-dicarboxilato de 2-etilo en forma de sólido ligeramente amarillo.

c) 1H-indol-2-carboxilato de 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxoespiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-etilo

Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en WO-2001014376,
- ácido: 6-cloro-1H-indol-2,3-dicarboxilato de 2-etilo (cuya obtención se describe a continuación),

d) ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico

A una solución de 1,89 g (4,02 mmoles) del 1H-indol-2-carboxilato de 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxoespiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-etilo en EtOH (150 ml), se le añade una solución acuosa de LiOH (7,8 ml, 1 M). Se agita la suspensión resultante a 80°C durante una noche, se enfría a t.amb. y después se vierte sobre 500 ml de HCl acuoso (1 N). Se extrae el producto 3 veces con 500 ml de CH₂Cl₂, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose 1,42 g (72%) del ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco.

e) 1'-[(6-cloro-2-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

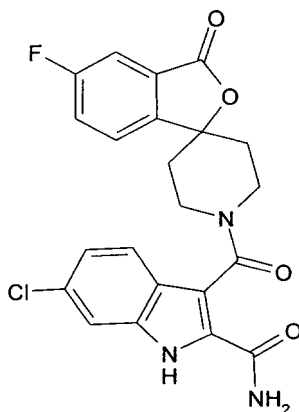
Adición de amida según el procedimiento general IV descrito anteriormente:

- amina: 4-metil-piperidina producto comercial,
- ácido: ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico (descrito en el siguiente paso d),

EM/ES m/e (%): 525 (M+H⁺)

Ejemplo 25

6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida



Adición de amida según el procedimiento general IV descrito anteriormente:

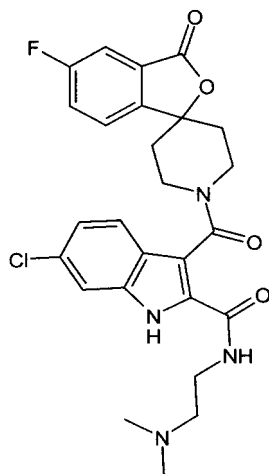
- amina: hidróxido amónico producto comercial,
- ácido: ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 24),

ES 2 317 558 T3

EM/ES m/e (%): 442 (M+H+).

Ejemplo 26

5 *6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida*



Adición de amida según el procedimiento general IV descrito anteriormente:

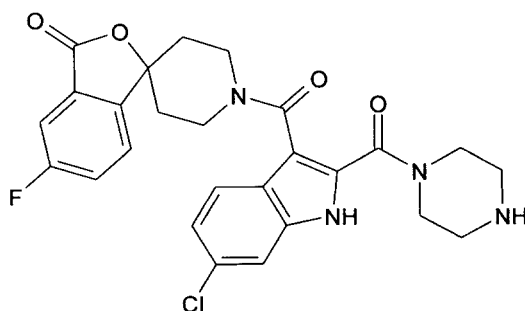
- amina: N1,N1-dimetil-etano-1,2-diamina, producto comercial,

- ácido: ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 24),

EM-ES m/e (%): 513 (M+H+).

Ejemplo 27

1'-[[6-cloro-2-(piperazin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



Adición de amida según el procedimiento general IV descrito anteriormente:

- amina: piperazina, producto comercial,

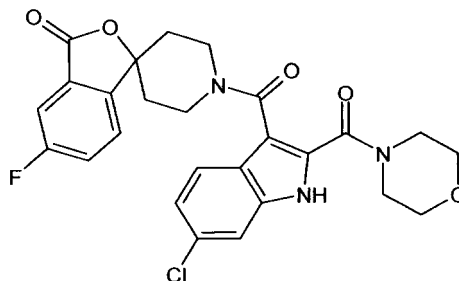
- ácido: ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 24),

EM-ES m/e (%): 511 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 28

1'-{[6-cloro-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



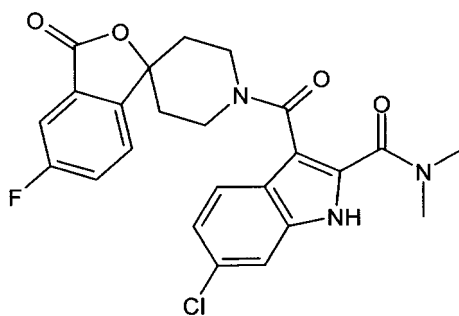
Adición de amida según el procedimiento general IV descrito anteriormente:

- amina: morfolina, producto comercial,
- ácido: ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 24),

EM-ES m/e (%): 512 (M+H+).

Ejemplo 29

6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida



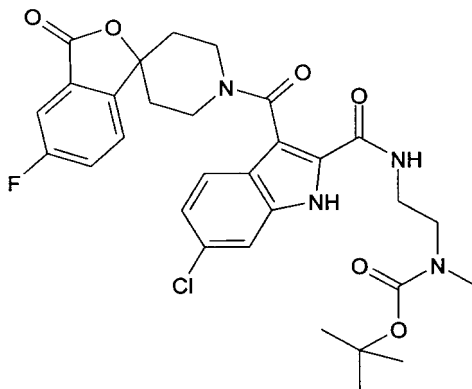
Adición de amida según el procedimiento general IV descrito anteriormente:

- amina: dimetilamina, producto comercial
- ácido: ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 24),

EM/ES m/e (%): 471 (M+H+).

Ejemplo 30

{2-[(6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-il)carbonil)amino]etil}metilcarbamato de tert-butilo



Adición de amida según el procedimiento general IV descrito anteriormente:

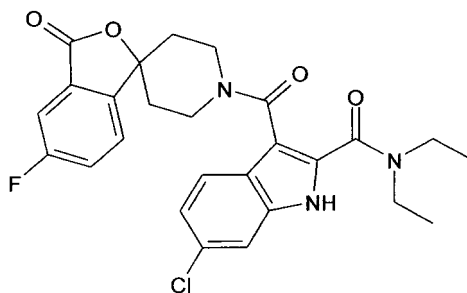
- amina: (2-amino-etil)-metil-carbamato de tert-butilo, producto comercial,

- ácido: ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 24),

EM/ES m/e (%): 599 (M+H+).

Ejemplo 31

6-cloro-N,N-diethyl-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida



Adición de amida según el procedimiento general IV descrito anteriormente:

- amina: dietil-amina, producto comercial

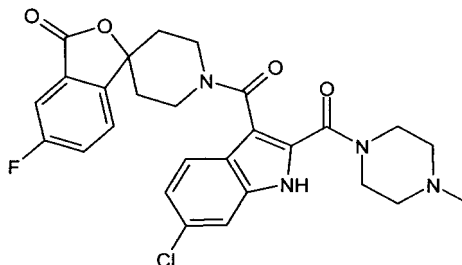
- ácido: ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 24),

EM/ES m/e (%): 498 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 32

1'-{[6-cloro-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



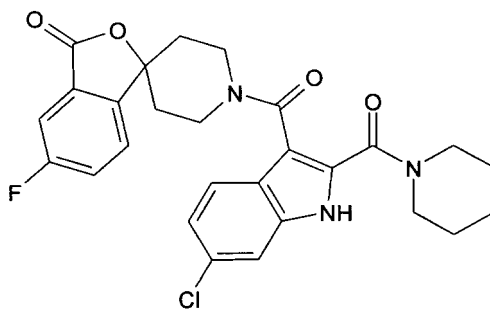
Adición de amida según el procedimiento general IV descrito anteriormente:

- amina: 1-metil-piperazina, producto comercial,
- ácido: ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 24),

EM-ES m/e (%): 524 (M+H+).

Ejemplo 33

1'-{[6-cloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



Adición de amida según el procedimiento general IV descrito anteriormente:

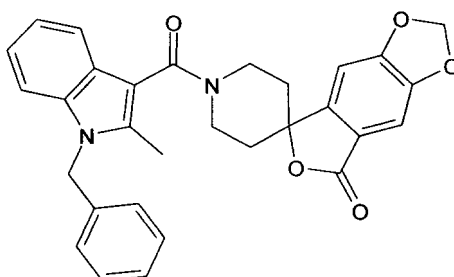
- amina: piperidina, producto comercial
- ácido: ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 24),

EM/ES m/e (%): 510 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 34

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-f][1,3]benzodioxol-5,4'-piperidin]-7-ona



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

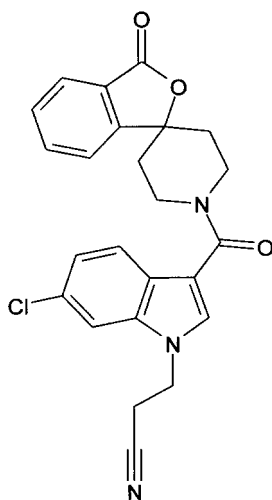
- amina: 7H-espiro[furo[3,4-f][1,3]benzodioxol-5,4'-piperidin]-7-ona obtenida del modo descrito en DE2458176A1,

- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 495 (M+H+).

Ejemplo 35

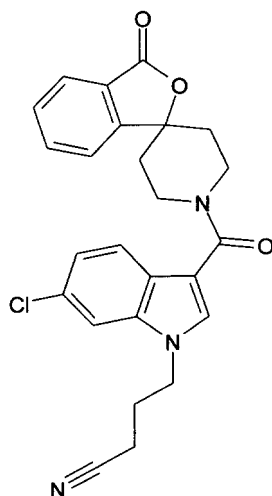
3-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}propanonitrilo



A una solución agitada de 100 mg (0,26 mmoles) de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 16) en 5 ml de DMF se le añaden 11,5 mg (0,28 mmoles) NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y después se le añaden 35 mg (0,26 mmoles) de 3-bromo-propionitrilo. Se agita la mezcla durante una hora más y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (CH₂Cl₂/ MeOH, 99:1; SiO₂) se obtienen 48 mg (29%) de 3-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}propanonitrilo en forma de sólido ligeramente amarillo. EM/ES m/e (%): 434 (M+H+).

Ejemplo 36

4-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}butanonitrilo

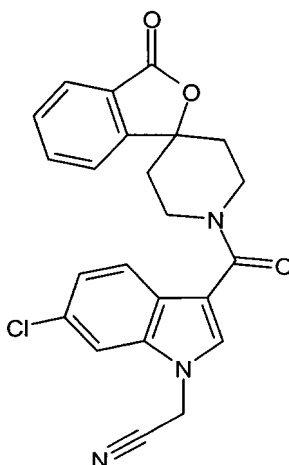


A una solución agitada de 100 mg (0,26 mmoles) de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 16) en 5 ml de DMF se le añaden 11,5 mg (0,28 mmoles) NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y después se le añaden 37 mg (0,26 mmoles) de 4-bromo-butironitrilo. Se agita la mezcla durante una noche y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1; SiO₂) se obtienen 69 mg (59%) de 4-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il) carbonil]-1H-indol-1-il} butanonitrilo en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM/ES m/e (%): 448 (M+H+).

Ejemplo 37

{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetonitrilo

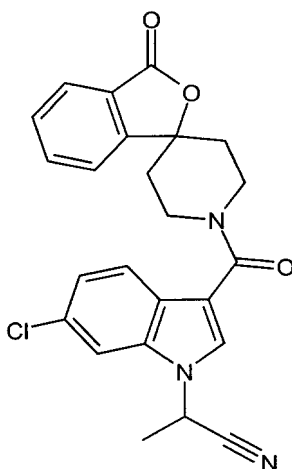


A una solución agitada de 100 mg (0,26 mmoles) de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 16) en 5 ml de DMF se le añaden 11,5 mg (0,28 mmoles) NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y después se le añaden 31 mg (0,26 mmoles) de bromo-acetonitrilo. Se agita la mezcla durante una noche y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (EtOAc/Hx, 1:6; SiO₂) se obtienen 58 mg (34%) de {6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetonitrilo en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM/ES m/e (%): 420 (M+H+).

Ejemplo 38

2-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}propanonitrilo



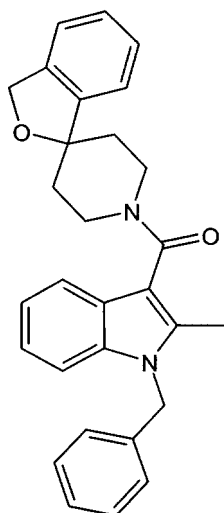
A una solución agitada de 100 mg (0,26 mmoles) de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 16) en 5 ml de DMF se le añaden 11,5 mg (0,28 mmoles) NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y después se le añaden 35 mg (0,26 mmoles) de 2-bromo-propionitrilo. Se agita la mezcla durante una noche y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (EtOAc/Hx, 2:1; SiO₂) se obtienen 54 mg (34%) de 2-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}propanonitrilo en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM/ES m/e (%): 434 (M+H+).

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-d)

Ejemplo 39

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

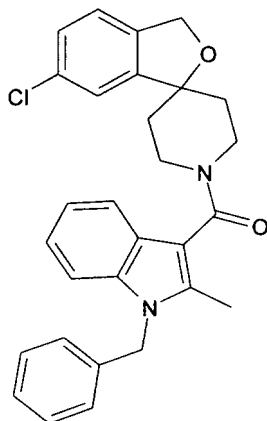
- amina: espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina] obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1).

EM/ES m/e (%): 437,5 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 40

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



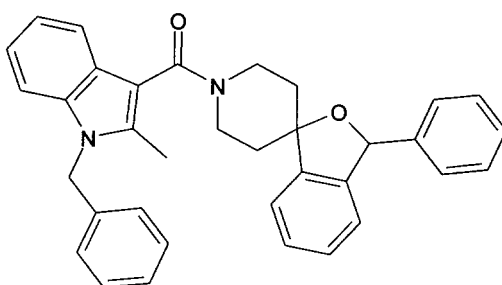
Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina], obtenida del modo descrito en WO-2004004714,
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1).

EM/ES m/e (%): 471,3 (M+H+).

Ejemplo 41

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3-fenil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

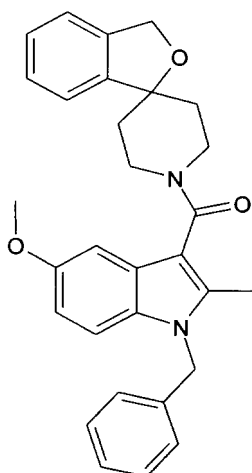
- amina: 3-fenil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Med. Chem. 19, 1315, 1976,
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1)

EM/ES m/e (%): 513,6 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 42

1'-[(1-bencil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

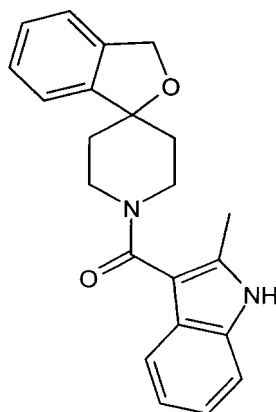
- amina: espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,

- ácido: ácido 1-bencil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (producto comercial),

EM/ES m/e (%): 467,4 (M+H+).

Ejemplo 43

1'-[(2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

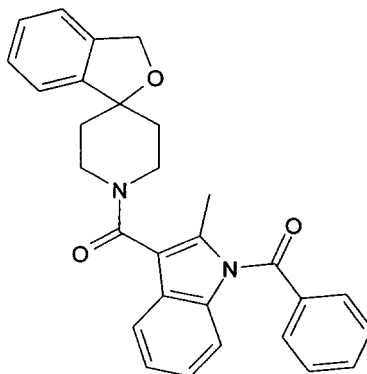
- amina: espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,

- ácido: ácido 2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en J. Heterocyclic Chem. 14, 1123, 1977),

EM/ES m/e (%): 347,3 (M+H+).

Ejemplo 44

1'-[(1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

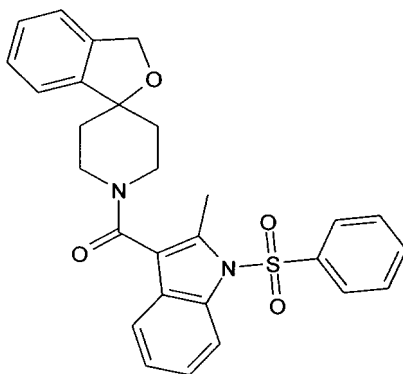


A una solución agitada de 40 mg (0,11 mmoles) de 1'-[(2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 43) en 3 ml de DMF se le añaden 5 mg (0,11 mmoles) de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y después se le añaden 19 mg (0,13 mmoles) de cloruro de benzoílo. Se agita la mezcla durante una hora más y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por recrystalización en Et₂O se obtienen 51 mg (98%) de la 1'-[(1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] en forma de cristales blancos.

EM/ES m/e (%): 451,3 (M+H+).

Ejemplo 45

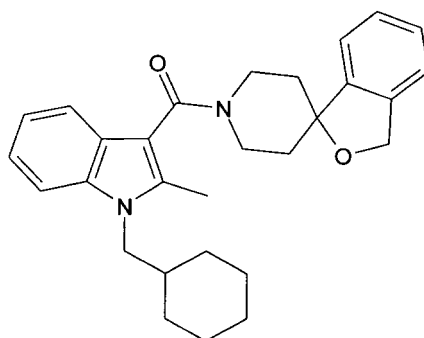
1'-[[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



A una solución agitada de 40 mg (0,11 mmoles) de 1'-[(2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 43) en 3 ml de DMF se le añaden 5 mg (0,11 mmoles) de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y luego se le añaden 24 mg (0,14 mmoles) de cloruro de bencenosulfonilo. Se agita la mezcla durante una hora más y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por recrystalización en Et₂O se obtienen 45 mg (80%) de 1'-[[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] en forma de cristales blancos. EM/ES m/e (%): 487,4 (M+H+).

Ejemplo 46

1'-[[1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

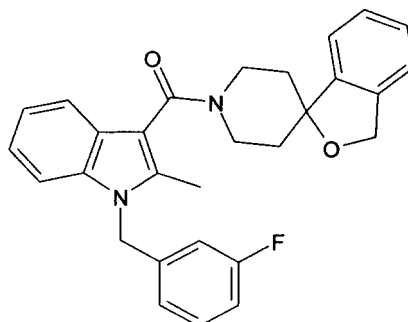


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente utilizando como electrófilo el bromometil-ciclohexano; se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 443,5 (M+H+).

Ejemplo 47

1'-[[1-(3-fluorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

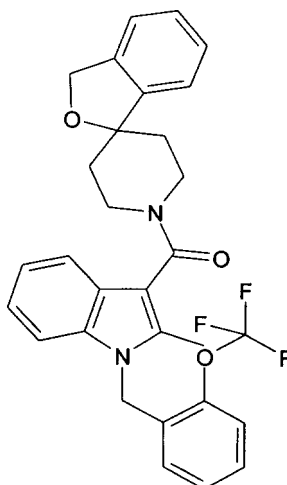


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando como electrófilo el 1-bromometil-3-fluorobenceno; se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 455,4 (M+H+).

Ejemplo 48

1'-([2-metil-1-[2-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



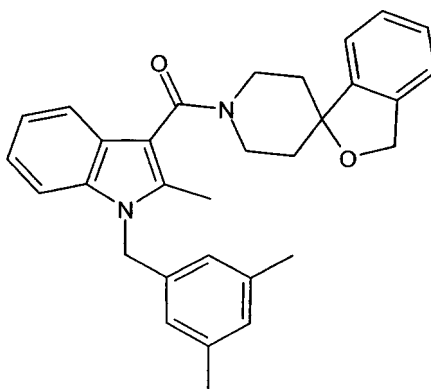
ES 2 317 558 T3

Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 1-bromometil-2-trifluorometoxi-benceno como electrófilo; se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 521,4 (M+H+).

Ejemplo 49

1'-{[1-(3,5-dimetilbencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

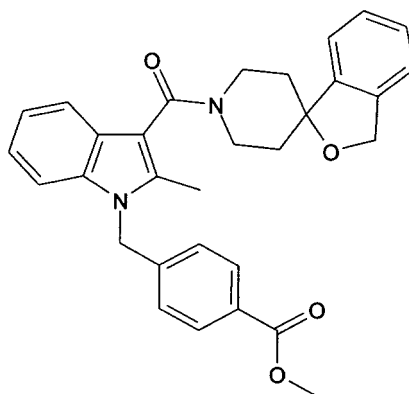


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 1-bromometil-3,5-dimetil-benceno como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 465,4 (M+H+).

Ejemplo 50

4-{[2-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil}benzoato de metilo

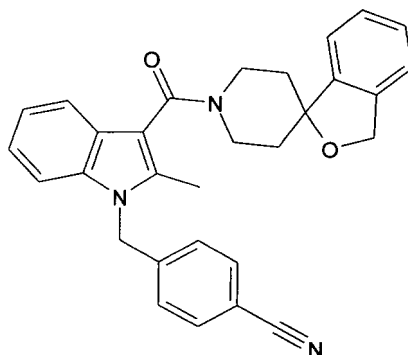


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 4-bromometil-benzoato de metilo como electrófilo; se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 495,5 (M+H+).

Ejemplo 51

4-[[2-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil]benzonitrilo

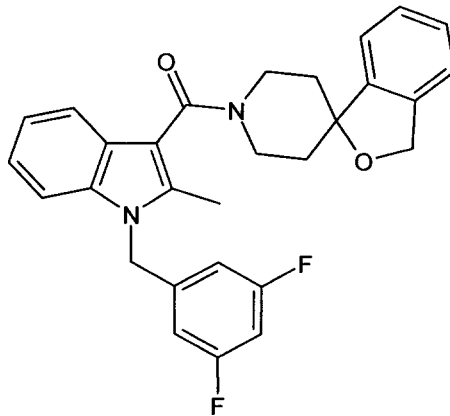


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 4-bromometil-benzonitrilo como electrófilo; se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 462,4 (M+H+).

Ejemplo 52

1'-[[1-(3,5-difluorbencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



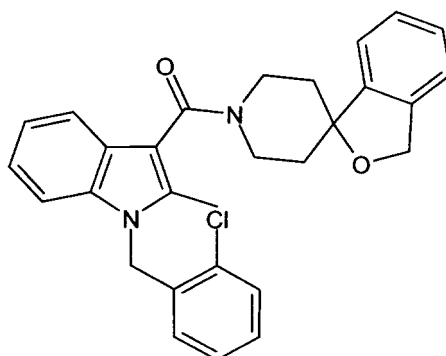
Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 1-bromometil-3,5-difluor-benceno como electrófilo; se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 473,4 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 53

1'-[1-(2-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

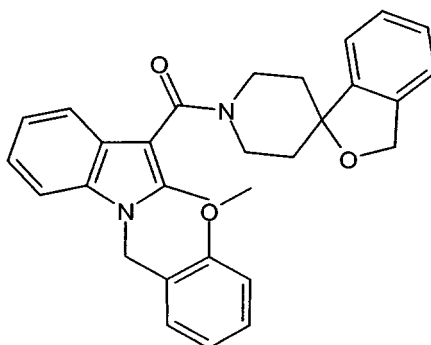


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 1-bromometil-2-cloro-benceno como electrófilo; se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 471,3 (M+H+).

Ejemplo 54

1'-[1-(2-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

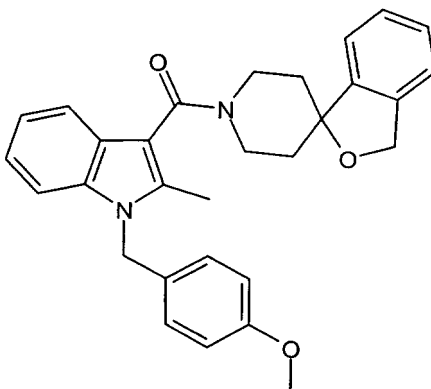


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 1-clorometil-2-metoxi-benceno como electrófilo; se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 467,4 (M+H+).

Ejemplo 55

1'-[1-(4-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



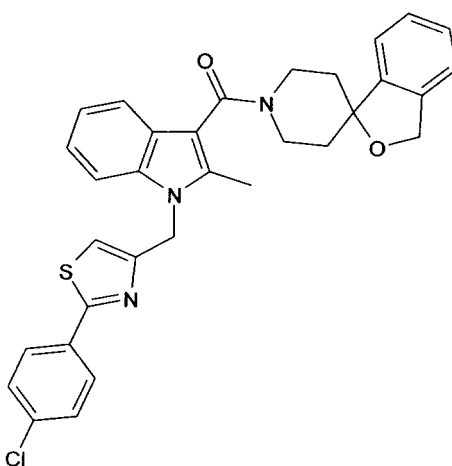
ES 2 317 558 T3

Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 1-clorometil-4-metoxi-benceno como electrófilo; se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 467,4 (M+H+).

Ejemplo 56

1'-[(1-{[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

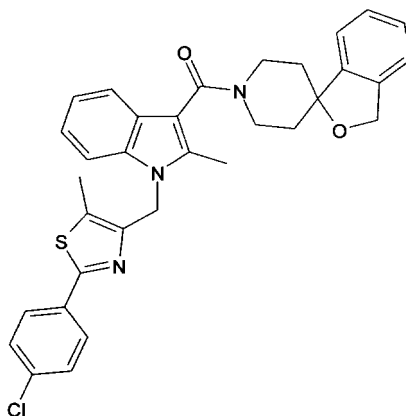


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 4-clorometil-2-(4-cloro-fenil)-tiazol (producto comercial) como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 554,3. (M+H+).

Ejemplo 57

1'-[(1-{[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



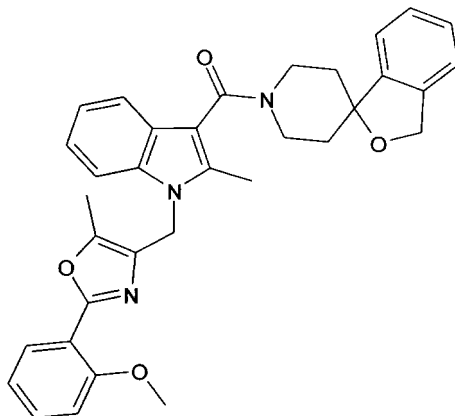
Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 4-bromometil-2-(4-cloro-fenil)-5-metil-tiazol (cuya obtención se describe en WO-2004020420) como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM-ES m/e (%): .568,3 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 58

1'-[1-([2-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

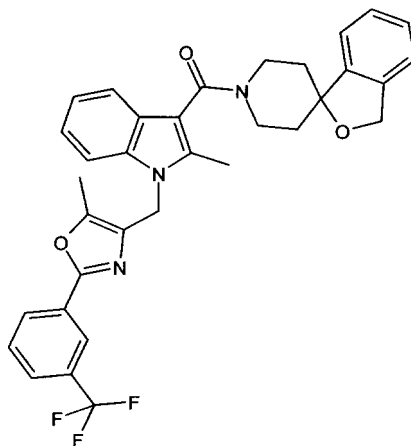


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 4-clorometil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol (cuya obtención se describe en WO-2002092084 & WO-2004031162) como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 548,5 (M+H+).

Ejemplo 59

1'-[2-metil-1-([5-metil-2-[3-(trifluormetil)fenil]-1,3-oxazol-4-il]metil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



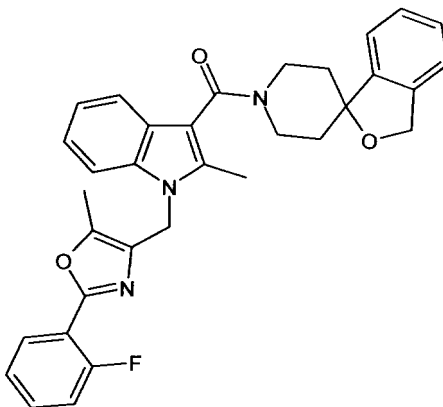
Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 4-clorometil-5-metil-2-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol (cuya obtención se describe en WO-2004031162) como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM-ES m/e (%): 586,3 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 60

1'-[(1-{[2-(2-fluorfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

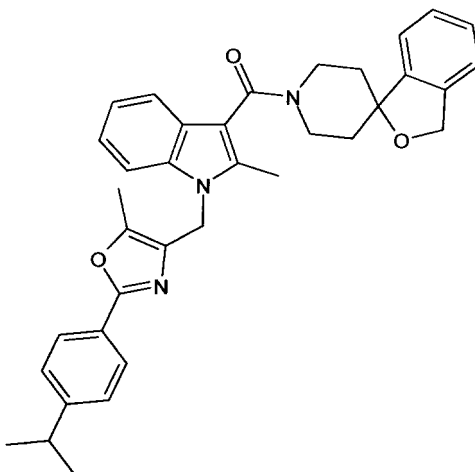


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 4-clorometil-2-(2-fluor-fenil)-5-metil-oxazol (producto comercial) como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM-ES m/e (%): 536,4 (M+H+).

Ejemplo 61

1'-[(1-{[2-(4-isopropilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

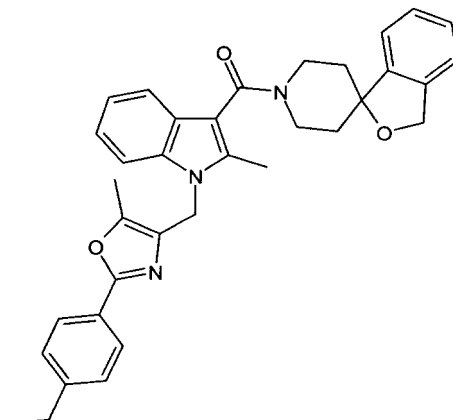


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol (cuya obtención se describe en WO2002092084 & WO2004031162) como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM-ES m/e (%): 560,4 (M+H+).

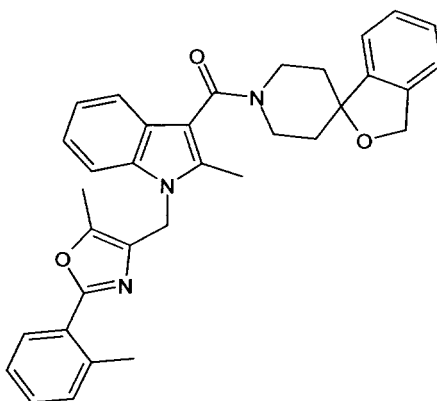
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

1'-[1-{[2-(4-etilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



EM-ES m/e (%): 546,4 (M+H+).

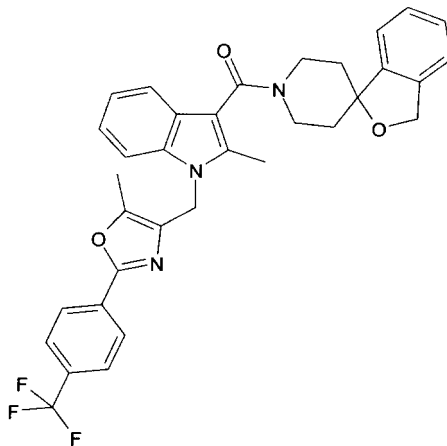
1'-[(2-metil-1-[[5-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



EM-ES m/e (%): 532,3 (M+H+).

Ejemplo 64

1'-[2-metil-1-({5-metil-2-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}metil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

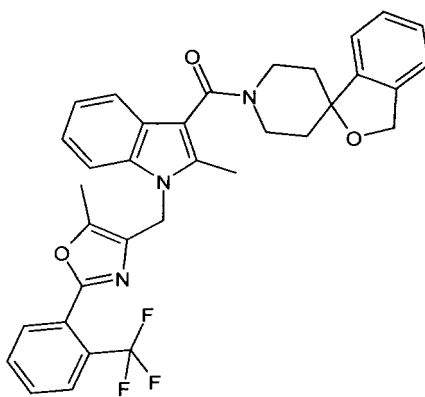


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 4-clorometil-5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-oxazol (cuya obtención se describe en J. Med. Chem. 43, 995-1010, 2000) como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM-ES m/e (%): 586,3 (M+H+).

Ejemplo 65

1'-[2-metil-1-({5-metil-2-[2-(trifluormetil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}metil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

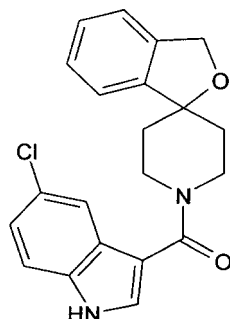


Se aplica el procedimiento general II descrito anteriormente, utilizando el 4-clorometil-5-metil-2-(2-trifluormetil-fenil)-oxazol (cuya obtención se describe en WO-2004031162) como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM-ES m/e (%): 586,5 (M+H+).

Ejemplo 66

1'-[(5-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

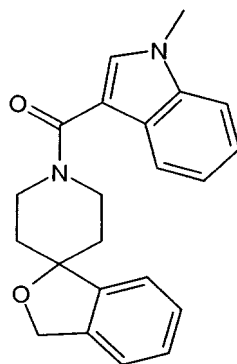


Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,
 - ácido: ácido 5-cloro-1H-indol-3-carboxílico (producto comercial),
- EM-ES m/e (%): 367,1 (M+H+).

Ejemplo 67

1'-[(1-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

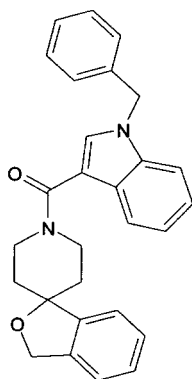


Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,
 - ácido: ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico (producto comercial),
- EM/ES m/e (%): 347,5 (M+H+).

Ejemplo 68

1'-[(1-bencil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

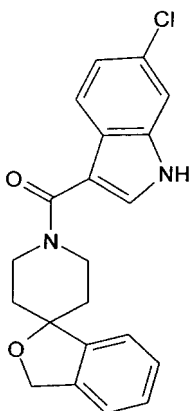
- amina: espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,

- ácido: ácido 1-bencil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 3),

EM/ES m/e (%): 423,6 (M+H+).

Ejemplo 69

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,

- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (cuya obtención se describe a continuación),

EM-ES m/e (%): 367,2 (M+H+).

Ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico

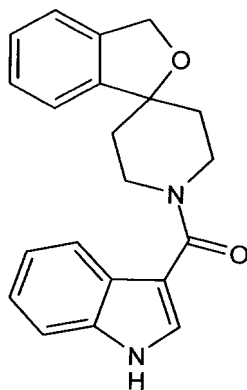
Aplicando el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 34, 140, 1991, a partir de 7,0 g (0,046 mmoles) de 6-cloro-1H-indol se obtienen 5,80 g (64%) del ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico en forma de sólido ligeramente marrón.

EM/ES m/e (%): 194 (M-H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 70

1'-(1H-indol-3-ilcarbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



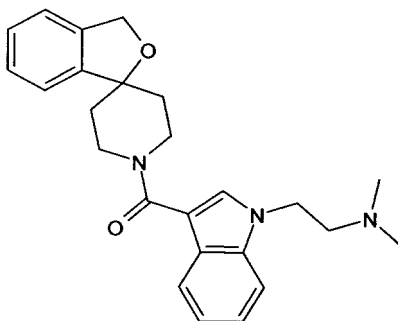
Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,
- ácido: ácido 1H-Indol-3-carboxílico (producto comercial),

EM-ES m/e (%): 333,3 (M+H+).

Ejemplo 71

N,N-dimetil-2-[3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etanamina

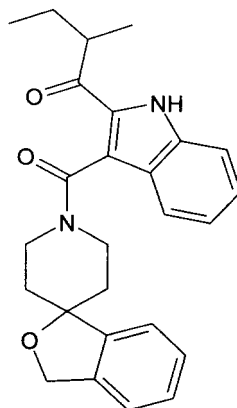


A una solución agitada de 20 mg (0,060 mmoles) de 1'-(1H-indol-3-ilcarbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 70) en DMF (3 ml) se le añaden a temp. amb. 2,9 mg (0,072 mmoles) de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla durante 20 min. y después se le añaden 13 mg (0,072 mmoles) de (2-cloro-etil)-dimetil-amina en 1 ml de DMF. Se agita la mezcla a 50°C durante 5 horas más y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH = 8/2) se obtienen 11 mg (48%) de N,N-dimetil-2-[3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etanamina en forma de aceite viscoso. EM/ES m/e (%): 404,3 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 72

2-metil-1-[3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-2-il]butan-1-ona



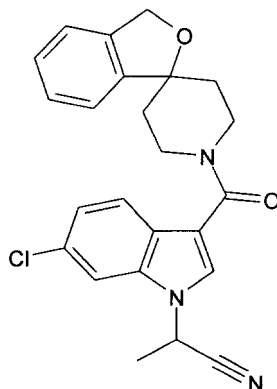
Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,
- ácido: ácido 2-(2-metil-butiril)-1H-indol-3-carboxílico (producto comercial),

EM-ES m/e (%): 417 (M+H+).

Ejemplo 73

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]propanonitrilo

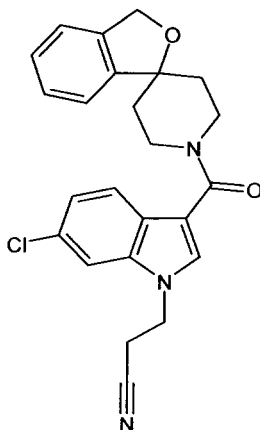


A una solución agitada de 100 mg (0,26 mmoles) de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) en 5 ml de DMF se le añaden 11,5 mg (0,28 mmoles) de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y entonces se le añaden 35 mg (0,26 mmoles) de 2-bromo-propionitrilo. Se agita la mezcla durante una noche y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (EtOAc/Hx, 1:1; SiO₂) se obtienen 93 mg (91%) de 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il] propanonitrilo en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM/ES m/e (%): 420 (M+H+).

Ejemplo 74

3-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]propanonitrilo

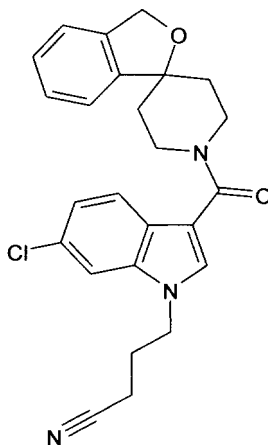


A una solución agitada de 100 mg (0,26 mmoles) de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) en 5 ml de DMF se le añaden 11,5 mg (0,28 mmoles) de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y después se le añaden 35 mg (0,26 mmoles) de 3-bromo-propionitrilo. Se agita la mezcla a temp. amb. durante dos días y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (EtOAc/Hx, 2:1; SiO₂) se obtienen 105 mg (96%) de 3-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]propanonitrilo en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 420 (M+H+).

Ejemplo 75

4-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]butanonitrilo

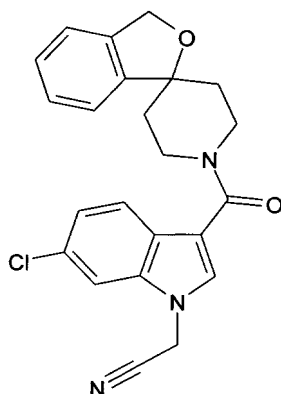


A una solución agitada de 100 mg (0,26 mmoles) de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) en 5 ml de DMF se le añaden 11,5 mg (0,28 mmoles) de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y luego se le añaden 35 mg (0,26 mmoles) de 4-bromo-butironitrilo. Se agita la mezcla a temp. amb. durante dos días y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (EtOAc/Hx, 2:1; SiO₂) se obtienen 99 mg (88%) de 4-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]butanonitrilo en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 434 (M+H+).

Ejemplo 76

[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acetonitrilo



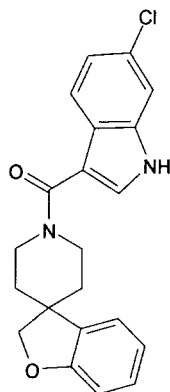
A una solución agitada de 100 mg (0,26 mmoles) de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) en 5 ml de DMF se le añaden 11,5 mg (0,28 mmoles) de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a temp. amb. durante 30 min. y después se le añaden 35 mg (0,26 mmoles) de bromo-acetonitrilo. Se agita la mezcla durante una noche a temp. amb. y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (EtOAc/Hx, 2:1; SiO₂) se obtienen 43 mg (41%) de [6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-acetonitrilo en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 406 (M+H+).

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-e)

Ejemplo 77

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

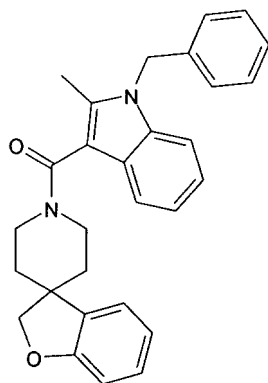
- amina: espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina], producto comercial,
- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 5),

EM/ES m/e (%): 367,4 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 78

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]



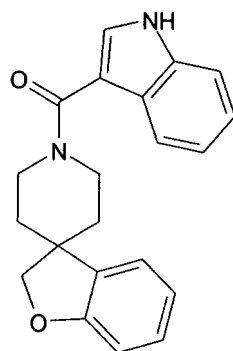
Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina], producto comercial,
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en el ejemplo 1),

EM/ES m/e (%): 437,6 (M+H+).

Ejemplo 79

1'-(1H-indol-3-ilcarbonil)espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]



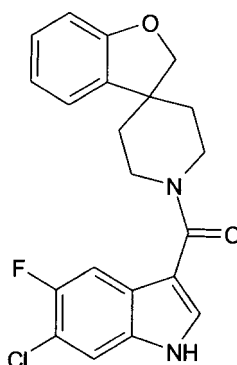
Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina], producto comercial,
- ácido: ácido 1H-Indol-3-carboxílico (producto comercial),

EM/ES m/e (%): 333,4 (M+H+).

Ejemplo 80

1'-[(6-cloro-5-fluor-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina], producto comercial,
 - ácido: ácido 6-cloro-5-fluor-1H-indol-3-carboxílico (cuya obtención se describe a continuación),
- EM/ES m/e (%): 385,1 (M+H+).

a) *6-cloro-5-fluor-1H-indol*

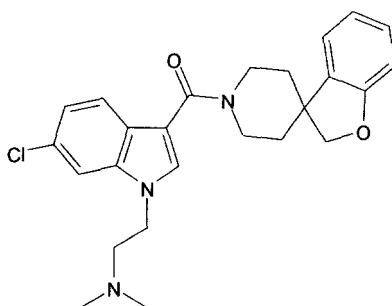
Aplicando el procedimiento descrito en WO9747598, a partir de la 6-cloro-5-fluor-1H-indol-2,3-diona se obtiene el 6-cloro-5-fluor-1H-indol.

b) *ácido 6-cloro-5-fluor-1H-indol-3-carboxílico*

Aplicando el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 34, 140, 1991, a partir de 0,25 g (1,47 mmoles) de 6-cloro-5-fluor-1H-indol se obtienen 0,35 g (90%) del ácido 6-cloro-5-fluor-1H-indol-3-carboxílico en forma de sólido ligeramente marrón. EM/ES m/e (%): 213 (M-H+).

Ejemplo 81

2-[6-cloro-3-(1'H-espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il]-N,N-dimetiletanamina

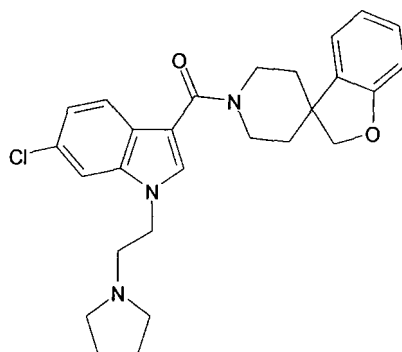


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, utilizando la (2-cloro-etil)-dimetil-amina, producto comercial, como electrófilo, y se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro.

EM/ES m/e (%): 438,1 (M+H+).

Ejemplo 82

1'-[6-cloro-1-(2-pirrolidin-1-ilet)-1H-indol-3-il]carbonil]espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]

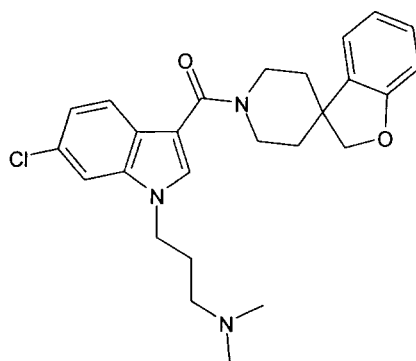


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, utilizando la 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina, producto comercial, como electrófilo, y se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro.

EM/ES m/e (%): 464,0 (M+H+).

Ejemplo 83

3-[6-cloro-3-(1'H-espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetilpropan-1-amina

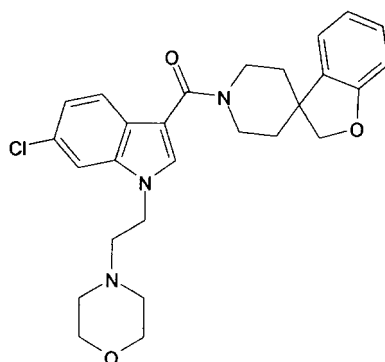


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, utilizando la (3-cloro-propil)-dimetil-amina, producto comercial, como electrófilo, y se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro.

EM/ES m/e (%): 452,0 (M+H+).

Ejemplo 84

1'-[6-cloro-1-(2-morfolin-4-ilet)-1H-indol-3-il]carbonil]espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]



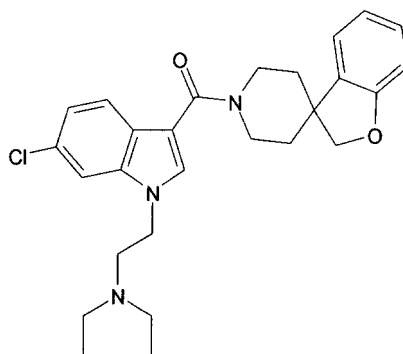
ES 2 317 558 T3

Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, utilizando la 4-(2-cloro-etil)-morfolina, producto comercial, como electrófilo, y se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro.

EM/ES m/e (%): 480,1 (M+H+).

Ejemplo 85

2-[6-cloro-3-(1'H-espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dietiletanamina

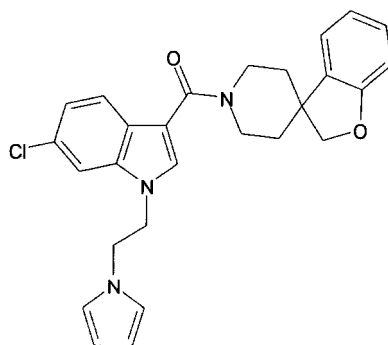


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, utilizando la (2-bromo-etil)-dietil-amina, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro.

EM/ES m/e (%): 466,2 (M+H+).

Ejemplo 86

1'-({6-cloro-1-[2-(1H-pirrol-1-il)etil]-1H-indol-3-il}carbonil)espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]

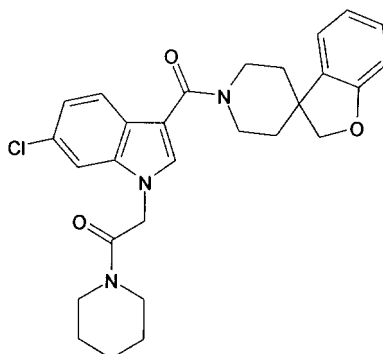


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, utilizando el 1-(2-cloro-etil)-1H-pirrol, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 460,2 (M+H+).

Ejemplo 87

1'-[[6-cloro-1-(2-oxo-2-piperidin-1-ilet)-1H-indol-3-il]carbonil]espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]



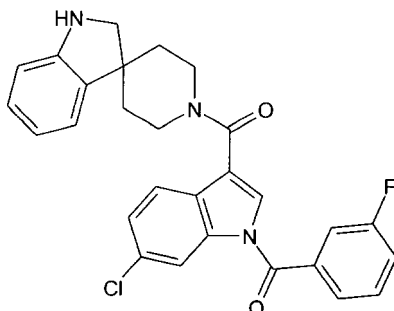
Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, utilizando la 2-cloro-1-piperidin-1-il-etanona, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 492,2 (M+H+).

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-b)

Ejemplo 88

1'-[[6-cloro-1-(3-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

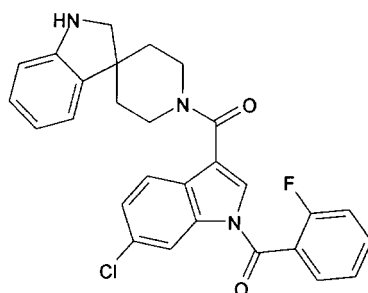


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con cloruro de 3-fluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 488,5 (M+H+).

Ejemplo 89

1'-[[6-cloro-1-(2-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]



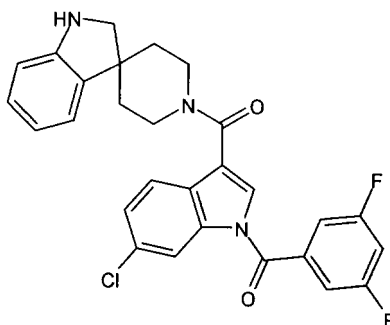
ES 2 317 558 T3

Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con cloruro de 2-fluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 488,4 (M+H+).

Ejemplo 90

1'-[[6-cloro-1-(3,5-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonyl]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]

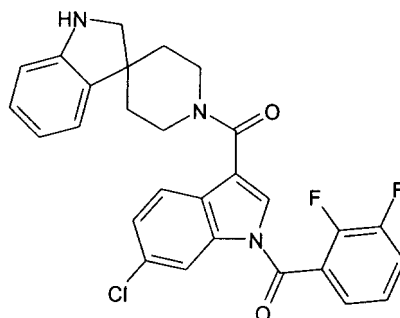


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del anterior ejemplo 8) con cloruro de 3,5-difluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 506,4 (M+H+).

Ejemplo 91

1'-[[6-cloro-1-(2,3-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonyl]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]

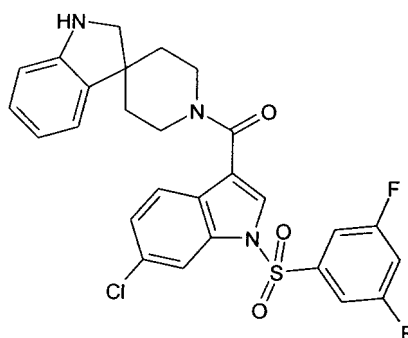


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con cloruro de 2,3-difluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 506,4 (M+H+).

Ejemplo 92

1'-[(6-cloro-1-[(3,5-difluorfenil)sulfonyl]-1H-indol-3-il]carbonil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]

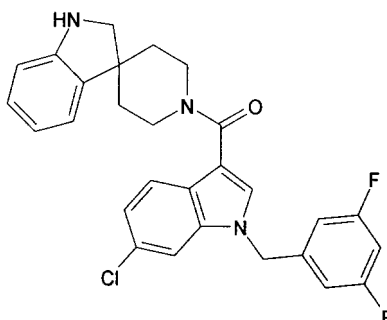


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por sulfonilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con cloruro de 3,5-difluorobencenosulfonilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 542,4(M-H⁺).

Ejemplo 93

1'-[[6-cloro-1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]

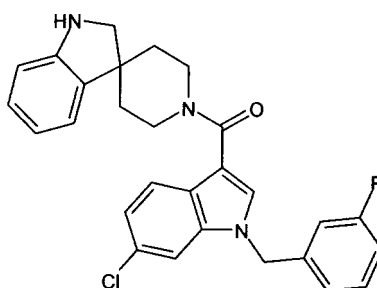


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con cloruro de 3,5-difluorobencilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 492,4 (M+H⁺).

Ejemplo 94

1'-[[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]



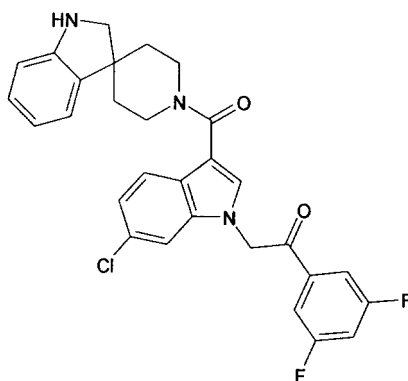
ES 2 317 558 T3

Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con cloruro de 3-fluorobencilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 474,4 (M+H+).

Ejemplo 95

2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-(3,5-difluorfenil)etanona

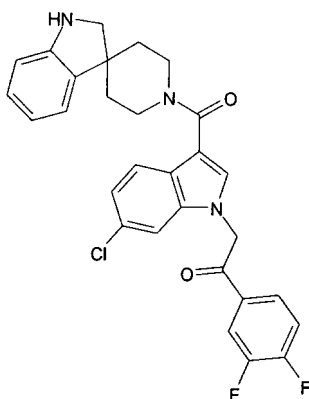


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con la 2-cloro-1-(3,5-difluorfenil)etanona, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 520,4 (M+H+).

Ejemplo 96

2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-(3,4-difluorfenil)etanona



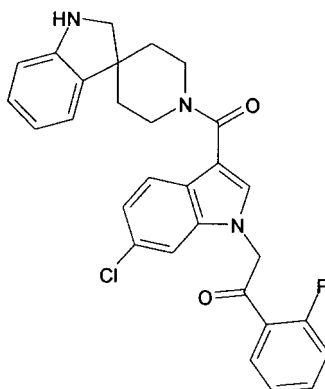
Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con la 2-cloro-1-(3,4-difluorfenil)etanona, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 520,4 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 97

2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-(2-fluorfenil)etanona

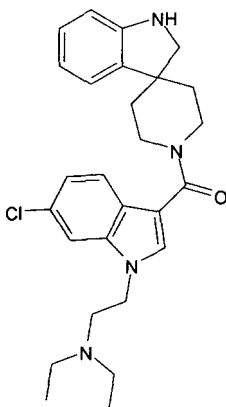


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con la 2-cloro-1-(2-fluorfenil)-etanona, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 502,5 (M+H+).

Ejemplo 98

2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dietiletanamina



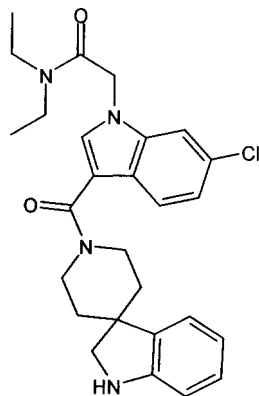
Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con el bromuro de dietilamino, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 465,4 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 99

2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dietilacetamida

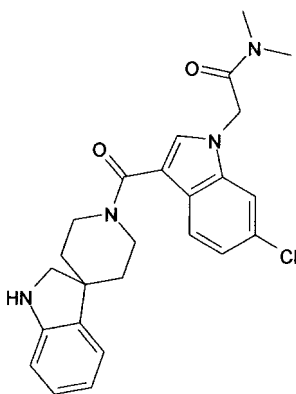


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con la 2-cloro-N,N-dietilacetamida, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 479,5 (M+H+).

Ejemplo 100

2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetilacetamida



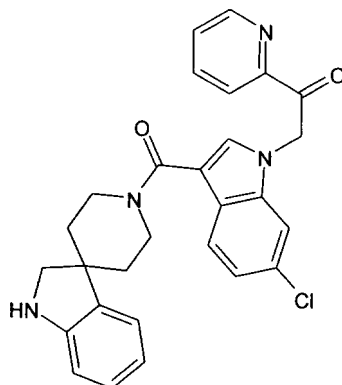
Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con la 2-cloro-N,N-dimetilacetamida, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 451,5 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 101

2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-piridin-2-iletanona

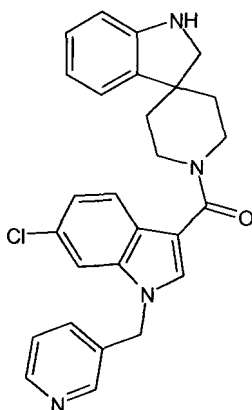


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con la 2-cloro-1-piridin-2-il-etanona, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 485,4 (M+H+).

Ejemplo 102

1'-[[6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]

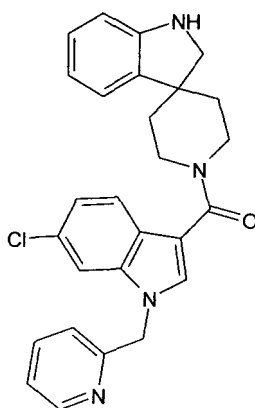


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con la 3-bromometil-piridina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 457,2 (M+H+).

Ejemplo 103

1'-[[6-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]



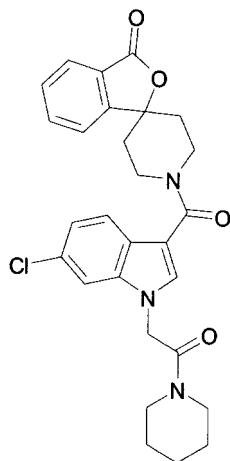
Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 8) con metanosulfonato de piridin-2-ilmetilo (descrito en WO 9955318) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 457,2 (M+H+).

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-c)

Ejemplo 104

1'-[[6-cloro-1-(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

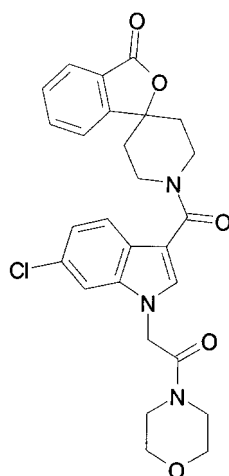


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 16) con la 2-cloro-1-piperidin-1-il-etanona, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco.

EM/ES m/e (%): 506,0 (M+H+).

Ejemplo 105

1'-{[6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

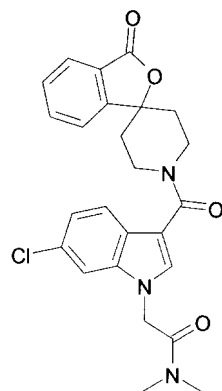


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 16) con la 2-cloro-1-morfolin-4-il-etanona, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco.

EM/ES m/e (%): 508,1 (M+H+).

Ejemplo 106

2-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida

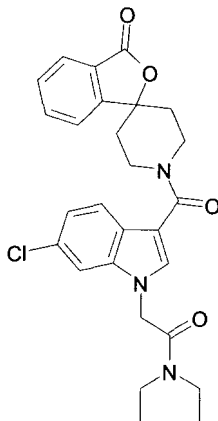


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 16) con la 2-cloro-N,N-dimetilacetamida, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco.

EM/ES m/e (%): 466,1 (M+H+).

Ejemplo 107

2-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-dietilacetamida

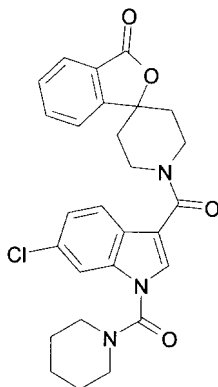


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 16) con la 2-cloro-N,N-dietil-acetamida, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco.

EM/ES m/e (%): 494,1 (M+H+).

Ejemplo 108

1'-{[6-cloro-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

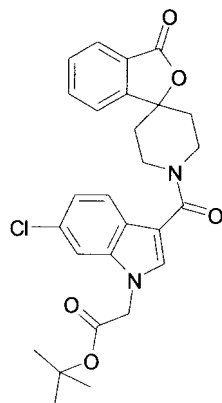


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 16) con cloruro de piperidina-1-carbonilo, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco.

EM/ES m/e (%): 492,1 (M+H+).

Ejemplo 109

[6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il]acetato de tert-butilo

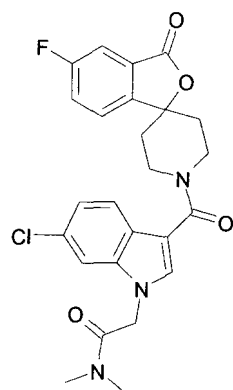


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 16) con el cloro-acetato de tert-butilo, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco.

EM/ES m/e (%): 495,2 (M+H+).

Ejemplo 110

2-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida

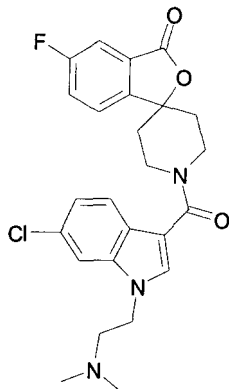


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 19) con la 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 484,0 (M+H+).

Ejemplo 111

1'-[(6-cloro-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

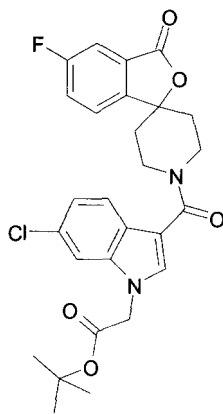


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 19) con la (2-cloro-etil)-dimetil-amina, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 470,1 (M+H+).

Ejemplo 112

{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetato de tert-butilo

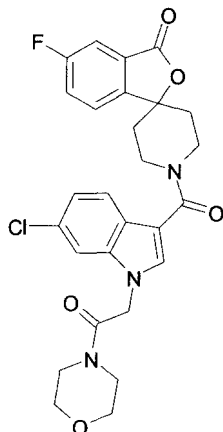


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 19) con el cloro-acetato de tert-butilo, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 513,2 (M+H+).

Ejemplo 113

1'-{[6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

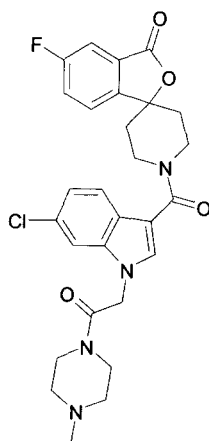


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 19) con la 2-cloro-1-morfolin-4-il-etanona, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 526,2 (M+H+).

Ejemplo 114

1'-{[6-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

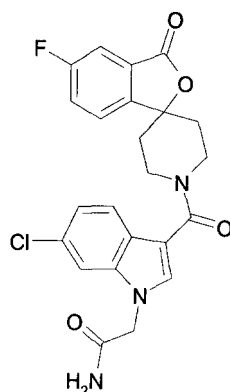


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 19) con la 2-cloro-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 539,4 (M+H+).

Ejemplo 115

2-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetamida



Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 19) con el cloro-acetato de metilo, producto comercial, como electrófilo, se obtiene un éster intermedio, el {6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetato de metilo en forma de sólido blanco.

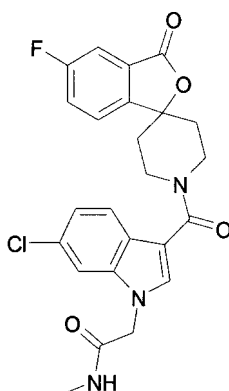
A continuación se hidroliza este éster intermedio, el {6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetato de metilo, aplicando condiciones estándar (NaOH acuoso 1M, MeOH, temperatura ambiente), de este modo se obtiene el ácido {6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acético en forma de sólido blanco.

Una adición de amida entre el ácido {6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acético y NH₄OH (al 25% en agua) permite obtener el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 456,4 (M+H+).

Ejemplo 116

2-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N-metilacetamida

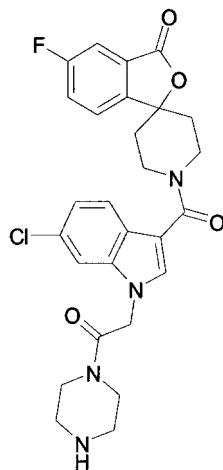


Una adición de amida entre el ácido {6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acético (descrito anteriormente) y la metil-amina permite obtener el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 470,3 (M+H+).

Ejemplo 117

1'-{[6-cloro-1-(2-oxo-2-piperazin-1-ilet)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

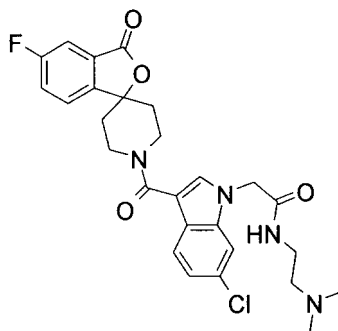


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (cuya obtención se describe en el ejemplo 19) con el 4-(2-cloro-acetil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco después de eliminar en condiciones estándar (TFA/diclorometano, temperatura ambiente) el grupo protector Boc.

EM/ES m/e (%): 525,1 (M+H+).

Ejemplo 118

2-{6-cloro-3-[5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il]carbonil}-1H-indol-1-il}-N-[2-(dimetilamino)etil]acetamida

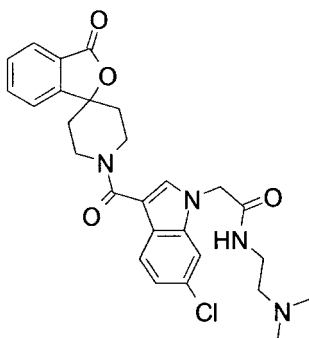


Por adición de amida entre el ácido {6-cloro-3-[5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il]carbonil}-1H-indol-1-il}acético (descrito anteriormente) y N,N-dimetil-etano-1,2-diamina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 527,2 (M+H+).

Ejemplo 119

2-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N-[2-(dimetilamino)etil]acetamida



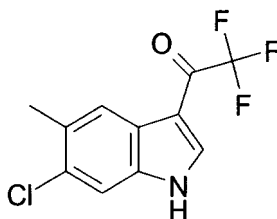
Por adición de amida entre el ácido {6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acético (descrito anteriormente) y N,N-dimetil-etano-1,2-diamina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 509,2 (M+H+).

Ejemplo 120

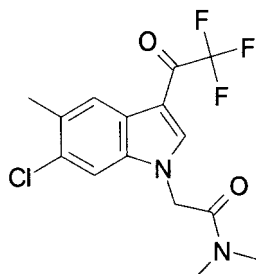
2-{6-cloro-5-metil-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida

a) 1-(6-cloro-5-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona



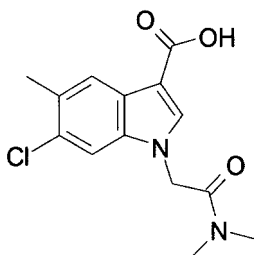
Aplicando el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 34, 140, 1991, a partir de 0,250 g (0,002 moles) de 6-cloro-5-metil-1H-indol se obtienen 0,38 g (96%) de 1-(6-cloro-5-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona en forma de sólido blanco.

b) 2-[6-cloro-5-metil-3-(2,2,2-trifluor-acetil)-indol-1-il]-N,N-dimetil-acetamida



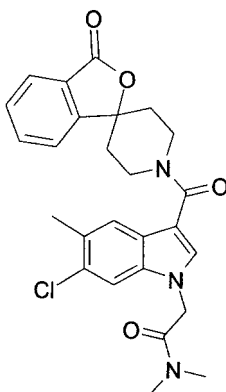
A una solución agitada de 1-(6-cloro-5-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona (0,38 g) en 10 ml de DMF se le añaden a 0°C 64 mg (1,1 eq.) de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla durante 30 min., se le añaden 0,16 ml de (1,1 eq.) de cloruro de dimetilamino-acetilo. Se agita la mezcla durante una hora más y luego se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose 300 mg (60%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

c) Ácido 6-cloro-1-dimetilcarbamoilmetil-5-metil-1H-indol-3-carboxílico



Aplicando un procedimiento similar al descrito en J. Med. Chem. 34, 140, 1991, a partir de 0,280 g de 2-[6-cloro-5-metil-3-(2,2,2-trifluor-acetil)-indol-1-il]-N,N-dimetil-acetamida se obtienen 0,18 g (76%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

d) 2-{6-cloro-5-metil-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida



Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,

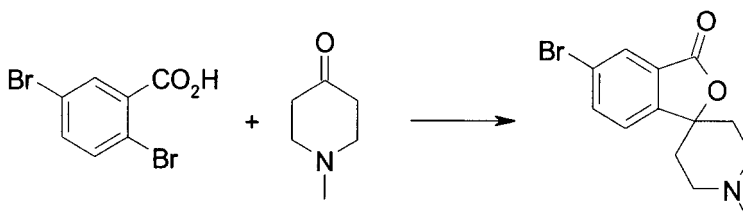
- ácido: ácido 6-cloro-1-dimetilcarbamoilmetil-5-metil-1H-indol-3-carboxílico,

EM/ES m/e (%): 480,3 (M+H+).

Ejemplo 121

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-5-bromo-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

a) 5-bromo-1'-metil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



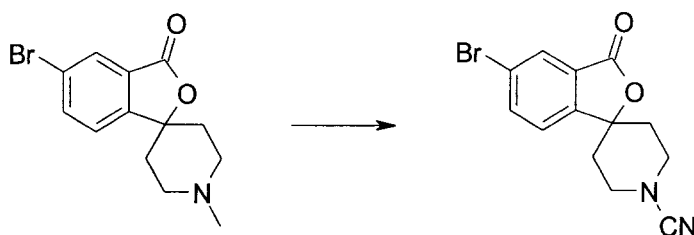
Se añade por goteo a -78°C durante un período de 3,5 h y en atmósfera de nitrógeno el butil-litio (97,2 ml de una solución 1,47 M en hexano, 143 mmoles) a una solución de ácido 2,5-dibromo-benzoico (20 g, 72 mmoles) en THF seco (300 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 2 h. A la mezcla reaccionante se le añade por goteo a -78°C una solución de N-metil-piperidona (11,31 g, 99 mmoles) en hexano (40 ml) durante 30 min. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se continúa la agitación durante una noche. Se vierte la mezcla

ES 2 317 558 T3

reaccionante sobre una mezcla de agua (500 ml) y éter (300 ml). Se extrae la fase acuosa con éter (5 X 150 ml), se acidifica con HCl concentrado (hasta pH 2-3) y se extrae con éter (2 X 150 ml). Se hierve la solución ácida durante 1 h, después se enfría a 0-5°C y se basifica (hasta pH 9-10) con NaOH acuoso. Se extrae rápidamente la solución fría con cloroformo (5 X 300 ml). Se reúnen las fases clorofórmicas, se lavan con agua (150 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (100-200), eluyendo con metanol en diclorometano (del 0,5% al 2,5%), de este modo se obtiene el producto deseado (4,2 g, 20%).

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,71 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,45-2,52 (m, 2H), 2,83-2,87 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 35,95, 46,05, 51,42, 84,00, 122,54, 122,97, 127,52, 128,64, 137,06, 152,24, 167,77.

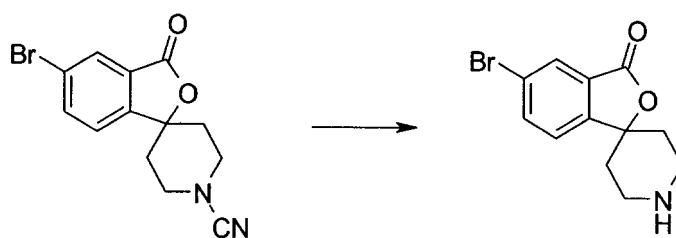
b) 5-bromo-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-carbonitrilo



En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo una solución de la N-metilpiperidina (3,0 g, 10 mmoles) en cloroformo (50 ml) a una solución agitada y en ebullición de bromuro de cianógeno (12,16 g, 120 mmoles) en cloroformo (100 ml) y se mantiene la solución resultante en reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se lava con 25 ml de HCl del 5% y después con 20 ml de agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (100-200) eluyendo con metanol en diclorometano (del 0,5% al 1,0%), de este modo se obtiene el producto puro (1,6 g, 51%).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,72 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,24-2,32 (m, 2H), 3,37-3,59 (m, 4H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

c) 5-bromo-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

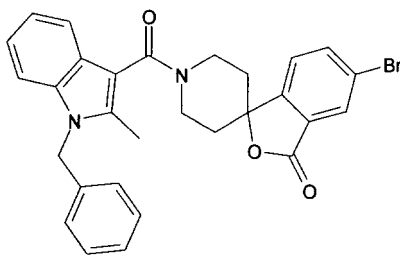


En atmósfera de nitrógeno se mantiene en ebullición a reflujo durante 6 h una mezcla de cianoamina (1,0 g, 3,2 mmoles) y HCl del 20% (12 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C, se ajusta el pH a 9-10 con una solución acuosa de NaOH y se extrae rápidamente con cloroformo (3 X 50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se lava el residuo con hexano destilado y se seca con alto vacío, obteniéndose el producto puro (0,64 g, 70%).

IR (KBr) 3333,84, 290,53, 283525, 2811,07, 2749,38, 1756,04, 1470,28, 1415,14, 1271,03, 1196,28, 1083,84, 929,07, 831,50, 792,35, 734,78, 691,24, 548,46, 534,50 cm^{-1} . RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,66-1,72 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 3,07-3,18 (m, 4H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,7 Hz, 1H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 6,33, 42,49, 85,23, 122,61, 122,93, 127,39, 128,64, 137,07, 152,44, 167,91. EM-FIA: 282,1 y 284,1; $\text{C}_{12}\text{H}_{12}^{79}\text{BrNO}_2$ [MH^+] requiere 282,1. p.f. = 162-163°C.

ES 2 317 558 T3

d) 1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-5-bromo-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



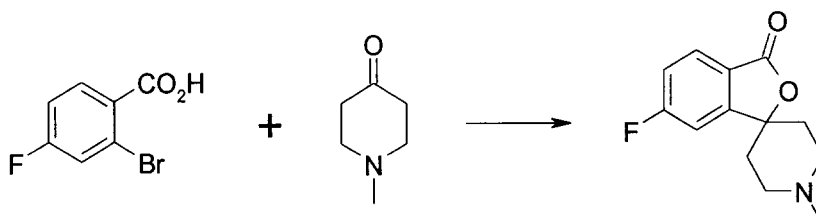
Se aplica el procedimiento general I descrito anteriormente, por acilación de la 5-bromo-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona con el ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (obtención descrita en el ejemplo 1), se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 531,5 (M+H+).

Ejemplo 122

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-(2-hidroxietoxi)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

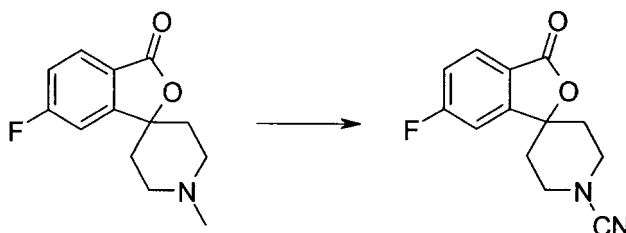
a) 6-fluor-1'-metil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



A una solución del ácido 2-bromo-4-fluor-benzoico sustituido (10,9 g, 50 mmoles) en THF seco (200 ml) se le añade por goteo a -78°C el n-butil-litio (1,6 M en hexanos) (100 mmoles) (3 h) y se agita la solución resultante durante 2 h más a la misma temperatura. Durante 30 min se añade a la misma temperatura la N-metil-4-piperidona recién destilada (7,91 g, 70 mmoles) en hexano seco (25 ml). Se mantiene la mezcla en agitación a temp. amb. y finalmente se vierte sobre éter (200 ml) y agua (300 ml). Se extrae la fase básica (acuosa) con éter (5 X 100 ml) y se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado (pH 2-3) y se extrae con éter. Se mantiene la solución acuosa en ebullición durante 1 h, después se enfría a $0-5^{\circ}\text{C}$ y se basifica (pH 9-10) con hidróxido sódico acuoso frío. Se extrae rápidamente la solución fría con cloroformo (5 X 200 ml). Se reúnen las fases clorofórmicas, se lavan con agua, se secan, se concentran, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo, que se purifica a través de alúmina neutra, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 30 al 50% en hexano, de este modo se obtienen 1,75 g (15%) del producto deseado en forma de sólido blanco.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1,68-1,75 (m, 2H), 2,18-2,19 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,44-2,52 (m, 2H), 2,68-2,84 (m, 2H), 2,84-2,85 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H); EM-FIA: 236 (M + 1).

b) 6-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-carbonitrilo

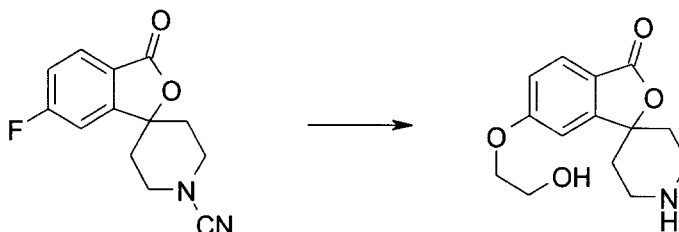


ES 2 317 558 T3

A una solución de la 6-fluor-1'-metil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (1,17 g, 5 mmoles) en cloroformo seco (10 ml) se le añade el bromuro de cianógeno (60 mmoles) y se mantiene la mezcla resultante en ebullición a reflujo durante 36 h. Se extrae la mezcla reaccionante con HCl del 5% (5 ml) y después con agua (2,5 ml). Se seca la solución clorofórmica (MgSO₄ anhidro) y se concentra, obteniéndose un sólido de color amarillo pálido, que se cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 1% en diclorometano, de este modo se obtienen 858 mg (70%) el producto deseado en forma de sólido blanco.

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,72-1,76 (m, 2H), 2,22-2,30 (m, 1H), 3,48-3,60 (m, 4H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,11-7,28 (m, 1H), 7,89-7,92 (m, 1H); IR (KBr): 3492, 3043, 2216, 1760, 1602, 1478 cm⁻¹.

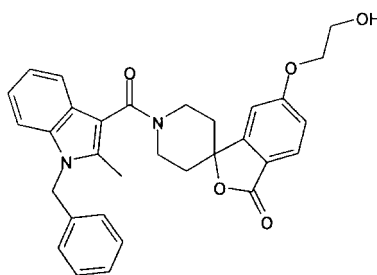
c) 5-(2-hidroxietoxi)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



Se calienta a 130°C durante 15-20 min el 6-fluor-3-oxo-1'-H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-carbonitrilo (1,23 g, 5 mmoles) con etilenglicol (5 ml) e hidróxido sódico (0,82 g, 20,5 mmoles). Se elimina la mayor parte del etilenglicol por destilación con alto vacío. Se diluye la mezcla reaccionante residual con agua y se extrae repetidamente con cloroformo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se concentran, obteniéndose un material semisólido que se purifica en columna de Al₂O₃ eluyendo con MeOH al 5-7% en CH₂Cl₂ que contiene NH₃ (acuoso), de este modo se obtienen 789 mg (60%) de el producto deseado en forma de sólido amarillo pálido.

RMN-H¹ (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1,47-1,50 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 2H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,95-2,97 (m, 2H), 3,73-3,76 (m, 2H), 4,12-4,14 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H); RMN-C¹³ (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 35,9, 42,3, 59,3, 70,4, 84,6, 106,4, 116,6, 117,0, 126,8, 156,9, 163,9, 168,5; EM-FIA: 264,3 (M + 1).

d) 1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-(2-hidroxietoxi)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

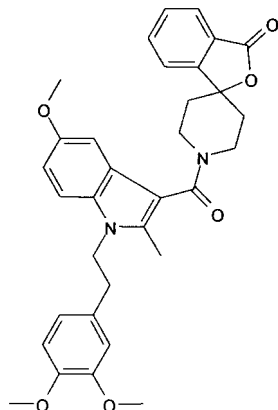


Se aplica el procedimiento general I descrito anteriormente, por acilación de la 5-(2-hidroxietoxi)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona con el ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (obtención descrita en el ejemplo 1) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 511,6 (M+H+).

Ejemplo 123

1'-([1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

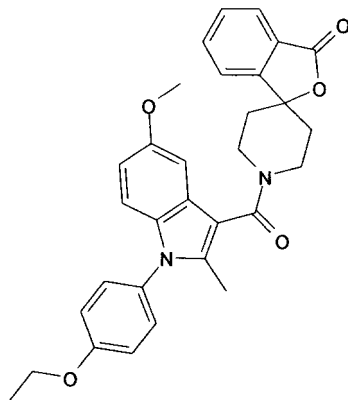


Se aplica el procedimiento general I descrito anteriormente, por acilación de la 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en el anterior ejemplo 16, con el ácido 1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 555,3 (M+H+).

Ejemplo 124

1'-([1-(4-etoxifenil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



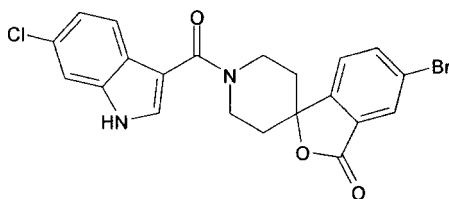
Se aplica el procedimiento general I descrito anteriormente, por acilación de la 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en el ejemplo 16, con el ácido 1-(4-etoxifenil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 511,5 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 125

5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

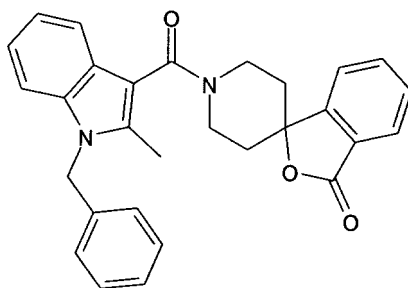


Se aplica el procedimiento general I descrito anteriormente, por acilación de la 5-bromo-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona con el ácido 1H-indol-3-carboxílico (producto comercial), se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 459,3 (M+H+).

Ejemplo 126

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

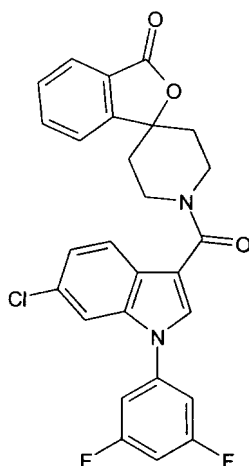


Se aplica el procedimiento general I descrito anteriormente, por acilación de la 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en el anterior ejemplo 16 con el ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (obtención descrita en el ejemplo 1), se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 451,6 (M+H+).

Ejemplo 127

1'-[[6-cloro-1-(3,5-difluorfenil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



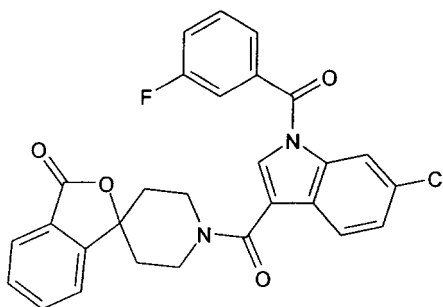
ES 2 317 558 T3

Se aplica el procedimiento general VI descrito anteriormente, por arilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con el ácido 3,5-difluorfenilborónico, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 493,1 (M+H+).

Ejemplo 128

1'-[[6-cloro-1-(3-fluorbenzoyl)-1H-indol-3-il]carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

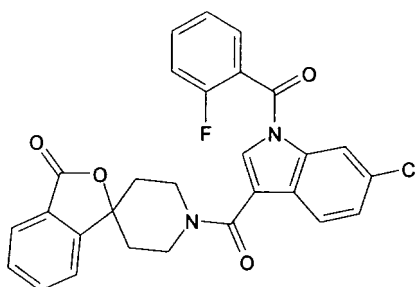


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 16) con cloruro de 3-fluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 503,4 (M+H+).

Ejemplo 129

1'-[[6-cloro-1-(2-fluorbenzoyl)-1H-indol-3-il]carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



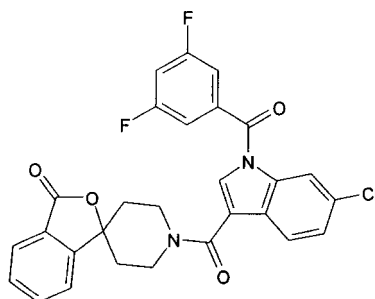
Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con cloruro de 2-fluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 503,4 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 130

1'-[(6-cloro-1-(3,5-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

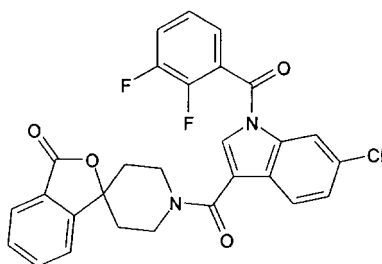


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con cloruro de 3,5-difluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 521,4 (M+H+).

Ejemplo 131

1'-[(6-cloro-1-(2,3-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

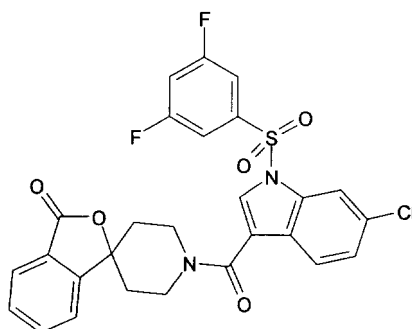


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con cloruro de 2,3-difluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 521,4 (M+H+).

Ejemplo 132

1'-[(6-cloro-1-[(3,5-difluorfenil)sulfonyl]-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

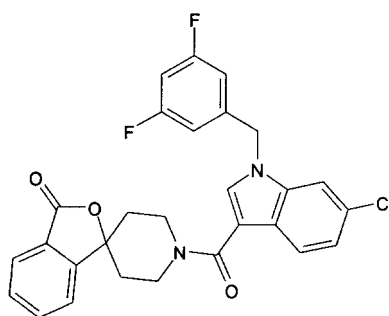


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por sulfonilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 16) con cloruro de 3,5-difluor-bencenosulfonyl, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 557,4 (M+H+).

Ejemplo 133

1'-[6-cloro-1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

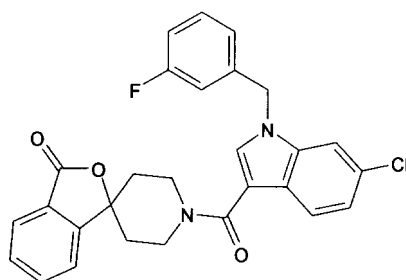


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por acilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 16) con cloruro de 3,5-difluorbencilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 507,4 (M+H+).

Ejemplo 134

1'-[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

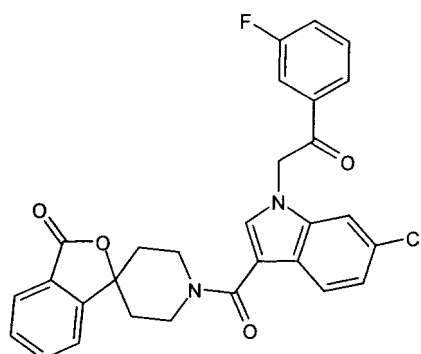


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por acilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con cloruro de 3-fluorbencilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 489,4 (M+H+).

Ejemplo 135

1'-[6-cloro-1-[2-(3-fluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



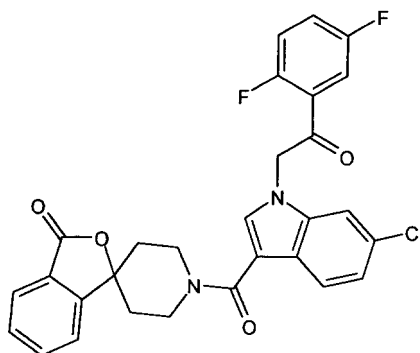
ES 2 317 558 T3

Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por acilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con la 2-cloro-1-(3-fluor-fenil)-etanona, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 517,4 (M+H+).

Ejemplo 136

1'-({6-cloro-1-[2-(2,5-difluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

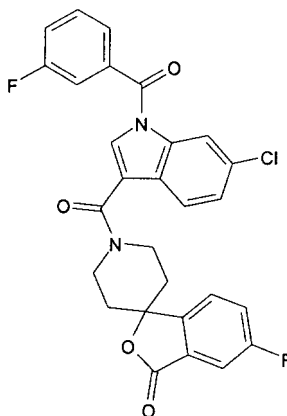


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por acilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con la 2-cloro-1-(2,5-difluor-fenil)-etanona, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 535,4 (M+H+).

Ejemplo 137

1'-[[6-cloro-1-(3-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

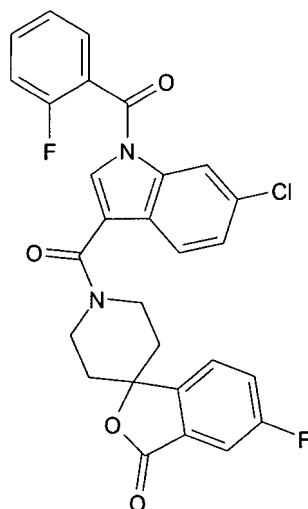


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con cloruro de 3-fluorbenzoilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 521,4 (M+H+).

Ejemplo 138

1'-[6-cloro-1-(2-fluorbenzoyl)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

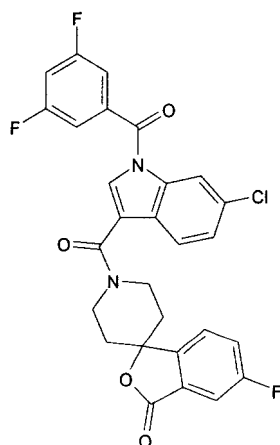


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con cloruro de 2-fluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 521,4 (M+H+).

Ejemplo 139

1'-[6-cloro-1-(2,3-difluorbenzoyl)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

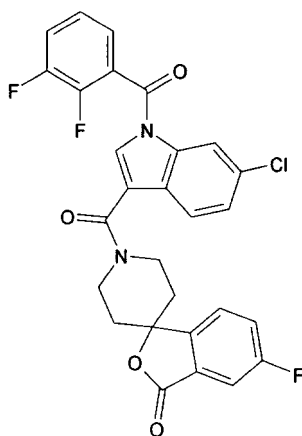


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con cloruro de 2,3-difluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 539,4 (M+H+).

Ejemplo 140

1'-[(6-cloro-1-(2,3-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

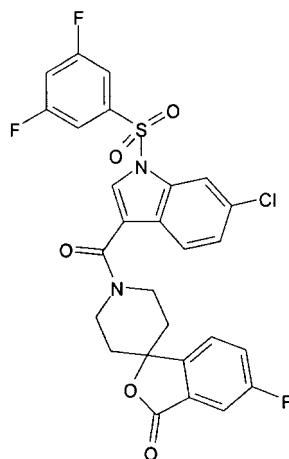


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con cloruro de 2,3-difluorbenzoilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 539,3 (M+H+).

Ejemplo 141

1'-[(6-cloro-1-[(3,5-difluorfenil)sulfonyl]-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

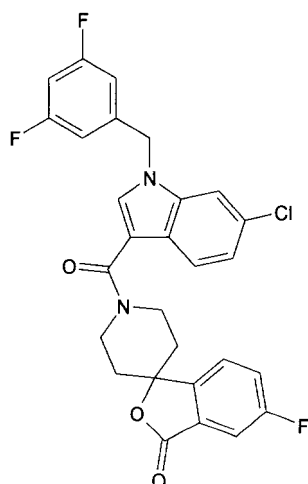


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por sulfonilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con cloruro de 3,5-difluor-bencenosulfonilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 575,3 (M+H+).

Ejemplo 142

1'-[6-cloro-1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

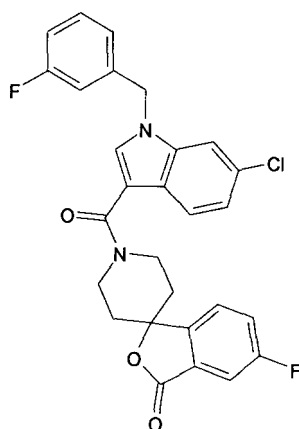


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con cloruro de 3,5-difluorbencilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 525,4 (M+H+).

Ejemplo 143

1'-[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

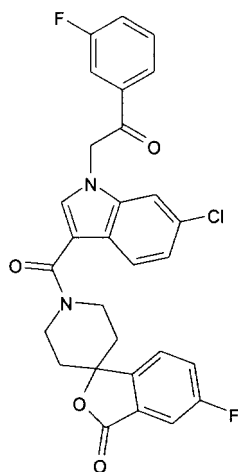


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con cloruro de 3-fluorbencilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 507,4 (M+H+).

Ejemplo 144

1'-({6-cloro-1-[2-(3-fluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

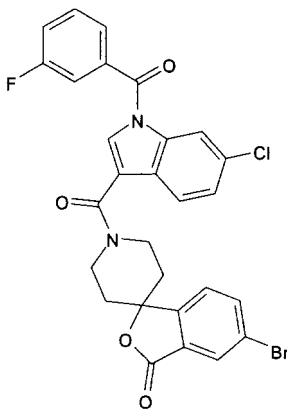


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con la 2-cloro-1-(3-fluor-fenil)-etanona, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 535,4 (M+H+).

Ejemplo 145

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



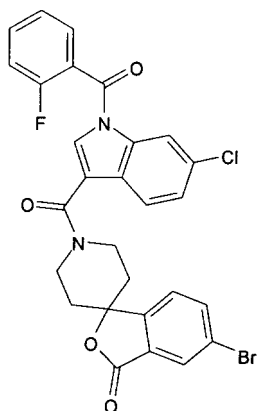
Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona con cloruro de 3-fluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 581,2 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 146

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(2-fluorbenzoyl)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

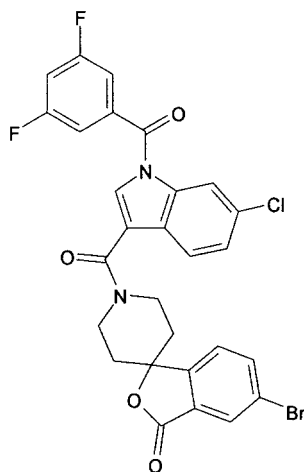


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona con cloruro de 3-fluorbenzoilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 581,2 (M+H+).

Ejemplo 147

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbenzoyl)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



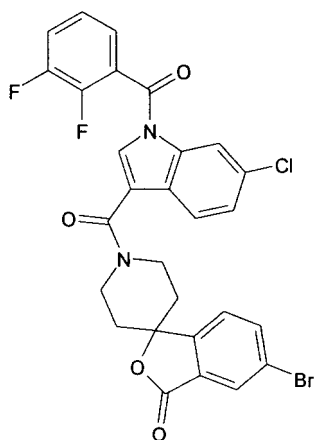
Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona con cloruro de 3,5-difluorbenzoilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 599,2 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 148

5-bromo-1'-[(6-cloro-1-(2,3-difluorbenzoyl)-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

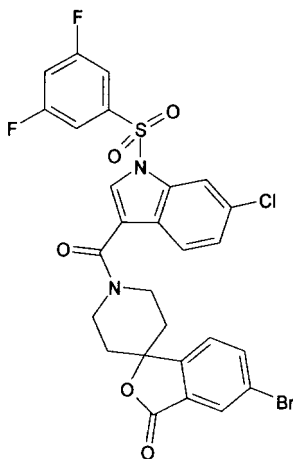


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona con cloruro de 2,3-difluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 599,2(M+H⁺)

Ejemplo 149

5-bromo-1'-[(6-cloro-1-[(3,5-difluorfenil)sulfonyl]-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



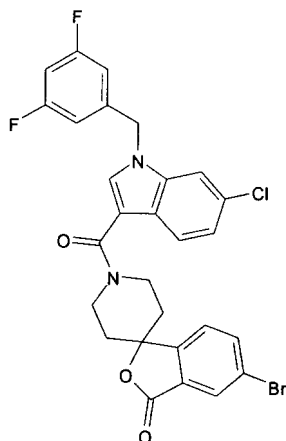
Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por sulfonilación de la 5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona con cloruro de 3,5-difluor-bencenosulfonilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 635,2 (M+H⁺).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 150

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

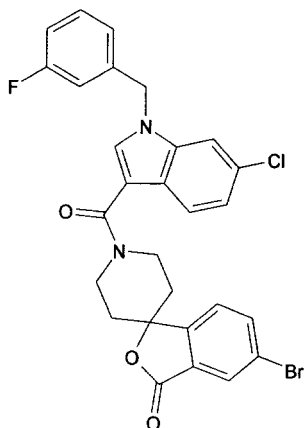


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona con cloruro de 3,5-difluorbencilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 585,2 (M+H+).

Ejemplo 151

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

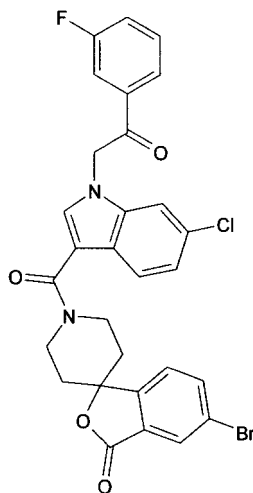


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona con cloruro de 3-fluorbencilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 567,3 (M+H+).

Ejemplo 152

5-bromo-1'-({6-cloro-1-[2-(3-fluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

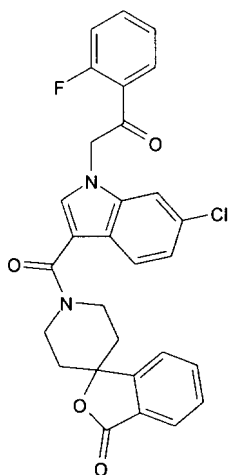


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona con la 2-cloro-1-(3-fluor-fenil)-etanona, producto comercial se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 595,3 (M+H+).

Ejemplo 153

1'-({6-cloro-1-[2-(2-fluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

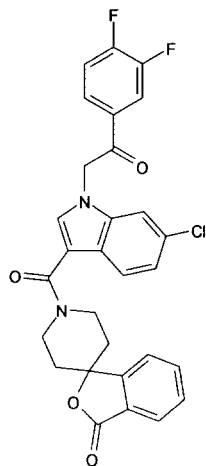


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en el ejemplo 16 con la 2-cloro-1-(3-fluor-fenil)-etanona, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 517,4 (M+H+).

Ejemplo 154

1'-({6-cloro-1-[2-(3,4-difluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

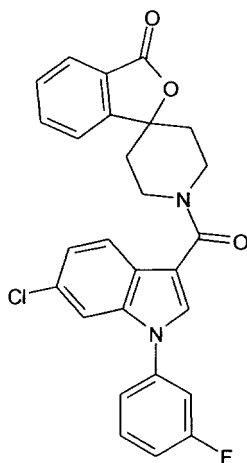


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona obtenida del modo descrito en el anterior ejemplo 16 con la 2-cloro-1-(3,4-difluor-fenil)etanona, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 535,4 (M+H+).

Ejemplo 155

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorfenil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

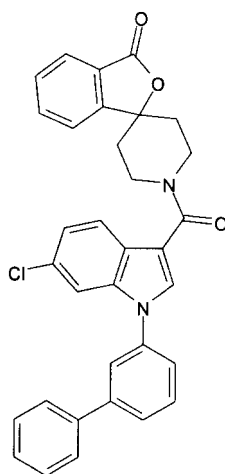


Se aplica el procedimiento general VI descrito anteriormente, por arilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 16) con el ácido 3-fluorfenilborónico, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 475,0 (M+H+).

Ejemplo 156

1'-[(1-bifenil-3-il-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

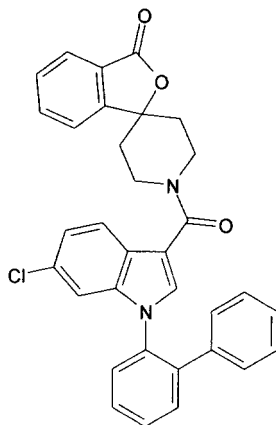


Se aplica el procedimiento general VI descrito anteriormente, por arilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con el ácido 3-bifenilbórico, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 533,0 (M+H+).

Ejemplo 157

1'-[(1-bifenil-2-il-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



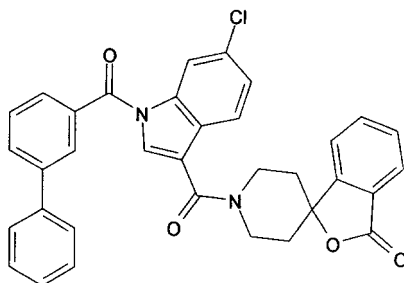
Se aplica el procedimiento general VI descrito anteriormente, por arilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con el ácido 2-bifenilbórico, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 533,0 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 158

1'-[1-(bifenil-3-ilcarbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

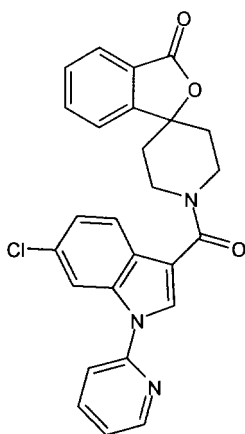


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con el cloruro de bifenil-3-carbonilo se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 561,4 (M+H+).

Ejemplo 159

1'-[(6-cloro-1-piridin-2-il-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

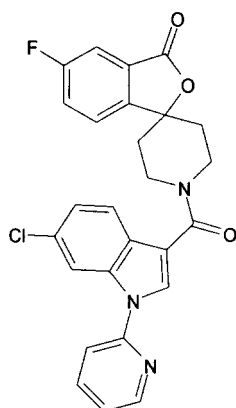


A una solución de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 16) en DMF seca se le añade NaH (1 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min, después se trata con 2-fluorpiridina (1,5 eq.) y se calienta a 140°C por irradiación en microondas durante 15 min. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 38%.

EM/ES m/e (%): 458,1 (M+H+).

Ejemplo 160

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

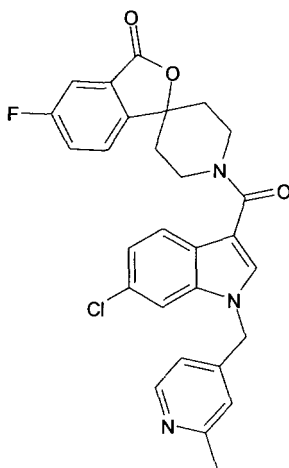


A una solución de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) en DMF seca se le añade NaH (1 eq.), se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min, después se trata con 2-fluorpiridina (1,5 eq.) y se calienta a 140°C por irradiación en microondas durante 15 min. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 36%.

EM/ES m/e (%): 476,0 (M+H+).

Ejemplo 161

1'-({6-cloro-1-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

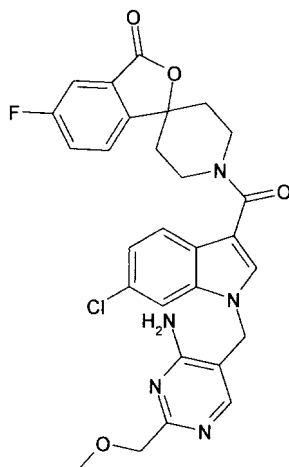


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con la 4-clorometil-2-metilpiridina (descrita en WO 2006023707) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 504,2 (M+H+).

Ejemplo 162

1'-[(1-[(4-amino-2-(metoximetil)pirimidin-5-il)metil]-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

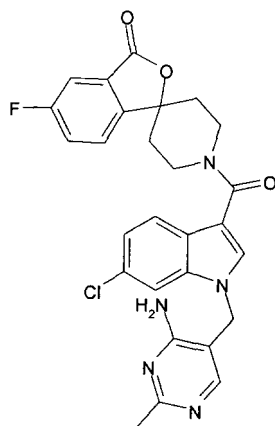


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con la 5-clorometil-2-metoxi-pirimidin-4-ilamina se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 550,2 (M+H+).

Ejemplo 163

1'-[(1-[(4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil]-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

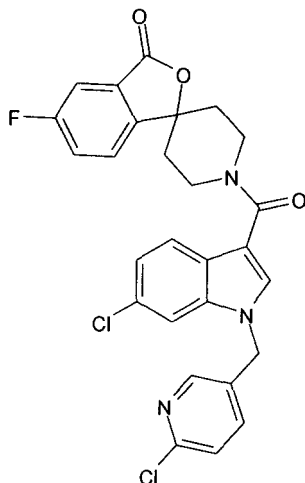


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 19) con la 5-clorometil-2-metil-pirimidin-4-ilamina (descrita en Pharmaceutical Chemistry Journal (traducción del Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal) (1999), 33(2), 101-103) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 520,2 (M+H+).

Ejemplo 164

1'-({6-cloro-1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

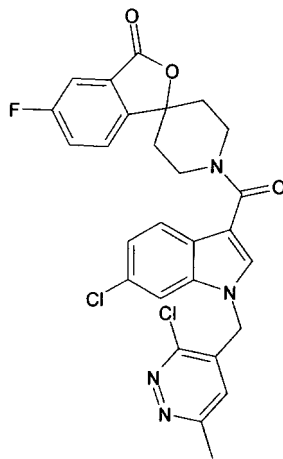


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con la 2-cloro-5-clorometilpiridina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 524,1 (M+H+).

Ejemplo 165

1'-({6-cloro-1-[(3-cloro-6-metilpiridazin-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

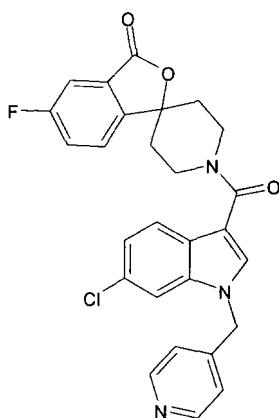


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 19) con la 3-cloro-4-clorometil-6-metil-piridazina (preparada según US 3453277) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 539,1 (M+H+).

Ejemplo 166

1'-[[6-cloro-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

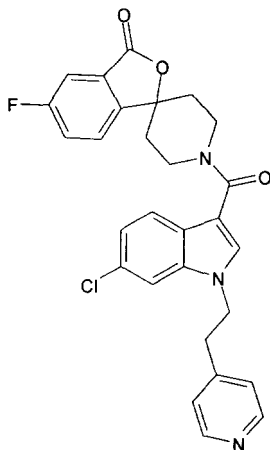


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con la 4-bromometil-piridina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,75 (m, 2H), 2,26-2,39 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 5,6 (s, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,65 (m, 3H), 7,8 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,52 (d, 2H).

Ejemplo 167

1'-[[6-cloro-1-(2-piridin-4-iletil)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

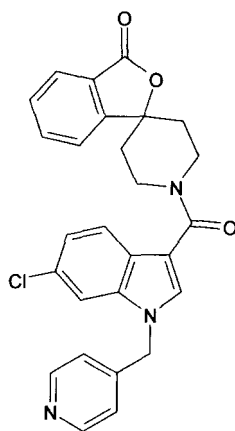


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con la 4-(2-bromo-etil)-piridina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 504,2 (M+H⁺).

Ejemplo 168

1'-[[6-cloro-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

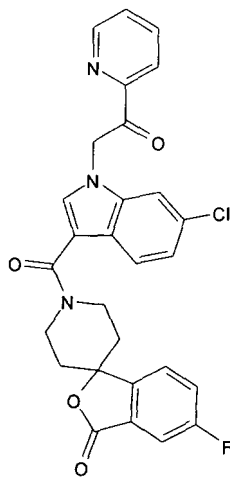


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con la 4-bromometilpiridina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 472,3 (M+H+).

Ejemplo 169

1'-[[6-cloro-1-(2-oxo-2-piridin-2-ilet)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

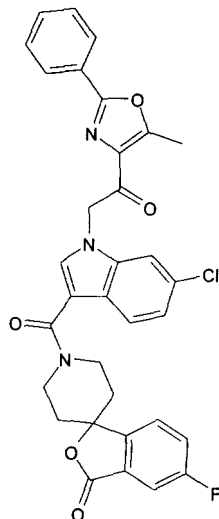


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 19) con la 2-bromo-1-piridin-2-iletanona, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 518,4 (M+H+).

Ejemplo 170

1'-[(6-cloro-1-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con la 2-bromo-1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etanona (descrita en Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35(14), 2617-26) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 598,4 (M+H+).

Ejemplo 171

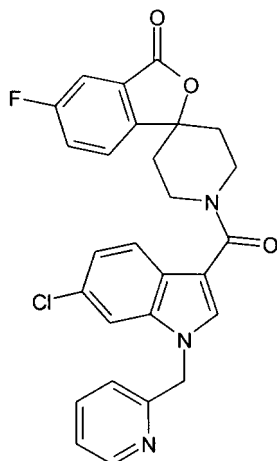
1'-[(6-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

a) *metanosulfonato de piridin-3-ilmetilo*

A una mezcla de 2-(hidroximetil)piridina, DMAP y NEt₃ se le añade lentamente a 0°C el MsCl y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrae la mezcla reaccionante con agua y diclorometano. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH 99:1) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 52%.

EM/ES m/e (%): 188,1 (M+H+).

b) *1'-[(6-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona*



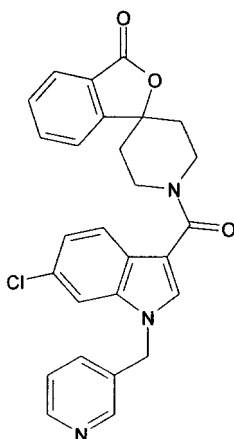
ES 2 317 558 T3

Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el metanosulfonato de piridin-2-ilmetilo (descrito en WO 9955318) se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 29%.

EM/ES m/e (%): 490,0 (M+H+).

Ejemplo 172

1'-[[6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

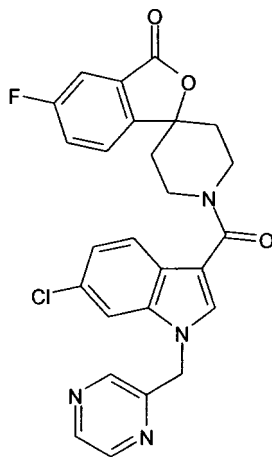


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con la 3-bromometilpiridina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 472,1 (M+H+).

Ejemplo 173

1'-[[6-cloro-1-(pirazin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el metanosulfonato de pirazin-2-ilmetilo (obtención descrita en WO 2002064574) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 491,0 (M+H+).

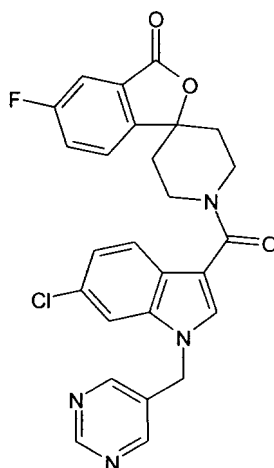
Ejemplo 174

1'-[6-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

a) *metanosulfonato de pirimidin-5-ilmetilo*

A una mezcla de pirimidin-5-il-metanol, DMAP y NEt_3 se le añade lentamente a 0°C el MsCl y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se extrae la mezcla reaccionante con agua y diclorometano. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente. Por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 40%.

b) *1'-[6-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona*

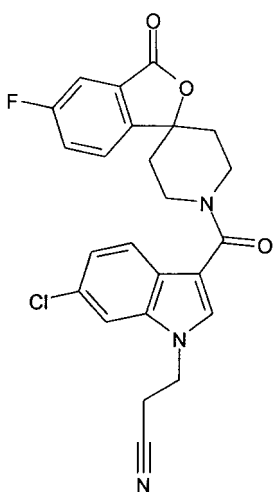


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el metanosulfonato de pirimidin-5-ilmetilo se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 491,0 (M+H+).

Ejemplo 175

3-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}propanonitrilo



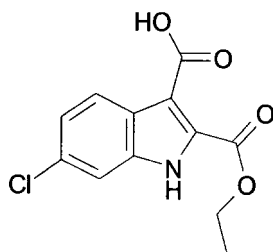
Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el 3-bromo-propionitrilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 452,0 (M+H+).

Ejemplo 176

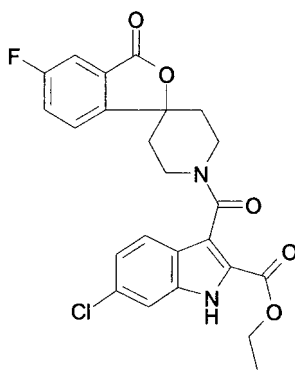
1'-[(7-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

a) 6-cloro-1H-indol-2,3-dicarboxilato de 2-etilo



A una solución del 6-cloro-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, producto comercial, en t-BuOH y 2-metil-2-buteno (50 eq.) se le añaden 9,2 eq. de NaClO₂ (9 eq.) y NaH₂PO₄ acuoso (7 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentra la mezcla, se disuelve en H₂O, se ajusta a pH = 7 y después se extrae con EtOAc; por concentración parcial de la fase orgánica precipita el producto en un rendimiento del 52%.

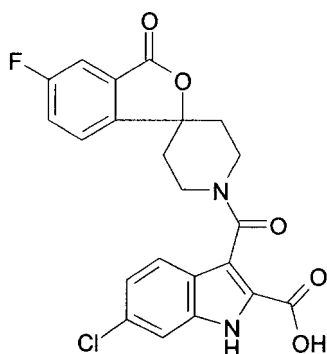
b) 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Se aplica el procedimiento general I descrito anteriormente, por acilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con 6-cloro-1H-indol-2,3-dicarboxilato de 2-etilo se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 471,0 (M+H+).

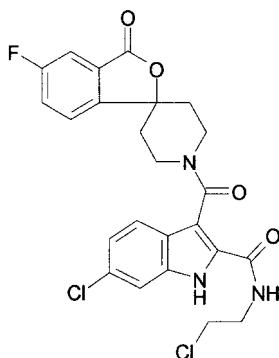
c) ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico



ES 2 317 558 T3

Se trata a 80°C durante 12 h una solución del 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo en EtOH con 2 eq. de LiOH acuoso 1N, después se concentra y se disuelve en HCl 1N y se extrae con diclorometano. Por evaporación del disolvente se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 72%.

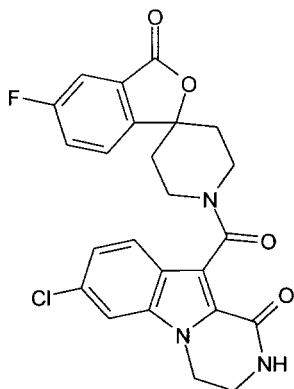
d) 6-cloro-N-(2-cloroetil)-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida



A una solución agitada del ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico en diclorometano se le añaden EDC, HOBt, NEt₃ y 2-cloroetilamina, clorhidrato. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 días. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano 1:1) se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 59%.

EM m/e (%): 504,0 (M+H⁺).

e) 1'-[(7-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

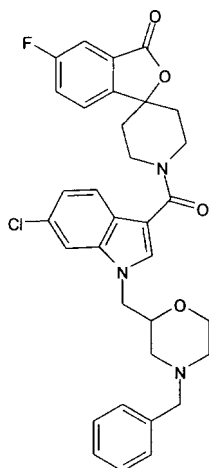


Se trata una solución de la 6-cloro-N-(2-cloroetil)-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida en DMF seca con NaH (1 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h, después se trata con otra porción de NaH (1 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Por dilución con agua, extracción con EtOAc y lavado con una solución acuosa de NH₄Cl se obtiene el producto en bruto, que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH 98:2), obteniéndose el producto deseado en un rendimiento del 42%.

EM/ES m/e (%): 468,3 (M+H⁺).

Ejemplo 177

1'-({1-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-6-cloro-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

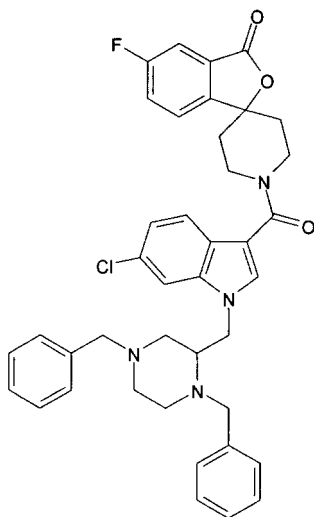


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 19) con la 4-bencil-2-(clorometil)morfolina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 588,2 (M+H+).

Ejemplo 178

1'-({6-cloro-1-[(1,4-dibencilpiperazin-2-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

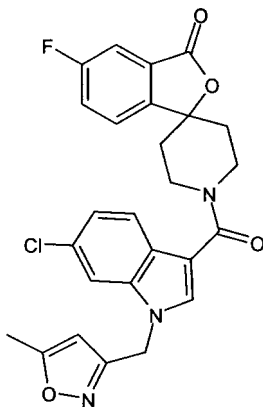


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con la 1,4-dibencil-2-clorometil-piperazina (descrita en Journal of Medicinal Chemistry 1999, 42(9), 1587-1603) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 677,3 (M+H+).

Ejemplo 179

1'-({6-cloro-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

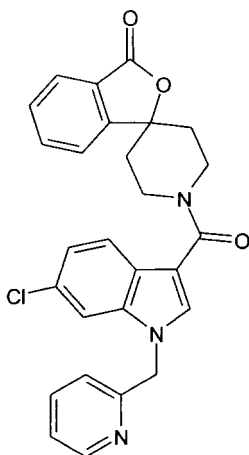


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el metanosulfonato de 5-metil-isoxazol-3-ilmetilo (descrito en WO 2004092172) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 494,1 (M+H+).

Ejemplo 180

1'-{[6-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

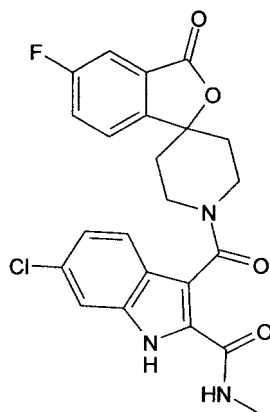


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 16) con el metanosulfonato de piridin-2-ilmetilo (descrito en WO 9955318) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 472,1 (M+H+).

Ejemplo 181

6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indol-2-carboxamida



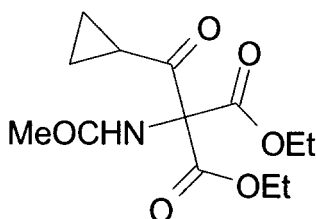
Se trata una suspensión del ácido 6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico en diclorometano con EDC (1,2 eq.), HOBt (1,2 eq.) y Et₃N (1,2 eq.) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se añade metilamina (1 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el producto deseado.

EM/ES m/e (%): 456,1 (M+H+).

Ejemplo 182

1'-({6-cloro-1-[(5-ciclopropil-2-metil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

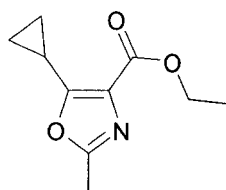
a) 2-acetilamino-2-ciclopropanocarbonil-malonato de dietilo



A una solución de 6 eq. de KOt-Bu en THF a temperatura ambiente se le añaden 6 eq. del 2-acetilamino-malonato de dietilo y pasados 5 min 1 eq. del cloruro de ciclopropano-carbonilo. Después de 15 min se concentra la mezcla y se reparte entre EtOAc y H₂O. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose el producto deseado en un rendimiento del 60%.

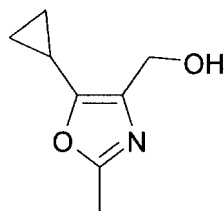
EM/ES m/e (%): 286,2 (M+H+).

b) 5-ciclopropil-2-metil-oxazol-4-carboxilato de etilo



Se trata el 2-acetilamino-2-ciclopropanocarbonil-malonato de dietilo en DMSO con 2 eq. de H₂O y se agita a temperatura ambiente durante 6 h, después se extrae con Et₂O, obteniéndose después de la concentración el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 34%.

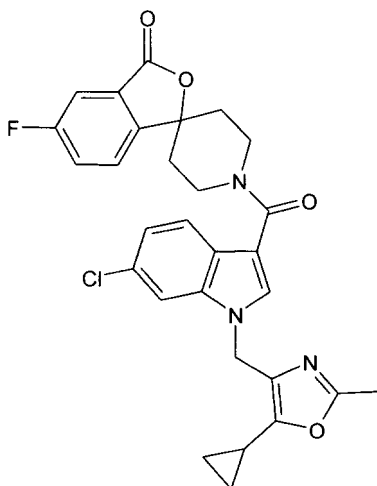
c) (5-ciclopropil-2-metil-oxazol-4-il)-metanol



Se trata a 0°C una solución de 5-ciclopropil-2-metil-oxazol-4-carboxilato de etilo en Et₂O sucesivamente con (2 x 2,3 eq.) de LiBH₄ y se agita durante 1 h. Después se le añaden 10 eq. de MeOH y se agita la solución a temperatura ambiente durante 4 h. Por adición sucesiva de una solución acuosa de NH₄Cl (desprendimiento de H₂) y después Na₂CO₃/NaCl se forma una mezcla que se extrae con EtOAc, obteniéndose después de la concentración el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 16%.

EM/ES m/e (%): 154,1 (M+H+).

d) 1'-[(6-cloro-1-[(5-ciclopropil-2-metil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il]carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

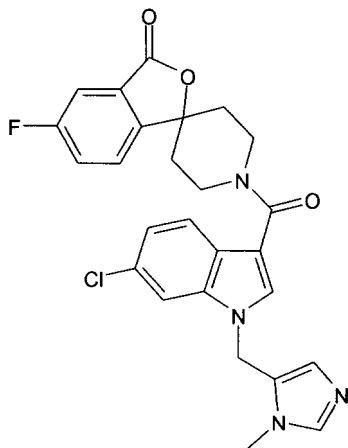


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el metanosulfonato de 5-ciclopropil-2-metil-oxazol-4-ilmetilo (obtenido por mesilación del (5-ciclopropil-2-metil-oxazol-4-il)-metanol) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 534,2 (M+H+).

Ejemplo 183

1'-({6-cloro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

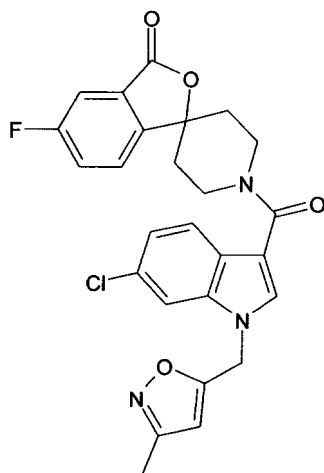


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el metanosulfonato de 3-metil-3H-imidazol-4-ilmetilo (obtenido por mesilación del (3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanol, producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 493,1 (M+H+).

Ejemplo 184

1'-({6-cloro-1-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

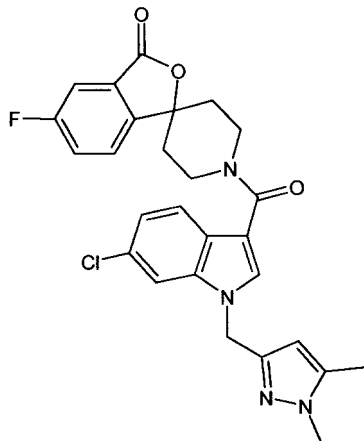


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el metanosulfonato de 3-metil-isoxazol-5-ilmetilo (descrito en Heterocycles 23(3), 571-83; 1985) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 494,1 (M+H+).

Ejemplo 185

1'-({6-cloro-1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

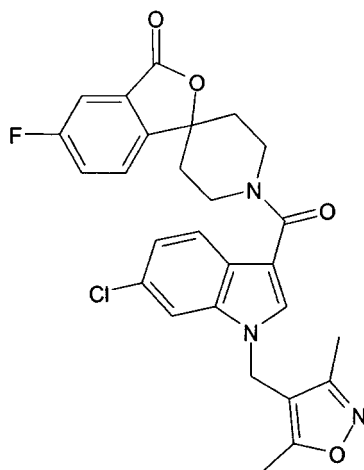


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el metanosulfonato de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetilo (obtenido por mesilación del metanosulfonato de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetilo, producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 507,2 (M+H+).

Ejemplo 186

1'-({6-cloro-1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

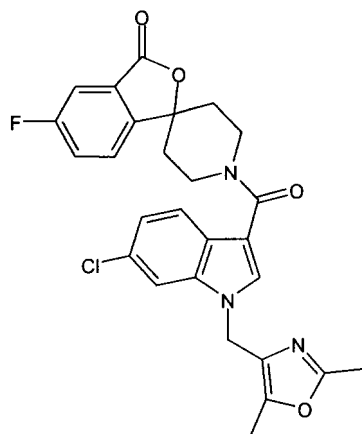


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 19) con el metanosulfonato de 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetilo (obtenido por mesilación del (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-metanol, producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 508,2 (M+H+).

Ejemplo 187

1'-({6-cloro-1-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

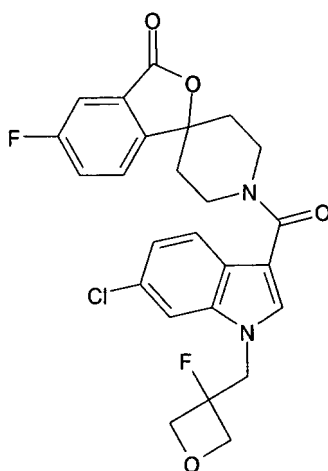


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 19) con el metanosulfonato de 2,5-dimetil-oxazol-4-ilmetilo (obtenido por mesilación de (2,5-dimetil-oxazol-4-il)-metanol, descrito en Organic Letters (1999), 1(1), 87-90) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 508,1 (M+H+).

Ejemplo 188

1'-({6-cloro-1-[(3-fluoroxetan-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

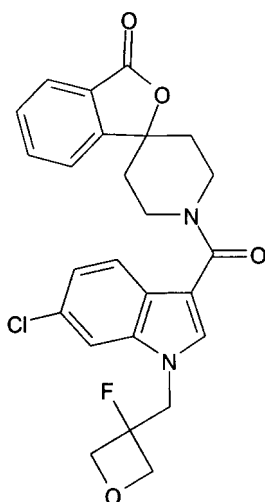


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el 3-bromometil-3-fluor-oxetano (descrito en US2005215599) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 487,1 (M+H+).

Ejemplo 189

1'-[(6-cloro-1-[(3-fluoroxetan-3-il)metil]-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

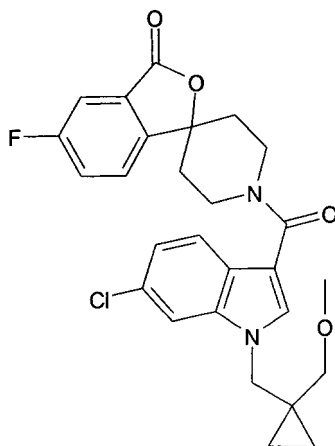


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 16) con el 3-bromometil-3-fluor-oxetano (descrito en US2005215599) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 469,2 (M+H+).

Ejemplo 190

1'-[(6-cloro-1-{[1-(metoximetil)ciclopropil]metil}-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

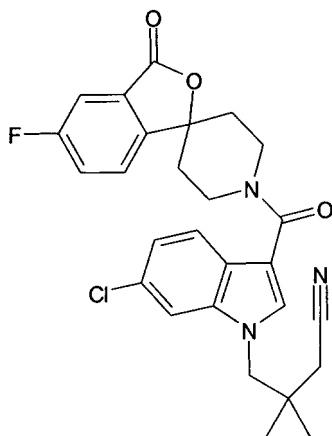


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el 1-bromometil-1-metoximetil-ciclopropano (descrito en WO 2001-032633) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 497,5 (M+H+).

Ejemplo 191

[1-({6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)ciclopropil]acetonitrilo

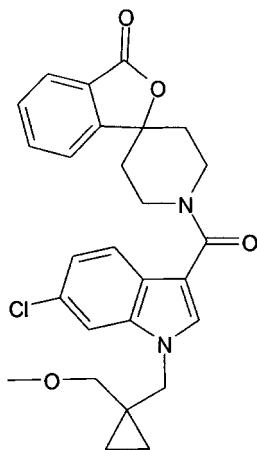


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el 1-bromometil-ciclopropanocarbonitrilo (descrito en EP 148004) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 492,5 (M+H+).

Ejemplo 192

1'-[(6-cloro-1-{[1-(metoximetil)ciclopropil]metil}-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

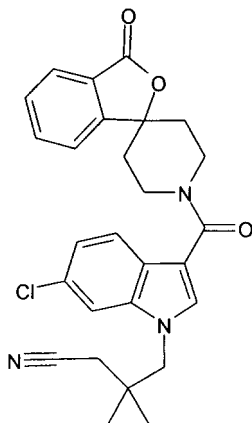


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del anterior ejemplo 16) con el 1-bromometil-1-metoximetil-ciclopropano (obtenido del modo descrito en WO 2001032633) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 479,5 (M+H+).

Ejemplo 193

[1-({6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)ciclopropil]acetonitrilo

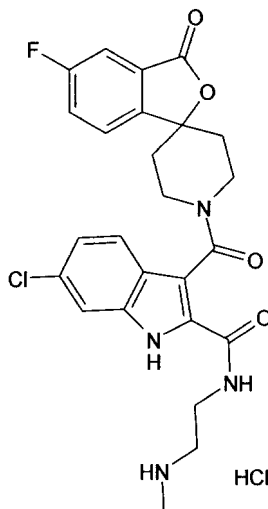


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con el 1-bromometil-1-metoximetil-ciclopropano (obtenido con arreglo al WO 2001-032633) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 474,5 (M+H+).

Ejemplo 194

6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-[2-(metilamino)etil]-1H-indol-2-carboxamida, clorhidrato

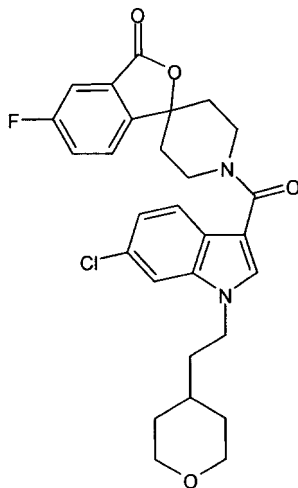


Se trata una solución de {2-[(6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-il)carbonil]amino}etil}metilcarbamato de tert-butilo con 4 eq. de HCl en dioxano y se agita a temperatura ambiente durante 3 h, después se trata con otra porción de 4 eq. de HCl en dioxano. Se agita la solución a temperatura ambiente durante 16 h y se concentra, obteniéndose el producto en un rendimiento del 58%.

EM/ES m/e (%): 511,2 (M+H+).

Ejemplo 195

1'-({6-cloro-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona, clorhidrato

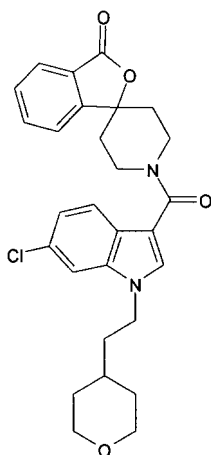


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el 4-(2-bromo-etil)-tetrahidro-pirano (descrito en US 2004220214) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 511,2 (M+H+).

Ejemplo 196

1'-({6-cloro-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



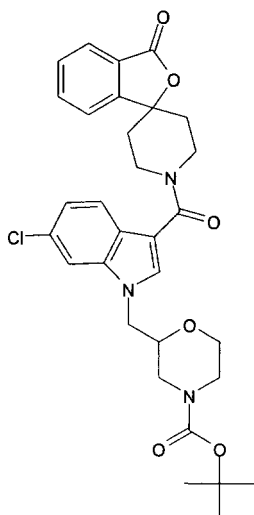
Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con el 4-(2-bromo-etil)-tetrahidro-pirano (descrito en US 2004220214) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 493,2 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 197

2-({6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

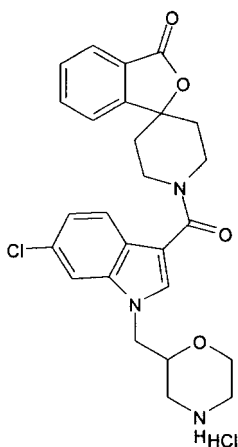


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con el 2-clorometilmorfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en WO 2006020415) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 580,0 (M+H+).

Ejemplo 198

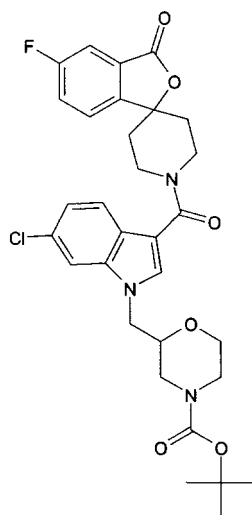
1'-{[6-cloro-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona, clorhidrato



Se disuelve el 2-({6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en una solución de HCl (5 eq.) en dioxano y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Se añade otra porción de HCl (5 eq.) en dioxano y se agita la solución a temperatura ambiente durante 5 h más. Por concentración se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 96%. EM/ES m/e (%): 480,2 (M+H+).

Ejemplo 199

2-({6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

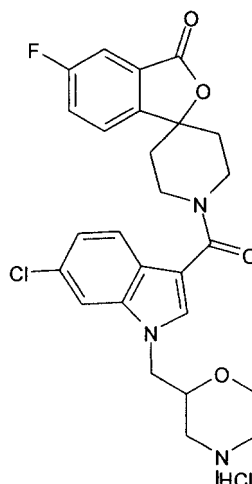


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con el 2-clorometil-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en WO 2006020415) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 598,2 (M+H+).

Ejemplo 200

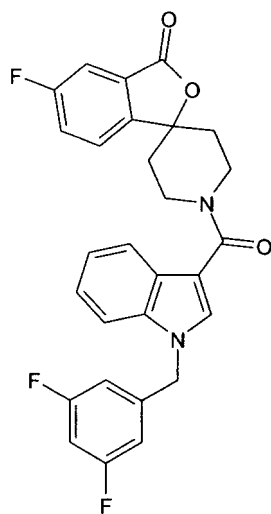
1'-{[6-cloro-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona, diclorhidrato



Se disuelve el 2-({6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo en una solución de HCl (5 eq.) en dioxano y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Se añade otra porción de HCl (5 eq.) en dioxano y se agita la solución a temperatura ambiente durante 5 h más. Por concentración se obtiene el producto deseado en un rendimiento cuantitativo. EM/ES m/e (%): 498,1 (M+H+).

Ejemplo 201

1'-[1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

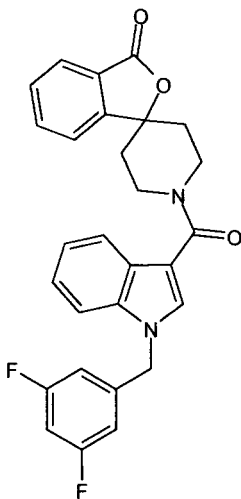


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 19) con cloruro de 3,5-difluorbencilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 491,5 (M+H+).

Ejemplo 202

1'-[1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

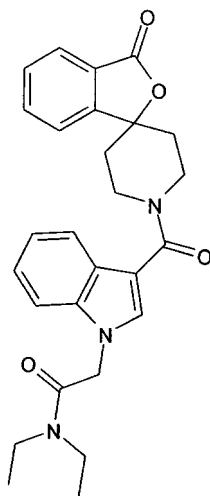


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con cloruro de 3,5-difluorbencilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 473,5 (M+H+).

Ejemplo 203

N,N-Dietil-2-{3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetamida



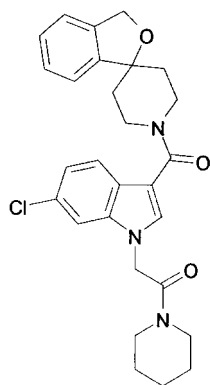
Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (obtenida por el método del ejemplo 16) con la 2-cloro-N,N-dietil-acetamida, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 460,6 (M+H+).

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-d)

Ejemplo 204

1'-{[6-cloro-1-(2-oxo-2-piperidin-1-ilet)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

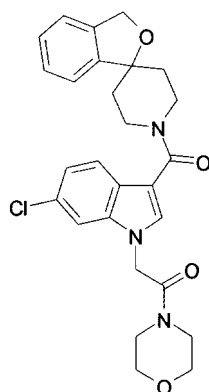


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) con la 2-cloro-1-piperidin-1-il-etanona, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco.

EM/ES m/e (%): 492,1 (M+H+).

Ejemplo 205

1'-[(6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

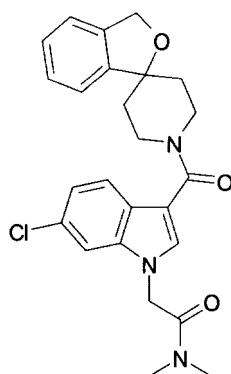


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) con la 2-cloro-1-morfolin-4-il-etanona, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco.

EM/ES m/e (%): 494,1 (M+H+).

Ejemplo 206

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetilacetamida

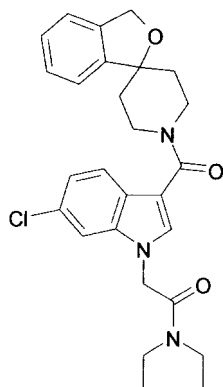


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) con la 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco.

EM/ES m/e (%): 452,0 (M+H+).

Ejemplo 207

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dietilacetamida

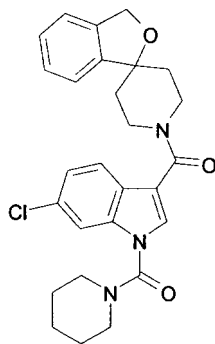


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) con la 2-cloro-N,N-dietil-acetamida, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco.

EM/ES m/e (%): 480,1 (M+H+).

Ejemplo 208

1'-[[6-cloro-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

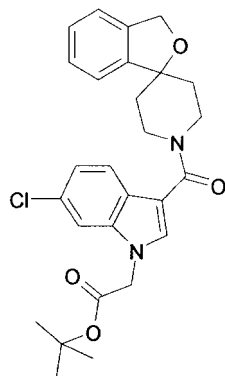


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) con cloruro de piperidina-1-carbonilo, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco.

EM/ES m/e (%): 478,0 (M+H+).

Ejemplo 209

[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acetato de tert-butilo

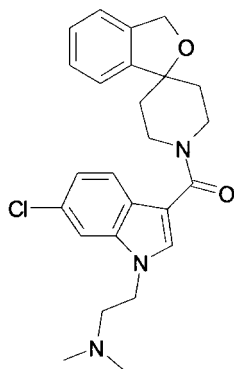


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) con el cloro-acetato de tert-butilo, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 481,3 (M+H+).

Ejemplo 210

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetiletanamina

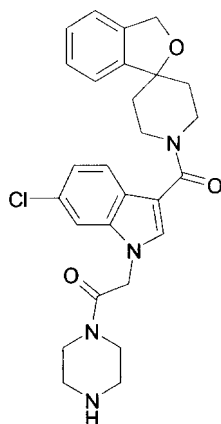


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) con la (2-cloro-etil)-dimetil-amina, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 438,4 (M+H+).

Ejemplo 211

1'-[(6-cloro-1-(2-oxo-2-piperazin-1-ilet)-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

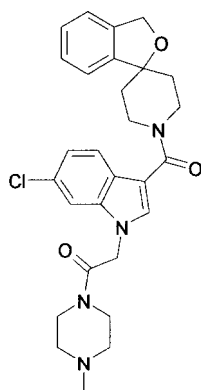


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) con el 4-(2-cloro-acetil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco después de haber eliminado el grupo protector Boc en condiciones estándar (TFA /diclorometano, temperatura ambiente).

EM/ES m/e (%): 493,1 (M+H+).

Ejemplo 212

1'-[(6-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

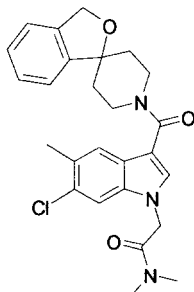


Se aplica el procedimiento general V descrito anteriormente, por alquilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (cuya obtención se describe en el ejemplo 69) con la 2-cloro-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona, producto comercial, como electrófilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM/ES m/e (%): 507,4 (M+H+).

Ejemplo 213

2-[6-cloro-5-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetilacetamida



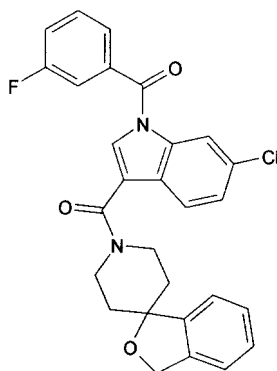
Adición de amida según el procedimiento general I descrito anteriormente:

- amina: espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina], obtenida del modo descrito en J. Org. Chem. 41, 2628, 1976,
- ácido: ácido 6-cloro-1-dimetilcarbamoilmetil-5-metil-1H-indol-3-carboxílico,

EM/ES m/e (%): 466,3 (M+H+).

Ejemplo 214

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbenzoyl)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

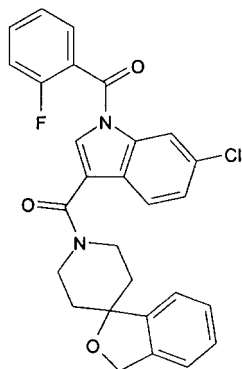


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con cloruro de 3-fluorbenzoylo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 489,4 (M+H+).

Ejemplo 215

1'-[(6-cloro-1-(2-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

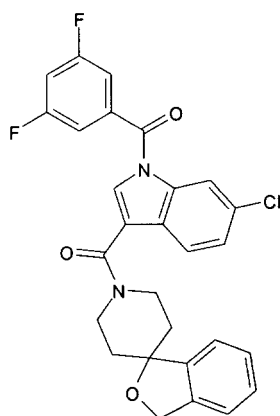


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con cloruro de 2-fluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 489,4 (M+H+).

Ejemplo 216

1'-[(6-cloro-1-(3,5-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

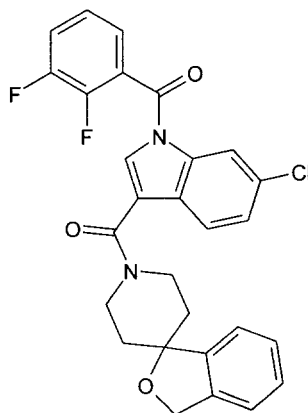


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con cloruro de 3,5-difluorbenzoílo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 507,4 (M+H+).

Ejemplo 217

1'-[6-cloro-1-(2,3-difluorbenzoyl)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

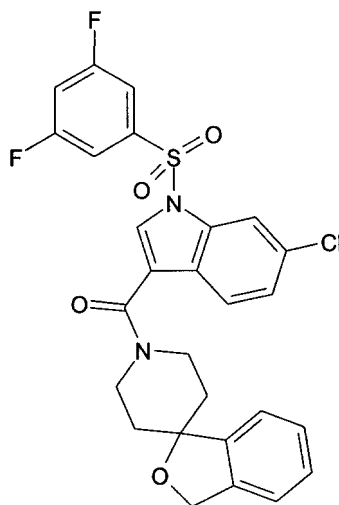


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con cloruro de 2,3-difluorbenzoilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 507,4 (M+H+).

Ejemplo 218

1'-[6-cloro-1-[(3,5-difluorfenil)sulfonyl]-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

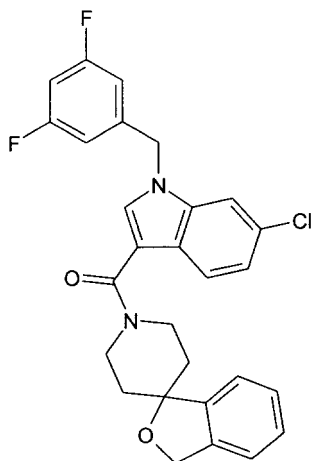


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por sulfonilación de la 1'-[(5-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con cloruro de 3,5-difluor-bencenosulfonilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 543,3 (M+H+).

Ejemplo 219

1'-[[6-cloro-1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

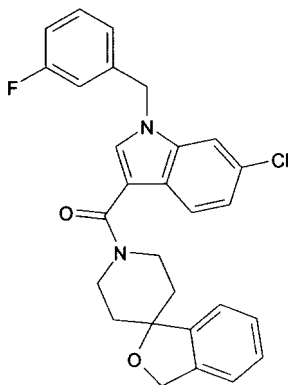


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con cloruro de 3,5-difluorbencil, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 493,4 (M+H+).

Ejemplo 220

1'-[[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

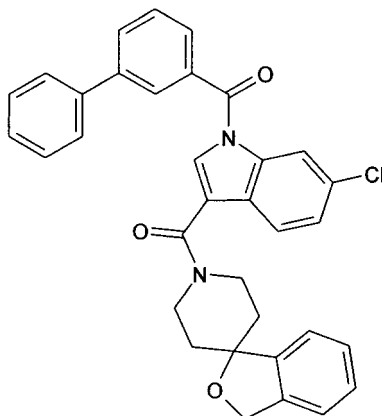


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con cloruro de 3-fluorbencil, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 475,4 (M+H+).

Ejemplo 221

1'-[[1-(bifenil-3-ilcarbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

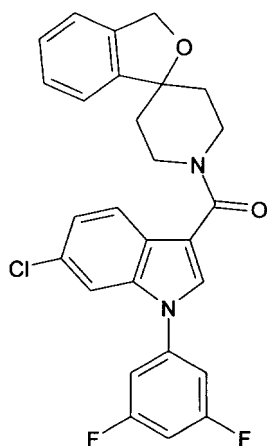


Se aplica el procedimiento general VII descrito anteriormente, por acilación de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con cloruro de bifenil-3-carbonilo, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 547,4 (M+H+).

Ejemplo 222

1'-[[6-cloro-1-(3,5-difluorfenil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



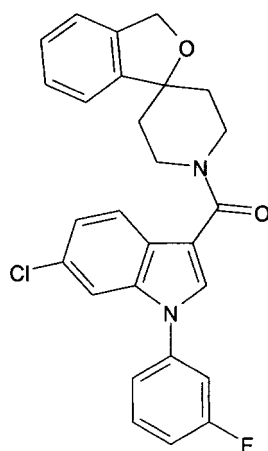
Se aplica el procedimiento general VI descrito anteriormente, por arilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el ácido 3,5-difluorfenilborónico, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 478,9 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 223

1'-[[6-cloro-1-(3-fluorfenil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

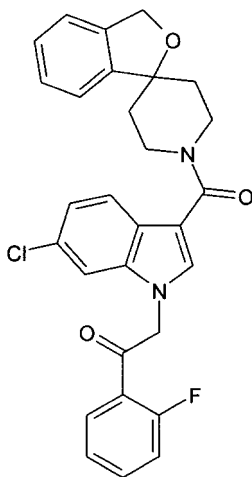


Se aplica el procedimiento general VI descrito anteriormente, por arilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el ácido 3-fluorfenilborónico, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 461,1 (M+H+).

Ejemplo 224

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-(2-fluorfenil)etanona

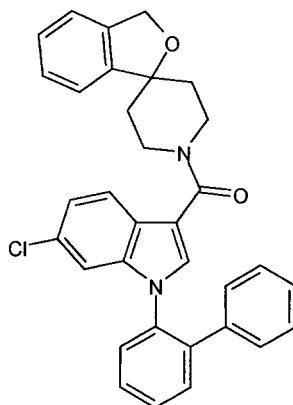


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con la 2-bromo-1-(2-fluor-fenil)-etanona, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 503,4 (M+H+).

Ejemplo 225

1'-[(1-bifenil-2-il-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

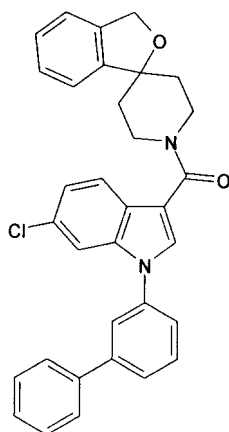


Se aplica el procedimiento general VI descrito anteriormente, por arilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el ácido 2-bifenilborónico, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 519,3 (M+H+).

Ejemplo 226

1'-[(1-bifenil-2-il-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

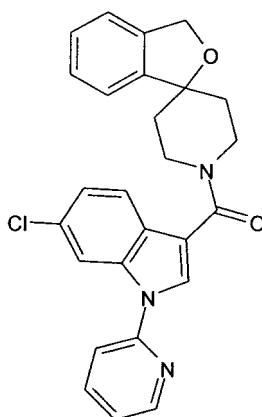


Se aplica el procedimiento general VI descrito anteriormente, por arilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el ácido 3-bifenilborónico, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 519,3 (M+H+).

Ejemplo 227

1'-[(6-cloro-1H-piridin-2-il-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

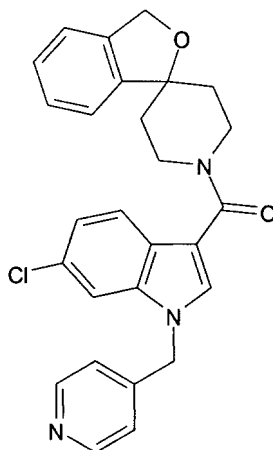


A una solución de 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) en DMF seca se le añade el NaH (1 eq.), se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min y después se trata con 2-fluorpiridina (1,5 eq.) y se calienta a 140°C por irradiación en microondas durante 15 min. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 24%.

EM/ES m/e (%): 444,1 (M+H+).

Ejemplo 228

1'-[[6-cloro-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

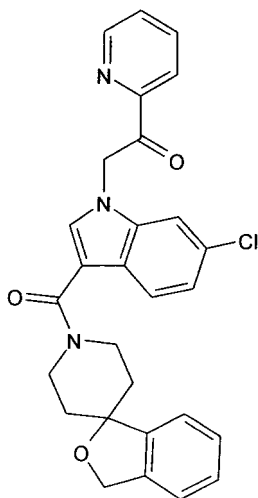


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el ácido 3-bifenilbórico, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 458,4 (M+H+).

Ejemplo 229

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-piridin-2-iletanona

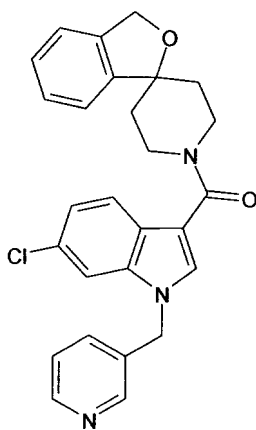


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del anterior ejemplo 69) con la 2-bromo-1-piridin-2-iletanona, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 486,4 (M+H+).

Ejemplo 230

1'-{[6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

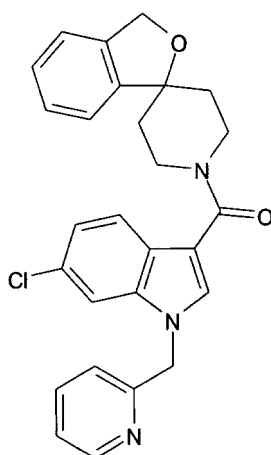


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con la 3-bromometil-piridina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 458,4 (M+H+).

Ejemplo 231

1'-[6-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

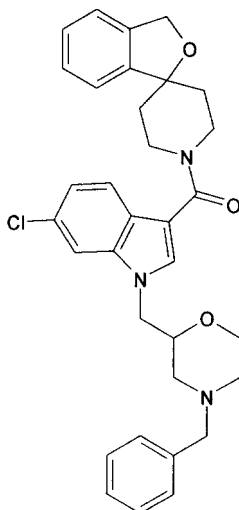


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el metanosulfonato de piridin-2-ilmetilo (descrito en WO 9955318) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 458,3 (M+H+).

Ejemplo 232

1'-([1-[4-bencilmorfolin-2-il]metil]-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



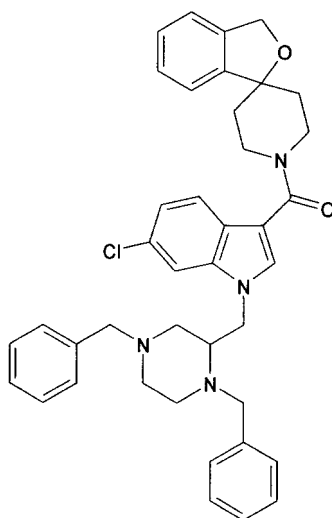
Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con la 4-bencil-2-(clorometil)morfolina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 556,3 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 233

1'-[(6-cloro-1-[(1,4-dibencilpiperazin-2-il)metil]-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

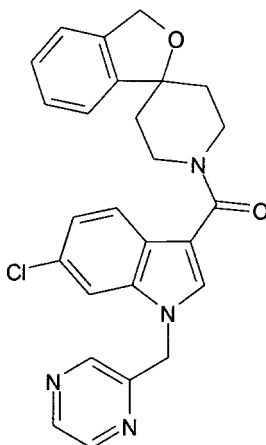


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del anterior ejemplo 69) con la 1,4-dibencil-2-clorometil-piperazina (descrita en Journal of Medicinal Chemistry (1999), 42(9), 1587-1603) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 645,3 (M+H+).

Ejemplo 234

1'-[[6-cloro-1-(pirazin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

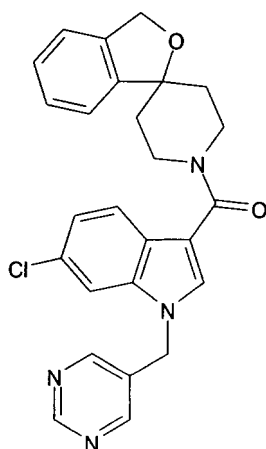


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del anterior ejemplo 69) con metanosulfonato de pirazin-2-ilmetilo (obtención descrita en WO 2002064574) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 459,3 (M+H+).

Ejemplo 235

1'-[6-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

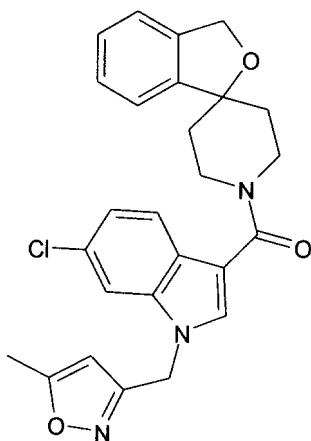


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el metanosulfonato de pirimidin-5-ilmetilo (obtención descrita aquí) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 459,3 (M+H+).

Ejemplo 236

1'-[6-cloro-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



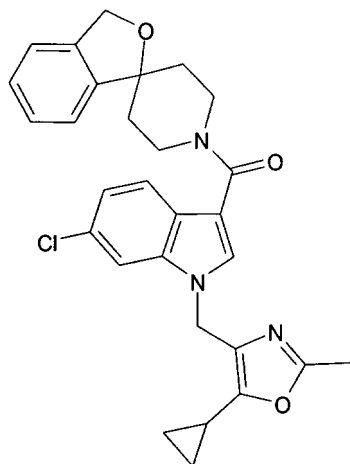
Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el metanosulfonato de 5-metil-isoxazol-3-ilmetilo (descrito en WO 2004092172) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 462,2 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 237

1'-({6-cloro-1-[(5-ciclopropil-2-metil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

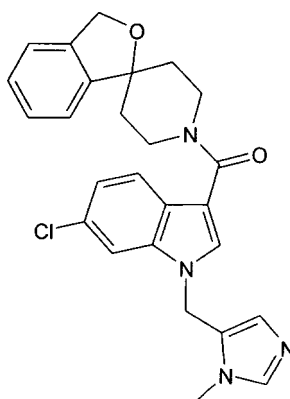


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del anterior ejemplo 69) con metanosulfonato de 5-ciclopropil-2-metil-oxazol-4-ilmetilo (obtenido aquí) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 502,2 (M+H+).

Ejemplo 238

1'-({6-cloro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

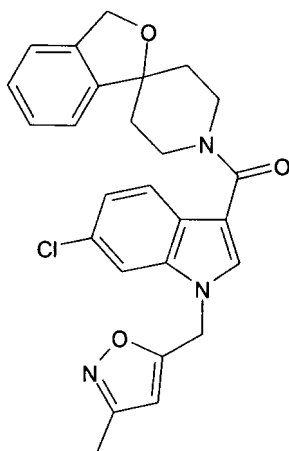


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con metanosulfonato de 3-metil-3H-imidazol-4-ilmetilo (obtenido por mesilación del (3-metil-3H-imidazol-4-il)-metanol, producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 461,2 (M+H+).

Ejemplo 239

1'-({6-cloro-1-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

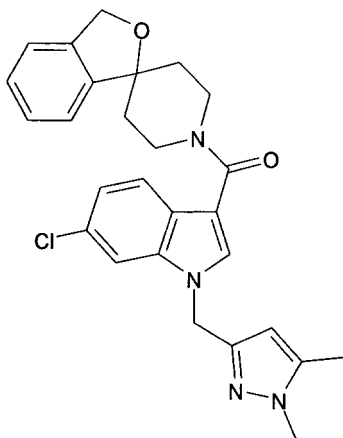


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con metanosulfonato de 3-metil-isoxazol-5-ilmetilo (descrito en Heterocycles 23(3), 571-83; 1985) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 462,2 (M+H+).

Ejemplo 240

1'-({6-cloro-1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

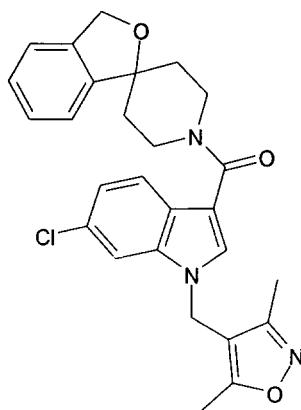


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con metanosulfonato de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetilo (obtenido por mesilación del metanosulfonato de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetilo, producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 475,2 (M+H+).

Ejemplo 241

1'-({6-cloro-1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

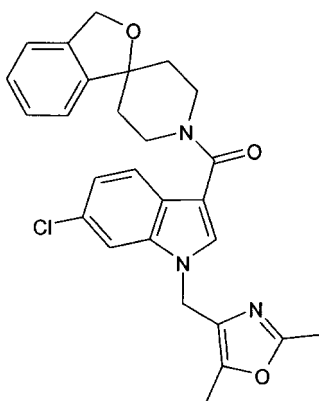


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con metanosulfonato de 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetilo (obtenido por mesilación del (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-metanol, producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 476,2 (M+H+).

Ejemplo 242

1'-({6-cloro-1-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

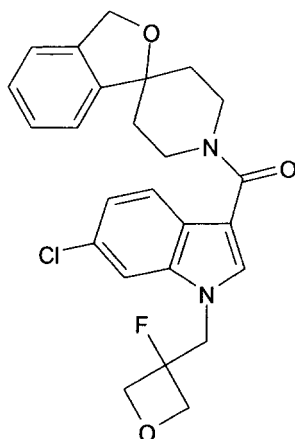


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con metanosulfonato de 2,5-dimetil-oxazol-4-ilmetilo (obtenido por mesilación de (2,5-dimetil-oxazol-4-il)-metanol, descrito en Organic Letters 1999, 1(1), 87-90), se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 476,2 (M+H+).

Ejemplo 243

1'-[(6-cloro-1-[(3-fluoroxetan-3-il)metil]-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

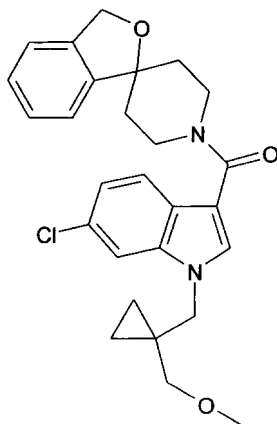


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el 3-bromometil-3-fluor-oxetano (descrito en US2005215599) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 455,2 (M+H+).

Ejemplo 244

1'-[(6-cloro-1-[[1-(metoximetil)ciclopropil]metil]-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

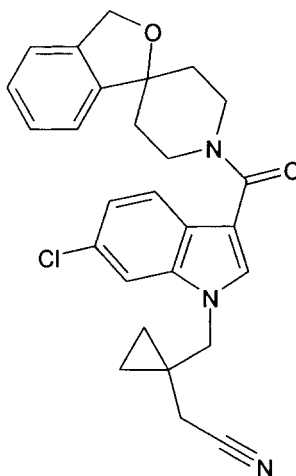


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el 1-bromometil-1-metoximetil-ciclopropano (descrito en WO 2001032633) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 465,5 (M+H+).

Ejemplo 245

(1'-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil)ciclopropil)acetoni-
trilo

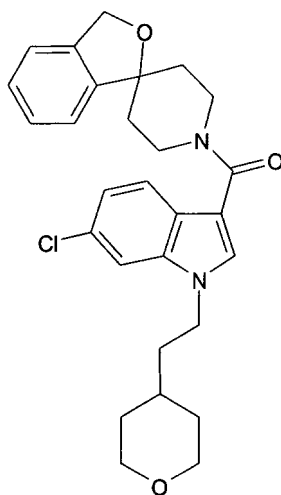


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el 1-bromometilciclopropanocarbonitrilo (descrito en EP 148004) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 460,5 (M+H+).

Ejemplo 246

1'-({6-cloro-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

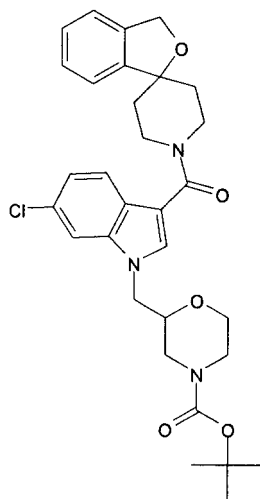


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el 4-(2-bromo-etil)-tetrahydro-pirano (descrito en US 2004220214) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 479,5 (M+H+).

Ejemplo 247

2-[[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de tert-butilo

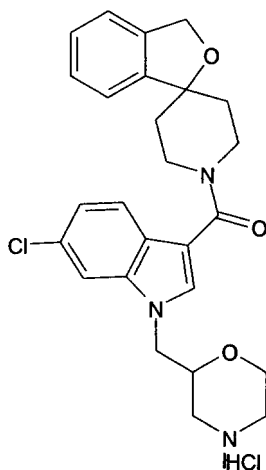


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con 2-clorometil-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (descrito en WO 2006020415) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 566,3 (M+H+).

Ejemplo 248

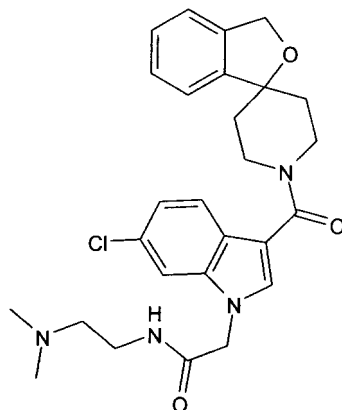
1'-[[6-cloro-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina], clorhidrato



Se disuelve el 2-[[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (obtenido en el anterior ejemplo 247) en una solución de HCl (5 eq.) en dioxano y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Se añade otra porción de HCl (5 eq.) en dioxano y se agita la solución a temperatura ambiente durante 5 h más. Por concentración se obtiene el producto deseado en un rendimiento cuantitativo. EM/ES m/e (%): 466,2 (M+H+).

Ejemplo 249

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]acetamida

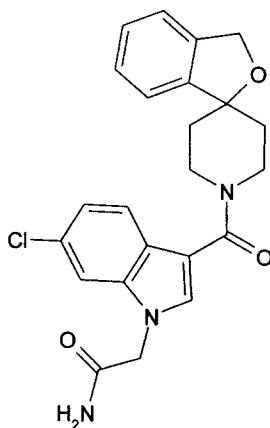


Se agita a temperatura ambiente durante 15 min una solución del ácido [6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acético (obtenido por tratamiento de de la sal sódica de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] con ácido bromoacético a temperatura ambiente en DMF), junto con EDC (1 eq.), HOBt (1 eq.) y Et₃N (1 eq.) en DMF. Se añade la N,N-dimetil-etano-1,2-diamina (1 eq.) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 16 h. Por purificación mediante HPLC prep. se obtienen el producto en un rendimiento del 37%.

EM/ES m/e (%): 495,6 (M+H+).

Ejemplo 250

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acetamida

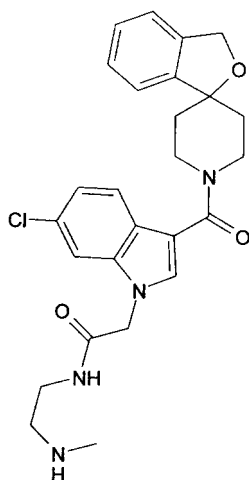


Se agita a temperatura ambiente durante 15 min una solución del ácido [6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acético (obtenido del mismo modo que la 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]acetamida), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,05 eq.) y Et₃N (1,05 eq.) en DMF seca. Se añade una solución de amoníaco (5 eq.) en dioxano y se agita la solución a temperatura ambiente durante 16 h. Por purificación mediante HPLC prep. se obtiene el producto en un rendimiento del 31%.

EM/ES m/e (%): 424,3 (M+H+).

Ejemplo 251

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-[2-(metilamino)etil]acetamida

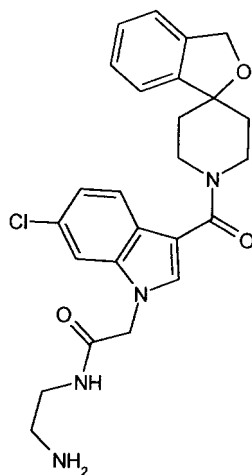


Se agita a temperatura ambiente durante 15 min una solución del ácido [6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acético (obtenido por tratamiento de la sal sódica de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] con ácido bromoacético a temperatura ambiente en DMF), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,05 eq.) y Et₃N (1,05 eq.) en DMF seca. Se añade el N-(2-aminoetil)-N-metilcarbamato de tert-butilo (1,5 eq.), producto comercial, y se agita la solución a temperatura ambiente durante 2 h, después se le añade una solución de HCl (15 eq.) en dioxano y se agita la solución durante 2 h. Por concentración y purificación por HPLC prep. se obtiene el producto en un rendimiento del 37%.

EM/ES m/e (%): 481,3 (M+H+).

Ejemplo 252

N-(2-aminoetil)-2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acetamida



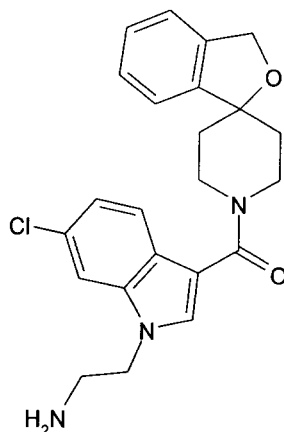
Se agita a temperatura ambiente durante 15 min una solución del ácido [6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acético (obtenido por tratamiento de la sal sódica de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] con ácido bromoacético a temperatura ambiente en DMF), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,05 eq.) y Et₃N (1,05 eq.) en DMF seca. Se añade el N-(tert-butoxicarbonil)-1,2-diaminoetano (1,5 eq.), producto comercial, y se agita la solución a temperatura ambiente durante 2 h, después se añade una solución de HCl (15 eq.) en dioxano y se agita la solución durante 2 h. Por concentración y purificación mediante HPLC prep. se obtiene un 39% del producto.

EM/ES m/e (%): 467,4 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 253

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etanamina

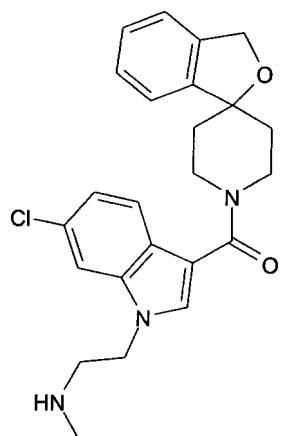


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del anterior ejemplo 69) con la 2-cloro-etilamina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 11%.

EM/ES m/e (%): 410,2 (M+H+).

Ejemplo 254

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-metiletanamina

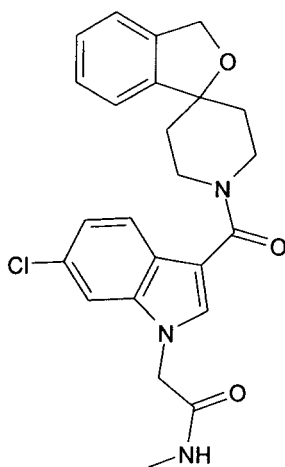


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con la (2-cloro-etil)-metil-amina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 42%.

EM/ES m/e (%): 424,2 (M+H+).

Ejemplo 255

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-metilacetamida

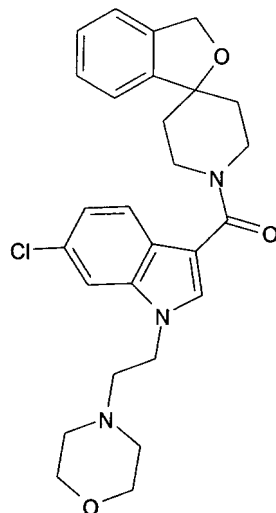


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con la 2-cloro-N-metilacetamida, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 19%.

EM/ES m/e (%): 438,2 (M+H+).

Ejemplo 256

1'-{[6-cloro-1-(2-morfolin-4-iletíl)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



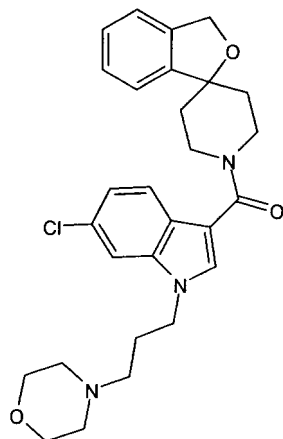
Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con la 4-(2-cloro-etil)-morfolina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 50%.

EM/ES m/e (%): 480,5 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 257

1'-[6-cloro-1-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

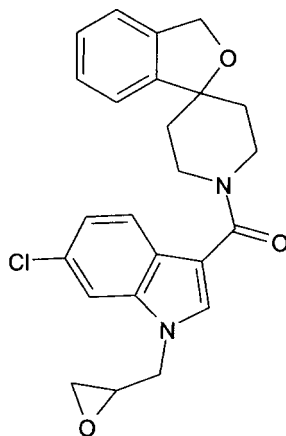


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con la 4-(3-cloro-propil)-morfolina, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 52%.

EM/ES m/e (%): 494,6 (M+H+).

Ejemplo 258

1'-[6-cloro-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

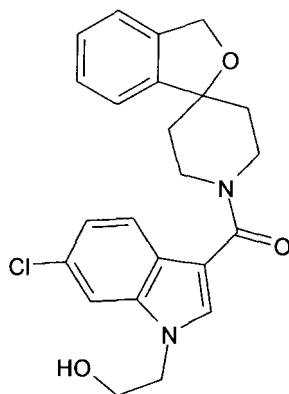


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el 2-bromometil-oxirano, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 47%.

EM/ES m/e (%): 423,4 (M+H+).

Ejemplo 259

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etanol

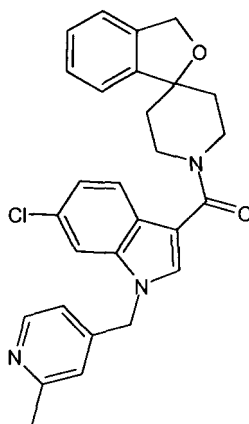


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el 2-cloro-etanol, producto comercial, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 47%.

EM/ES m/e (%): 411,4 (M+H+).

Ejemplo 260

1'-({6-cloro-1-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

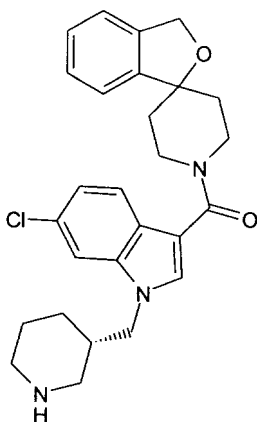


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il) carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con la 4-clorometil-2-metil-piridina (descrita en WO 2006023707) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 56%.

EM/ES m/e (%): 472,2 (M+H+).

Ejemplo 261

1'-[(6-cloro-1-[(3S)-piperidin-3-ilmetil]-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

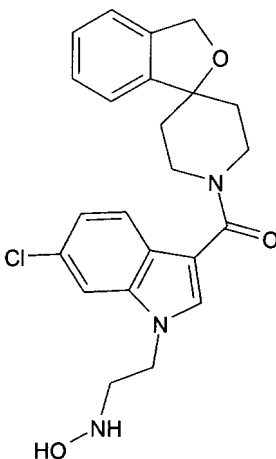


Se trata una solución de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) en DMF seca con NaH (1,1 eq.) y agita a temperatura ambiente durante 10 min, después se trata con (S)-3-metanosulfoniloximetil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,1 eq.) (JP 2001278872) y agita a temperatura ambiente durante 16 h, después a 70°C durante 4 h. Por concentración, tratamiento un exceso de HCl en dioxano y después de la purificación por HPLC preparativa se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 39%.

EM/ES m/e (%): 464,2 (M+H+).

Ejemplo 262

2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-hidroxietanamina



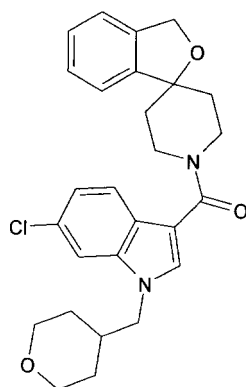
Se trata una solución del [6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il] acetaldehído en MeOH con KOAc (1,5 eq.) e hidroxilamina, clorhidrato (1,2 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h, después se trata con NaCNBH₃ (1,1 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Por concentración y purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 19%.

EM/ES m/e (%): 426,1 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 263

1'-[[6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

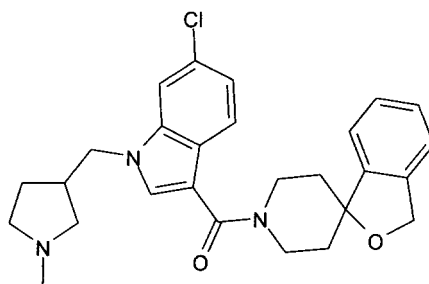


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el metanosulfonato de 2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilo, producto comercial (descrito en US 2004220214), se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 55%.

EM/ES m/e (%): 465,2 (M+H+).

Ejemplo 264

1'-({6-cloro-1-[(1-metilpirrolidin-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

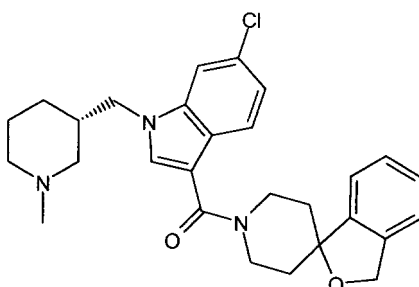


Se trata una solución de la 1'-[(6-cloro-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] en MeOH con una solución acuosa de H₂CO (1,5 eq.), AcOH (1,1 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 15 min, después se trata con NaCNBH₃ (1,1 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Por concentración y purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el producto deseado.

EM/ES m/e (%): 464,2 (M+H+).

Ejemplo 265

1'-[(6-cloro-1-[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]metil]-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



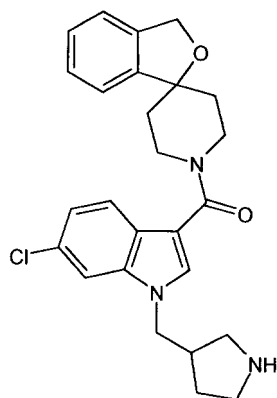
ES 2 317 558 T3

Se trata una solución de la 1'-({6-cloro-1-[(3S)-piperidin-3-ilmetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] en MeOH con H₂CO acuoso (1,5 eq.), AcOH (1,1 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 15 min, después se trata con NaCNBH₃ (1,1 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Por concentración y purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el producto deseado.

EM/ES m/e (%): 478,2 (M+H+).

Ejemplo 266

1'-{[6-cloro-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

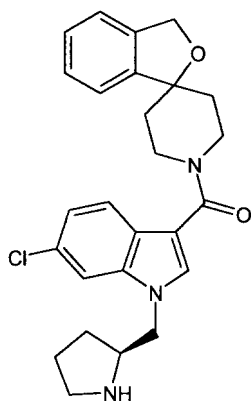


Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con el metanosulfonato de pirrolidin-3-ilmetilo (descrito en WO 9742189) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 450,2 (M+H+).

Ejemplo 267

1'-({6-cloro-1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



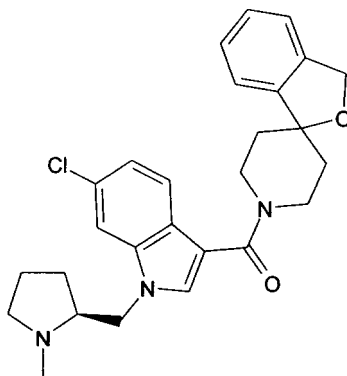
Se aplica el procedimiento general III descrito anteriormente, por alquilación de la 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (obtenida por el método del ejemplo 69) con metanosulfonato de (S)-1-pirrolidin-2-ilmetilo (descrito en Tetrahedron: Asymmetry (1997), 8(13), 2209-2213) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 450,2 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 268

1'-[(6-cloro-1-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

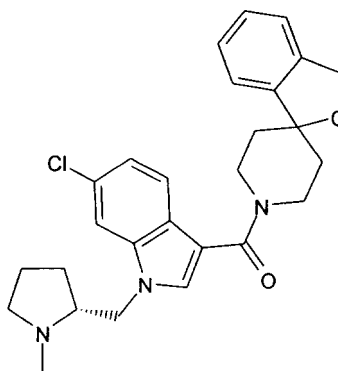


Se trata la 1'-({6-cloro-1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina con una solución acuosa de formaldehído al 37% (1,05 eq.), ácido acético (1,05 eq.) y cianoborhidruro sódico (1,0 eq.) en MeOH a temperatura ambiente durante 2 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado después de la purificación mediante HPLC preparativa.

EM/ES m/e (%): 464,2 (M+H+).

Ejemplo 269

1'-[(6-cloro-1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



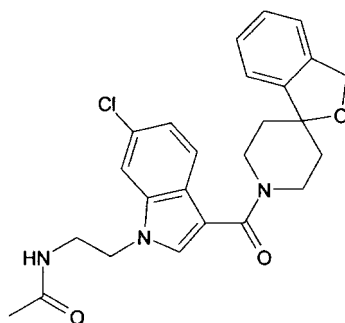
Se trata la 1'-({6-cloro-1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina (obtenida con arreglo al procedimiento descrito anteriormente para la obtención de la 1'-({6-cloro-1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina empleando el metanosulfonato de (R)-1-pirrolidin-2-ilmetilo en lugar del metanosulfonato de (S)-1-pirrolidin-2-ilmetilo) con una solución acuosa de formaldehído al 37% (1,05 eq.), ácido acético (1,05 eq.) y cianoborhidruro sódico (1,0 eq.) en MeOH a temperatura ambiente durante 2 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado después de purificación mediante HPLC prep.

EM/ES m/e (%): 464,2 (M+H+).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 270

N-{2-[6-cloro-3-(1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1*H*-indol-1-il]etil}acetamida

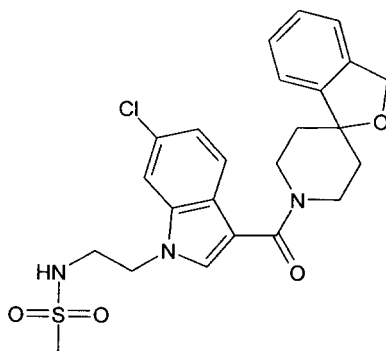


En atmósfera de argón y a temperatura ambiente se trata la 2-[6-cloro-3-(1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1*H*-indol-1-il]etanamina con cloruro de acetilo (1,05 eq.) y trietilamina (1,05 eq.) en diclorometano durante 2 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado después de purificación mediante HPLC prep.

EM/ES m/e (%): 452,2 (M+H+).

Ejemplo 271

N-{2-[6-cloro-3-(1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1*H*-indol-1-il]etil}metanosulfonamida

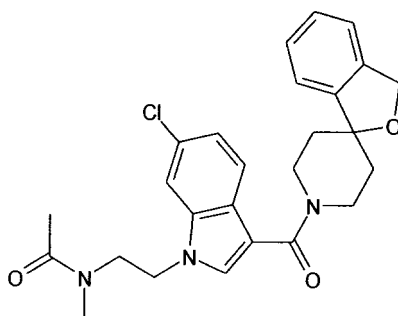


En atmósfera de argón y a temperatura ambiente se trata la 2-[6-cloro-3-(1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1*H*-indol-1-il]etanamina con cloruro de mesilo (1,05 eq.) y trietilamina (1,05 eq.) en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado después de purificación mediante HPLC prep.

EM/ES m/e (%): 488,1 (M+H+).

Ejemplo 272

N-{2-[6-cloro-3-(1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1*H*-indol-1-il]etil}-*N*-metilacetamida



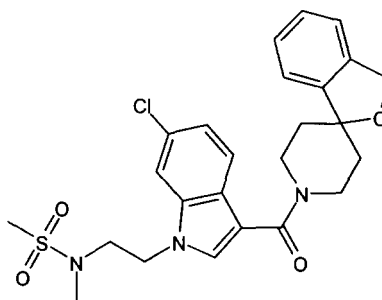
ES 2 317 558 T3

En atmósfera de argón y a temperatura ambiente se trata la N-{2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}etil}acetamida con NaH (1,05 eq.), MeI (1,05 eq.) en DMF seca durante 2 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado después de purificación mediante HPLC prep.

EM/ES m/e (%): 466,2 (M+H+).

Ejemplo 273

N-{2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}etil}-*N*-metilmetanosulfonamida



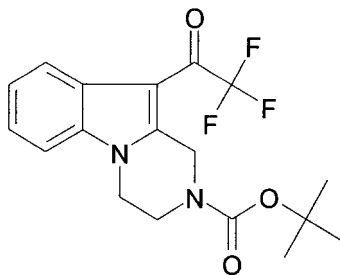
En atmósfera de argón y a temperatura ambiente se trata la N-{2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}etil}metanosulfonamida con NaH (1,05 eq.), MeI (1,05 eq.) en DMF seca durante 2 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado después de purificación mediante HPLC prep.

EM/ES m/e (%): 502,1 (M+H+).

Ejemplo 274

10-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

a) *10*-(2,2,2-trifluoracetil)-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo

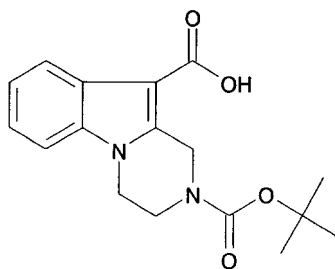


A una solución agitada de 0,21 ml (1,5 mmoles) de anhídrido trifluoroacético en 7 ml de 1,2-dicloroetano se le añade a 0°C una solución de 0,37 g (1,4 mmoles) del 3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo y una solución de 0,23 ml de (1,63 mmoles) trietilamina en 3 ml de 1,2-dicloroetano. Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min, se interrumpe la reacción añadiendo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía flash (n-heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,288 g, 58%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM m/e (%): 369 (M+H⁺, 27).

ES 2 317 558 T3

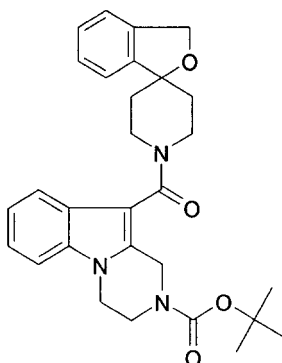
b) 3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2,10-dicarboxilato de 2-tert-butilo



A una solución de 0,29 g (0,77 mmoles) del 10-(2,2,2-trifluoroacetyl)-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-carboxilato de tert-butilo en 7 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden a temperatura ambiente sucesivamente 0,22 g (4,6 mmoles) de hidruro sódico (al 50% en aceite) y una solución de 0,070 ml (3,9 mmoles) de agua en 1 ml de N,N-dimetilformamida. Se diluye la mezcla reaccionante con éter de metilo y tert-butilo después de 2 h y se extrae con una solución 1 M de hidróxido sódico (2 x 30 ml). Se reúnen las fases acuosas, se acidifican (pH 1-2) con ácido clorhídrico 2 M a 0°C y se extraen con éter de metilo y tert-butilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,21 g, 86%) en forma de sólido ligeramente marrón.

EM m/e (%): 315 (M-H⁺, 100).

c) 10-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo



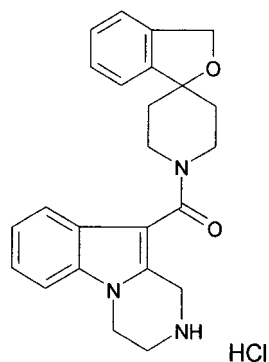
A una solución de 0,10 g (0,32 mmoles) del 3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2,10-dicarboxilato de 2-tert-butilo, 0,066 g (0,35 mmoles) de la espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina] y 0,051 g (0,38 mmoles) 1-hidroxibenzotriazol en 3,5 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 0,073 g (0,38 mmoles) de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, clorhidrato, a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla reaccionante durante 3 h, se diluye esta con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae con éter de metilo y tert-butilo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución 1 M de hidróxido sódico (1 x 30 ml) y agua (1 x 30 ml), se secan con sulfato sódico, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía flash (gel de sílice modificado con aminopropilo, n-heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,097 g, 63%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM m/e (%): 488 (M+H⁺, 81).

ES 2 317 558 T3

Ejemplo 275

1'-(1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-ilcarbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina], clorhidrato

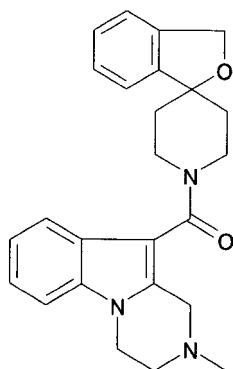


Se agita a 50°C durante 15 min una mezcla de 0,095 g (0,19 mmoles) del 10-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo y 1,56 ml de una solución 1,25 M de ácido clorhídrico (1,95 mmoles) en metanol. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,084 g, 100%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM m/e (%): 388 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 276

1'-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



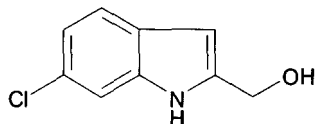
Se mantiene en ebullición a reflujo durante 1 h una solución de 0,050 g (0,12 mmoles) de la 1'-(1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-ilcarbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina], clorhidrato, 0,033 ml (0,24 mmoles) de trietilamina y 0,028 g (0,94 mmoles) de paraformaldehído en 2 ml de metanol. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C con un baño de agua-hielo y se trata con 0,011 g (0,18 mmoles) de cianoborhidruro sódico. Una vez finalizada la adición se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se añade agua y se diluye con una solución acuosa 2 M de carbonato sódico, después se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía flash (gel de sílice modificado con aminopropilo, n-heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,036 g, 76%) en forma de sólido blanco mate.

EM m/e (%): 402 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 277

1'-[(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

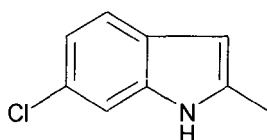
a) (6-cloro-1H-indol-2-il)-metanol



A una solución de 2,00 g (8,94 mmoles) de 6-cloroindol-2-carboxilato de etilo en 50 ml de éter de dietilo se le añaden a 0°C 0,475 g (12,5 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 45 min y se interrumpe la reacción mediante la adición sucesiva de 10 ml de agua, 10 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y 10 ml de agua a 0°C. Se extrae la fase acuosa con éter de metilo y tert-butilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (1,64 g; 100%), en forma de sólido blanco.

EM m/e (%): 180 (M-H⁺, 100).

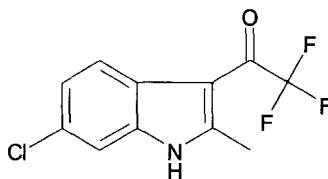
b) 6-cloro-2-metil-1H-indol



Se añade a 65°C una solución de 1,60 g (8,81 mmoles) de (6-cloro-1H-indol-2-il)-metanol en 5 ml de 1,2-dicloroetano a una mezcla de 80,0 ml de ácido trifluoracético y 32,0 ml de trietilsilano. Pasados 5 min, se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade agua. Se ajusta el pH a 14 por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (32%). Se extrae la fase acuosa con éter de metilo y tert-butilo (3 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice modificado con aminopropilo, n-heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,39 g; 27%) en forma de sólido blanco.

EM m/e (%): 164 (M-H⁺, 100).

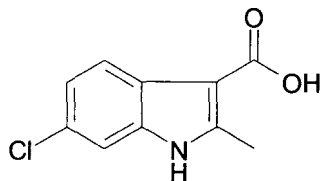
c) 1-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona



A una solución de 0,38 g (2,3 mmoles) de 6-cloro-2-metil-1H-indol en 20 ml de 1,2-dicloroetano se le añaden 0°C 0,35 ml (2,5 mmoles) de anhídrido trifluoracético. Después de 30 min se interrumpe la reacción con una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,57 g; 95%) en forma de sólido blanco mate.

EM m/e (%): 260 (M-H⁺, 100).

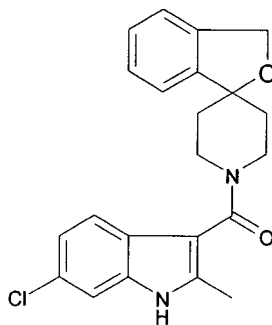
d) ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico



Se mantiene en ebullición a reflujo durante 45 min una solución de 0,57 g (2,2 mmoles) de la 1-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona en 21,7 ml (86,8 mmoles) de una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con éter de metilo y tert-butilo (2 x 50 ml). Se enfría la fase acuosa a 0-5°C, se acidifica (pH 1-2) con una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,14 g, 31%) en forma de sólido blanco mate.

EM m/e (%): 208 (M-H⁺, 100).

e) 1'-[(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

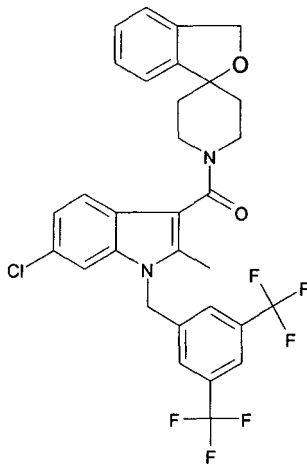


A una solución de 0,040 g (0,19 mmoles) del ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico, 0,069 ml (0,40 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y 0,061 g (0,19 mmoles) del tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio en 1 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añaden a temperatura ambiente 0,036 g (0,19 mmoles) de la espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina]. Después de agitar durante 1 h se interrumpe la reacción con 0,5 M una solución acuosa de hidróxido sódico (20 ml) y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (n-heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,036 g, 49%) en forma de sólido blanco.

EM m/e (%): 379 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 278

1'-({1-[3,5-bis(trifluormetil)bencil]-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



ES 2 317 558 T3

A una solución de 0,031 g (0,080 mmoles) de la 1'-[(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (5) en 1 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añaden 0,004 g (0,08 mmoles) de hidruro sódico (al 50% en aceite). Después de agitar durante 20 min se añaden 0,015 ml de (0,08 mmoles) del bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo. Después de agitar durante 16 h se interrumpe la reacción con agua y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (n-heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,020 g; 41%) en forma de sólido blanco.

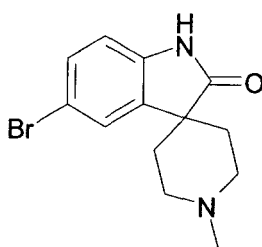
EM m/e (%): 607 (M+H⁺, 100).

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-f)

Ejemplo 279

5-bromo-1'-(1H-indol-3-ilcarbonil)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona

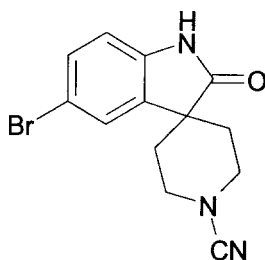
a) 5-bromo-1,2-dihidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-metilo



Se enfría a -5°C una solución de 1,2-benzo-8-metil-3,8-diazaespiro[4,5]decan-4-ona (descrita en Organic Preparations and Procedures International (1995), 27(6), 691-4) (6,3 g, 29,1 mmoles) en CH₃CN (100 ml) y MeOH (5 ml) y se le añade lentamente y con agitación NBS (7,8 g, 44 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 3,5 h. Se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (MeOH del 2 al 20% en diclorometano), obteniéndose 6 g de un sólido. Se disuelve el compuesto sólido en acetato de etilo (600 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se seca (Na₂SO₄). Por evaporación del disolvente con vacío se obtienen 4,2 g (47%) del producto deseado.

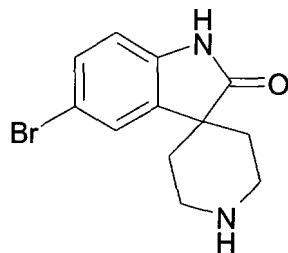
RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ = 7,51(d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,9 y 8,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,86 (m, 4H).

b) 5-bromo-1,2-dihidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ciano



Se disuelve el 5-bromo-1,2-dihidro-2-oxoespiro[3H]indol-3,4'-piperidina]-1'-metilo (4,6 g, 15,6 mmoles) en cloroformo (700 ml) y se trata a temperatura ambiente con CNBr (22 g, 209,5 mmoles). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con cloruro de metileno (300 ml) y se lava con una solución acuosa K₂CO₃ al 10% (2 x 100 ml). Después se seca la mezcla (Na₂SO₄) y se concentra, se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (MeOH del 0 al 5% en diclorometano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido (3,9 g, 82%). RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 1,8 y 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).

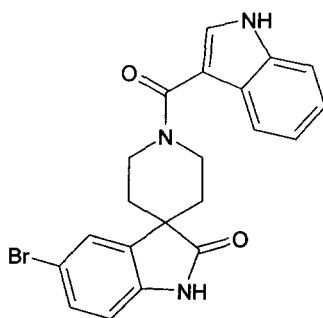
c) 5-bromoespiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona



Se suspende el 5-bromo-1,2-dihidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,4'-piperidina]-1'-ciano (3,3 g, 10,8 mmoles) en etilenglicol (10 ml). Se trata la mezcla con NaOH (1,8 g, 45 mmoles) y se calienta a 130°C durante 15 min. Se diluye con cloruro de metileno (500 ml) y se lava con una solución acuosa de K₂CO₃ al 10% (2 x 100 ml). Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se concentra y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (MeOH al 30% en diclorometano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco, ligeramente cerámico (1,8 g, 60%).

Punto de fusión = 256-258°C. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 400 MHz) δ = 10,6 (br s, 1H, NH), 7,57 (d, J = 1,84Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,05 (br s, 1H, NH), 3,06 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), RMN-C¹³ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ = 180,93, 140,64, 137,98, 130,42, 126,75, 113,20, 111,45, 46,24, 40,92, 32,94. Análisis elemental del C₁₂H₁₃BrN₂O: calculado = C, 51,26; H, 4,66; N, 9,9; hallado = C, 50,87; H, 4,91; N, 9,67.

d) 5-bromo-1'--(1H-indol-3-ilcarbonil)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona

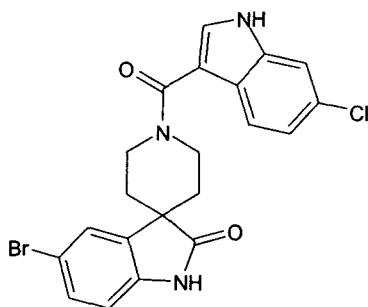


Se aplica el procedimiento general I descrito anteriormente, por acilación de la 5-bromoespiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona con el ácido 1H-indol-3-carboxílico (producto comercial), se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 424,3 (M+H⁺).

Ejemplo 280

5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona



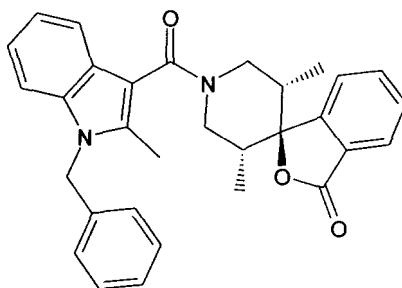
Se aplica el procedimiento general I descrito anteriormente, por acilación de la 5-bromoespiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona con el ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (obtención descrita en el anterior ejemplo 5), se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 458,3 (M+H⁺).

Ejemplo de compuestos de la fórmula (I-g)

Ejemplo 281

5 (1R,3'R,5'S)-1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



10

15

20

25 Se aplica el procedimiento general I descrito anteriormente, por acilación de la (1R,3'R,5'S)-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (descrita en WO 9929696) con el ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (obtención descrita en el ejemplo 1), se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM/ES m/e (%): 479,6 (M+H+).

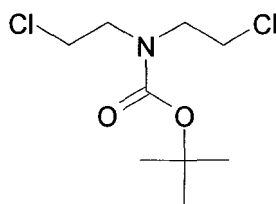
30

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-h)

Ejemplo 282

35 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[isoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona

a) bis-(2-cloro-etil)-carbamato de tert-butilo



40

45

50

55

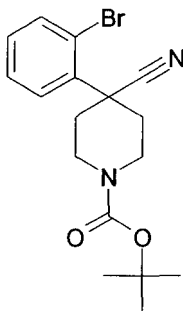
A una solución de 10,0 g (56,0 mmoles) de la bis(2-cloroetil)amina, clorhidrato, y 14,7 g (67,2 mmoles) de dicarbonato de di-tert-butilo en 60 ml de diclorometano se le añaden por goteo a temperatura ambiente 9,37 ml (67,2 mmoles) de trietilamina. Después de agitar durante 4 h se evapora el disolvente. Se disuelve de nuevo el aceite residual en 300 ml de éter de metilo y tert-butilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (1 x 100 ml) y agua (1 x 100 ml). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con éter de metilo y tert-butilo (1 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía flash (n-heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (9,6 g, 71%) en forma de aceite incoloro.

EM m/e (%): 186 (M-C₄H₈+H⁺, 100).

60

65

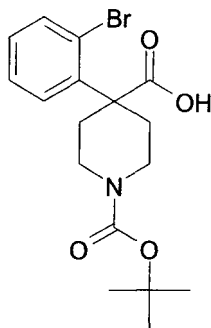
b) 4-(2-bromo-fenil)-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se mantiene en ebullición a reflujo durante 10 min una mezcla de 4,50 g (23,0 mmoles) de 3-bromofenilacetonitrilo y 0,78 g (2,3 mmoles) hidrogenosulfato de tetrabutilamonio en 27 ml de tetrahidrofurano y 45 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 50%. A continuación se añaden a temperatura ambiente 6,11 g (25,3 mmoles) del bis-(2-cloro-etil)-carbamato de tert-butilo. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 h. Se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 60 ml de agua y se extrae con éter de metilo y tert-butilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (1 x 100 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto residual por cromatografía flash (n-heptano/ acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,72 g, 80%) en forma de aceite de color amarillo pálido.

EM m/e (%): 265, 267 (M-BOC+H⁺, 82, 100).

c) 4-(2-bromo-fenil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-tert-butilo

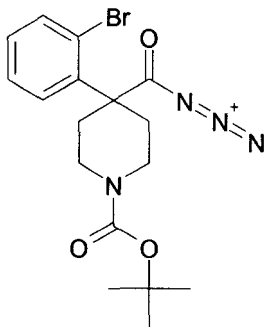


Se mantiene en ebullición a reflujo durante 96 h una mezcla de 5,7 g (15,6 mmoles) del 4-(2-bromo-fenil)-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo y 235 ml (936 mmoles) de una solución acuosa 4 M de ácido clorhídrico. Después de enfriar a temperatura ambiente se basicifica la mezcla reaccionante con 93,90 ml (1014 mmoles) de una solución acuosa 10,8 M de hidróxido sódico y se diluye con 200 ml de 1,4-dioxano. Se añade rápidamente a 0°C una solución de 5,11 g (23,4 mmoles) de dicarbonato de di-tert-butilo en 50 ml de 1,4-dioxano. Después de agitar durante 2 h se extrae la mezcla reaccionante con éter de metilo y tert-butilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución 1 M de hidróxido sódico (1 x 100 ml). Se reúnen las fases acuosas, se enfrían por adición de 100 g de hielo, se acidifican (pH 1-2) con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico, enfriada con hielo, y se extraen con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,51 g, 92%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM m/e (%): 382, 384 (M+H⁺, 90, 100).

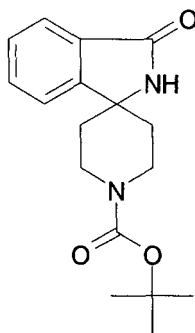
ES 2 317 558 T3

d) 4-azidocarbonil-4-(2-bromo-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



A una solución de 2,00 g (5,20 mmoles) del 4-(2-bromo-fenil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-tert-butilo en 26 ml de diclorometano se le añaden a temperatura ambiente 0,76 ml (5,73 mmoles) de la 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina. Después de agitar durante 45 min se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve de nuevo el aceite residual en 26 ml de N,N-dimetilformamida seca y se trata con 0,51 g (7,8 mmoles) de azida sódica. Después de agitar durante 1 h se diluye la mezcla reaccionante con 200 ml de éter de metilo y tert-butilo y se lava con una solución acuosa 0,5 M de carbonato sódico (2 x 50 ml). Se reúnen las fases acuosas y se extraen con éter de metilo y tert-butilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (1,76 g, 83%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

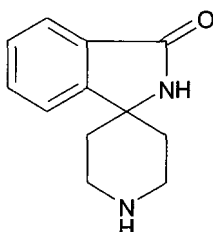
e) 3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[isoindol-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo



Se agita a 90°C durante 1 h una solución de 1,60 g (3,91 mmoles) del 4-azidocarbonil-4-(2-bromo-fenil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en 40 ml de tolueno. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se disuelve de nuevo el residuo en 40 ml de tetrahidrofurano seco. Se enfría la solución a -100°C y después se añaden lentamente, por goteo, 4,6 ml (7,8 mmoles) de una solución 1,7 M de tert-butil-litio en pentano. Se retira el baño de enfriamiento después de 10 min y se deja calentar la mezcla reaccionante a 0°C. Se añaden 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico para interrumpir la reacción y se extrae la mezcla con éter de metilo y tert-butilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (1 x 50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,15 g, 97%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM m/e (%): 247 (M-C₄H₈+H⁺, 100).

f) Espiro[isoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona

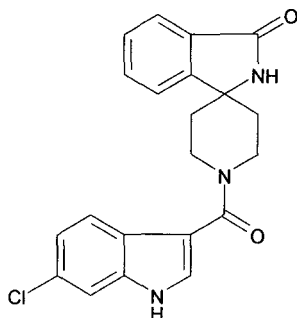


ES 2 317 558 T3

A una solución de 0,10 g (0,33 mmoles) de 3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[isoindol-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo en 3,3 ml de diclorometano se le añaden a temperatura ambiente 0,25 ml (3,3 mmoles) de ácido trifluoracético. Después de agitar durante 4 h se diluye la mezcla reaccionante con 20 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,095 g) en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM m/e (%): 203 (M+H⁺, 100).

g) 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[isoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona

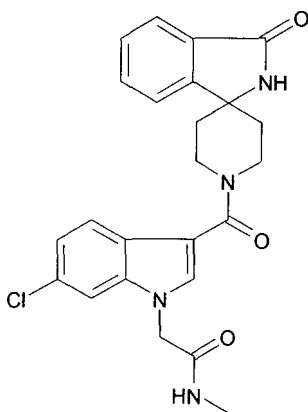


A una solución de 0,060 g (0,31 mmoles) del ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico en 3 ml de diclorometano se le añaden a temperatura ambiente 0,045 ml (0,38 mmoles) de la 1-cloro-N,N,2-trimetil-propenilamina. Después de agitar durante 1 h se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve de nuevo el residuo en 2 ml de N,N-dimetilformamida seca. Se añade a temperatura ambiente una solución de 0,062 g (0,31 mmoles) de la espiro[isoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona y 0,064 ml (0,46 mmoles) de trietilamina en 1 ml de N,N-dimetilformamida seca. Después de agitar durante 2 h se interrumpe la reacción con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 30 ml), una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico (1 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secan sulfato sódico y se concentran con vacío. Se tritura el producto en bruto en éter de dietilo caliente, se filtra y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,031 g, 22%) en forma de sólido ligeramente marrón, de una pureza aprox. del 80% según LC-EM.

EM m/e (%): 378 (M-H⁺, 100).

Ejemplo 283

2-{6-cloro-3-[(3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[isoindol-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N-metilacetamida



A una solución de 0,35 g (0,13 mmoles) del ácido 6-cloro-1-metilcarbamoylmetil-1H-indol-3-carboxílico, 0,025 ml (0,14 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y 0,055 g (0,14 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en 2 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añaden a temperatura ambiente 0,029 g (0,14 mmoles) de la espiro[isoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona. Después de agitar durante 2 h se interrumpe la reacción con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secan sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice modificado con aminopropilo, diclorometano/metanol), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,026 g, 44%) en forma de sólido blanco.

EM m/e (%): 451 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 284

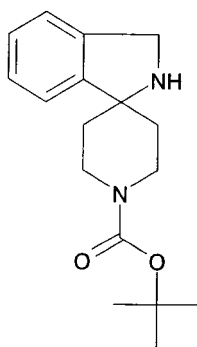
1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-2,3-dihidroespiro[isoindol-1,4'-piperidina]

5 a) *2,3-dihidro-1'H-espiro[isoindol-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo*

10

15

20



25

A una solución de 0,20 g (0,66 mmoles) del 3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[isoindol-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo en 6,6 ml de tolueno se le añaden 0,33 ml (0,66 mmoles) de una solución 2 M del complejo borano-sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano. Después de agitar a reflujo durante 5 h se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se trata con 1,5 ml de metanol y se calienta de nuevo a reflujo durante 15 min. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,23 g, 84.%) en forma de sólido ligeramente amarillo, de una pureza del 70% según LC-EM.

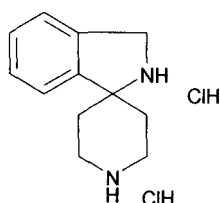
30

EM m/e (%): 289 (M+H⁺, 83).

b) *2,3-dihidroespiro[isoindol-1,4'-piperidina], diclorhidrato*

35

40



45

Se agita a 50°C durante 30 min una solución de 0,16 g (0,56 mmoles) del 2,3-dihidro-1'H-espiro[isoindol-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo en 4,5 ml (5,6 mmoles) de una solución 1,25 M de ácido clorhídrico en metanol. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se tritura el residuo en tetrahidrofurano caliente, se filtra y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,15 g, 100%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

50

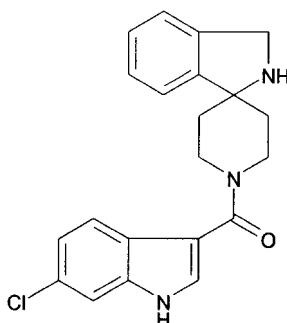
EM m/e (%): 189 (M+H⁺, 100).

c) *1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-2,3-dihidroespiro[isoindol-1,4'-piperidina]*

55

60

65



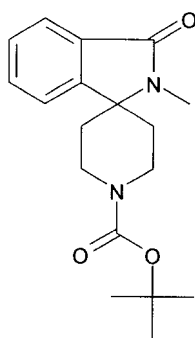
A una solución de 0,10 g (0,51 mmoles) del ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico en 5 ml de diclorometano se le añaden a temperatura ambiente 0,074 ml (0,56 mmoles) de la 1-cloro-N,N,2-trimetil-propenilamina. Después de 1 h se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve de nuevo el residuo en 2 ml de N,N-dimetilformamida seca. Se añade a temperatura ambiente una suspensión de 0,147 g (0,56 mmoles) de 2,3-dihidroespiro[isindol-1,4'-piperidina], diclorhidrato y 0,285 ml (2,04 mmoles) de trietilamina en 2 ml de N,N-dimetilformamida seca. Después de agitar durante 16 h se interrumpe la reacción con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (diclorometano/metanol), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,045 g; 24%) en forma de sólido blanco mate.

EM m/e (%): 366 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 285

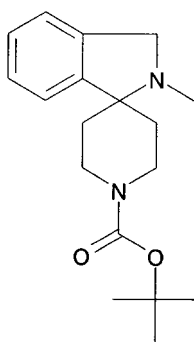
1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-2-metil-2,3-dihidroespiro[isindol-1,4'-piperidina]

a) *2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[isindol-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo*



A una solución de 0,310 g (1,03 mmoles) del espiro[isindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona-1-carboxilato de tert-butilo en 10 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden a temperatura ambiente 0,054 g (1,1 mmoles) de hidruro sódico (al 50% en aceite). Después de agitar durante 30 min se añaden 0,067 ml (1,1 mmoles) de yodometano. Después de 1 h se interrumpe la reacción con agua y se extrae la mezcla reaccionante con éter de metilo y tert-butilo (2 x 100). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,32 g, 99%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

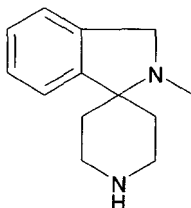
b) *2-metil-2,3-dihidro-1'H-espiro[isindol-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo*



A una solución de 0,10 g (0,32 mmoles) del 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[isindol-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo en 3,2 ml de tolueno se le añaden 0,16 ml (0,32 mmoles) de una solución 2 M de un complejo de borano-sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano. Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 4 h y se enfría a temperatura ambiente, se interrumpe la reacción con 1,5 ml de metanol y se calienta de nuevo la mezcla a reflujo durante 15 min. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (n-heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,057 g, 60%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

EM m/e (%): 303 (M+H⁺, 100).

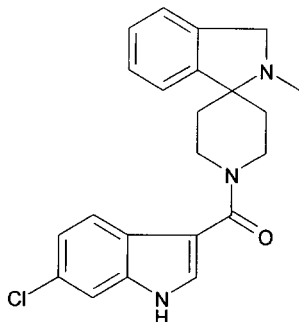
c) 2-metil-2,3-dihidroespiro[isoindol-1,4'-piperidina]



Se agita a 50°C durante 15 min una solución de 0,057 g (0,33 mmoles) del 2-metil-2,3-dihidro-1'H-espiro[isoindol-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo en 1,32 ml de (1,65 mmoles) de una solución 1,25 M de ácido clorhídrico en metanol. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,041 g) en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido.

EM m/e (%): 203 (M+H⁺, 100).

d) 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-2-metil-2,3-dihidroespiro[isoindol-1,4'-piperidina]

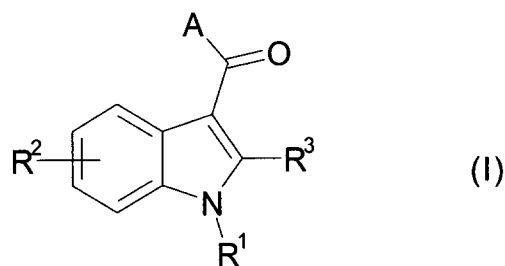


A una solución de 0,040 g (0,20 mmoles) del ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico en 3 ml de diclorometano se le añaden a temperatura ambiente 0,03 ml (0,22 mmoles) de la 1-cloro-N,N,2-trimetil-propenilamina. Después de agitar durante 1 h se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo de nuevo en 2 ml de N,N-dimetilformamida seca. Se añade a temperatura ambiente una solución de 0,041 g (0,20 mmoles) de la 2-metil-2,3-dihidroespiro[isoindol-1,4'-piperidina] y 0,043 ml (0,31 mmoles) de trietilamina en 1 ml de N,N-dimetilformamida seca. Después de agitar durante 2 h se interrumpe la reacción con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secan sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (n-heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,022 g, 23%) en forma de sólido blanco mate, con una pureza de aprox. el 83% según LC-EM.

EM m/e (%): 380 (M+H⁺, 100).

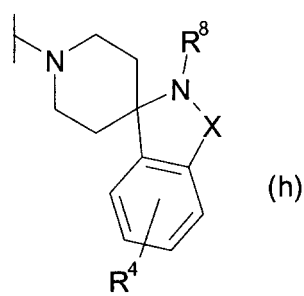
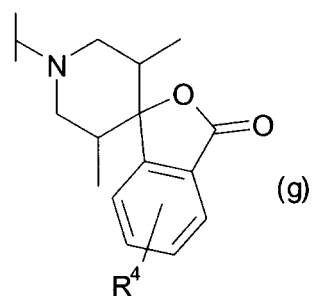
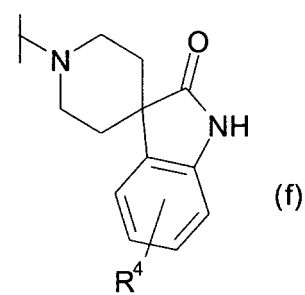
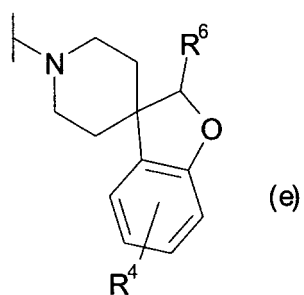
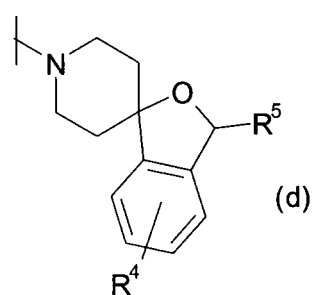
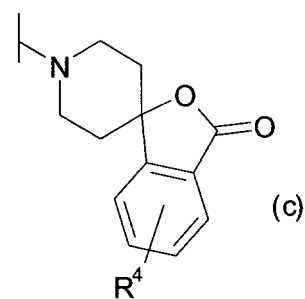
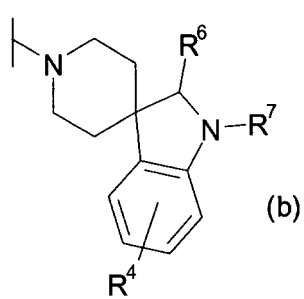
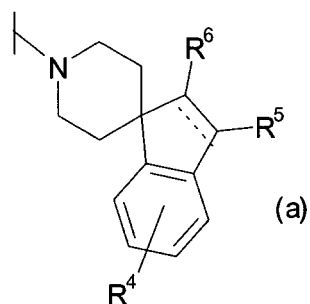
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



en la que

A se elige entre los grupos siguientes (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) y (h):



en los que, en (a) la línea de puntos es nula o es un doble enlace;

R¹ es H,

o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN,

ES 2 317 558 T3

o es arilo, heteroarilo o sulfonilarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_m-R^a$ en el que R^a es:

CN,

OR^i ,

NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$ o $-(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$, en el que R^b es:

alquilo C_{1-6} ,

alcoxi C_{1-6} ,

cicloalquilo C_{3-6} ,

$-(CH_2)_m-NR^{iii}R^{iv}$,

NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o R^1 y R^3 junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por $=O$, $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es uno o varios de H, OH, halógeno, CN, nitro, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por $-NR^{iii}R^{iv}$, alcoxi C_{1-6} , $-O-CH_2$ -alqueno C_{2-6} , benciloxi,

o dos R^2 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo indol, al que están unidos;

R^3 es H,

o es halógeno,

o es $-(CO)-R^c$, en el que R^c es:

alquilo C_{1-6} ,

$-(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$,

$-(CH_2)_n-NR^{iii}R^{iv}$,

heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ,

o es alquilo C_{1-6} o arilo, que están opcionalmente sustituidos por

halógeno,

$-O(CO)$ -alquilo C_{1-6} ,

o por $-NH(CO)R^d$, en el que R^d es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halógeno o nitro, o R^d es arilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

R^4 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R^5 es H, alquilo C_{1-6} o arilo;

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

ES 2 317 558 T3

- R^7 es H o $-SO_2-R^e$ en el que R^e es alquilo C_{1-6} o arilo;
- R^8 es H o alquilo C_{1-6} ;
- 5 X es CH_2 o $C=O$;
- B es halógeno, CN, NR^iR^{ii} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN, halógeno o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-NR^iR^{ii}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2-NR^iR^{ii}$, $(CR^{iii}R^{iv})_n$ -fenilo, o $(CR^{iii}R^{iv})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, en el que el resto fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:
- 10 halógeno, CN, NR^iR^{ii} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN, halógeno o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-NR^iR^{ii}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2-NR^iR^{ii}$;
- 15 R^i y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})- $NR^{iii}R^{iv}$, $-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-NR^{iii}R^{iv}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2-NR^{iii}R^{iv}$ u OH;
- 20 R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;
- m es un número de 1 a 6;
- n es un número de 0 a 4;
- 25 así como a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
2. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que
- 30 A se elige entre (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) o (h) y en la que
- R^1 es H,
- o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,
- 35 o es arilo, heteroarilo o sulfonilarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,
- o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:
- 40 OR^i ,
- CN,
- 45 NR^iR^{ii} ,
- cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,
- 50 o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$ o $-(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$, en el que R^b es:
- alcoxi C_{1-6} ,
- NR^iR^{ii} ,
- 55 heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroalquilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituido por uno o varios B,
- o R^1 y R^3 junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por $=O$, $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;
- 60 R^2 es uno o varios de H, OH, halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por $-NR^{iii}R^{iv}$, alcoxi C_{1-6} ;
- R^3 es H,
- 65 o es halógeno,
- o es $-(CO)-R^c$, en el que R^c es:

ES 2 317 558 T3

alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,

-(CH₂)_n-NRⁱⁱⁱR^{iv},

heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,

o es alquilo C₁₋₆ o arilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno,

R⁴ es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por OH, o dos R⁴ pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R⁵ es H o arilo;

R⁶ es H;

R⁷ es H o -SO₂-R^e, en el que R^e es alquilo C₁₋₆ o arilo;

R⁸ es H o alquilo C₁₋₆;

X es CH₂ o C=O;

B es halógeno, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C₁₋₆;

Rⁱ y Rⁱⁱ son H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv} u OH;

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que:

A se elige entre (a), (b), (c), (d) o (e), y en la que

R¹ es H,

o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN,

o es arilo, heteroarilo o sulfonilarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es -(CH₂)_m-R^a, en el que R^a es:

CN,

ORⁱ,

NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es -(CH₂)_n-(CO)-R^b o -(CH₂)_n-(SO₂)-R^b, en el que R^b es:

alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

ES 2 317 558 T3

- cicloalquilo C₃₋₆,
- (CH₂)_m-NRⁱⁱⁱR^{iv},
- NRⁱRⁱⁱ,
- cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,
- o Rⁱ y R³ junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por (CO);
- R² es uno o varios de H, OH, halógeno, CN, nitro, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por -NRⁱⁱⁱR^{iv}, alcoxi C₁₋₆, -O-CH₂-alquenilo C₂₋₆, benciloxi,
- o dos R² pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo indol, al que están unidos;
- R³ es H,
- o es halógeno,
- o es -(CO)-R^c, en el que R^c es:
- alquilo C₁₋₆,
- (CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,
- (CH₂)_n-NRⁱⁱⁱR^{iv},
- heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,
- o es alquilo C₁₋₆ o arilo, que están opcionalmente sustituidos por
- halógeno,
- O(CO)-alquilo C₁₋₆,
- o por -NH(CO)R^d, en el que R^d es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno o nitro, o R^d es arilo o a heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
- R⁴ es uno o varios de H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ o dos R⁴ pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;
- R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ o arilo;
- R⁶ es H o alquilo C₁₋₆;
- R⁷ es H o -SO₂-R^e, en el que R^e es alquilo C₁₋₆ o arilo;
- B es halógeno, CN, NRⁱRⁱⁱ, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN, halógeno o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)NRⁱRⁱⁱ, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-NRⁱRⁱⁱ, (CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, o (CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, en el que el resto fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:
- halógeno, CN, NRⁱRⁱⁱ, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱRⁱⁱ, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-NRⁱRⁱⁱ;
- Rⁱ y Rⁱⁱ son H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv};
- Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son H o alquilo C₁₋₆;
- m es un número de 1 a 6;
- n es un número de 0 a 4;
- así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 317 558 T3

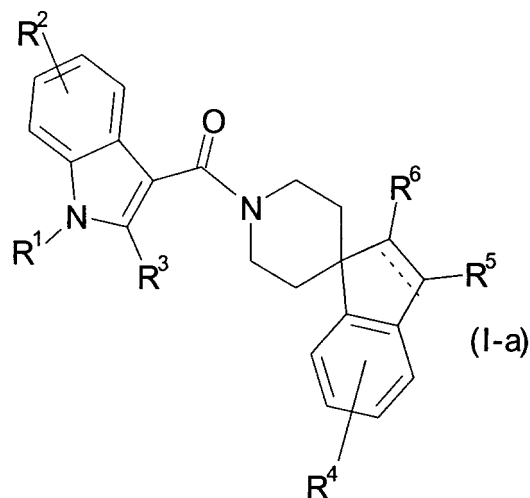
4. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que:

A se elige entre (a), (b), (c), (d) y (e) y en la que

- 5 R^1 es H o,
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o,
alcoxi C_{1-6} o,
10 arilo o,
heteroarilo de 5 ó 6 eslabones o,
sulfonilarilo o,
15 $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo del 5 ó 6 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:
20 halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} y fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ,
 $-(CH_2)_m-NR'R''$ o,
25 $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es arilo o heterocicloalquilo del 5 ó 6 eslabones;
 R^2 es uno o varios de H, halógeno, CN, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-O-CH_2$ -alqueno C_{2-6} , benciloxi, o dos R^2 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo indol, al que están unidos;
30 R^3 es H o,
halógeno o,
 $-(CO)-R^c$, en el que R^c es alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , o R^c es $-(CH_2)_n-NR'R''$ o,
35 alquilo C_{1-6} o arilo, que están opcionalmente sustituidos por:
 $-O(CO)$ -alquilo C_{1-6} ,
40 o por $-NH(CO)R^d$, en el que R^d es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por halógeno o nitro, o R^d es arilo o a heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;
45 R^4 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;
 R^5 es H, alquilo C_{1-6} o arilo;
50 R^6 es H o alquilo C_{1-6} ;
 R^7 es H o $-SO_2-R^e$, en el que R^e es alquilo C_{1-6} o arilo;
 R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre H, alquilo C_{1-6} o $-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} ;
55 m es un número de 1 a 6;
n es un número de 0 a 4;
60 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65

5. Los compuestos de la fórmula (I-a) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4:



en la que

en la que la línea de puntos es nula o es un doble enlace y de R¹ a R⁶ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4.

6. Los compuestos de la fórmula (I-a) según la reivindicación 5, en la que

la línea de puntos es nula o es un doble enlace;

R¹ es H,

o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN,

o es sulfonilarilo,

o es -(CH₂)_m-R^a, en el que R^a es:

ORⁱ,

CN,

NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo del 3 a 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es -(CH₂)_n-(CO)-R^b, en el que R^b es:

alcoxi C₁₋₆,

NRⁱRⁱⁱ,

heterocicloalquilo del 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B;

R² es uno o varios de H, halógeno, alquilo C₁₋₆;

R³ es H,

o es alquilo C₁₋₆,

o es -(CO)-R^c, en el que R^c es:

alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,

ES 2 317 558 T3

R^4 es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R^5 es H;

R^6 es H;

B es halógeno, CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CR^{iii}R^{iv})_n$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C_{1-6} ;

R^i y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-NR^{iii}R^{iv}$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} u OH;

R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Los compuestos de la fórmula (I-a) según la reivindicación 5 ó 6, en la que

la línea de puntos es nula o es un doble enlace;

R^1 es H,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} y fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ,

R^2 es H o halógeno;

R^3 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^4 , R^5 y R^6 son H;

m es un número de 1 a 6;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Los compuestos de la fórmula (I-a) según las reivindicaciones de 5 a 7, dichos compuestos se eligen entre el conjunto formado por:

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indeno-1,4'-piperidina];

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina];

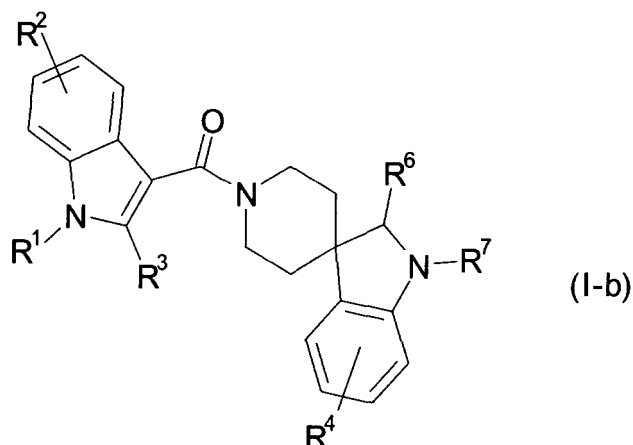
1'-[(1-bencil-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indeno-1,4'-piperidina];

1'-[(2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indeno-1,4'-piperidina];

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[indeno-1,4'-piperidina]; y

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina].

9. Los compuestos de la fórmula (I-b) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4.

10. Los compuestos de la fórmula (I-b) según la reivindicación 9, en la que

en la que R^1 es H,

o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,

o es sulfonilarilo,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:

OR^i ,

CN,

NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo del 3 a 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^iR^{ii} ,

heterocicloalquilo del 5 ó 6 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

o es $-(CO)-R^c$, en el que R^c es:

alquilo C_{1-6} ,

$-(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$,

R^4 es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R^6 es H;

ES 2 317 558 T3

R⁷ es H o -SO₂-R^e, en el que R^e es alquilo C₁₋₆ o arilo;

B es halógeno, CN, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C₁₋₆;

Rⁱ y Rⁱⁱ son H, alquilo C₁₋₆, C₁₋₆-alquil-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ u OH;

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Los compuestos de la fórmula (I-b) según la reivindicación 9 ó 10, en la que

R¹ es H,

o es -(CH₂)_m-R^a, en el que R^a es arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ y fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆,

o es -(CH₂)_m-NRⁱRⁱⁱ,

o es -(CH₂)_n-(CO)-R^b, en el que R^b es arilo o heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es -(CH₂)_n-(CO)-R^b, en el que R^b es NRⁱRⁱⁱ,

R² es H o halógeno;

R³ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es H o halógeno;

R⁶ es H;

R⁷ es H o -SO₂-R^e, en el que R^e es alquilo C₁₋₆ o arilo;

B es halógeno, NH₂, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C₁₋₆;

Rⁱ, Rⁱⁱ se eligen con independencia entre H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Los compuestos de la fórmula (I-b) según una cualquiera de las reivindicaciones de 9 a 11, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-1-(metilsulfonyl)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(2-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina];

ES 2 317 558 T3

1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-(2,3-difluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina];

1'-{[6-cloro-1-[(3,5-difluorfenil)sulfonyl]-1H-indol-3-il]carbonil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina];

2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-(3,5-difluorfenil)etanol;

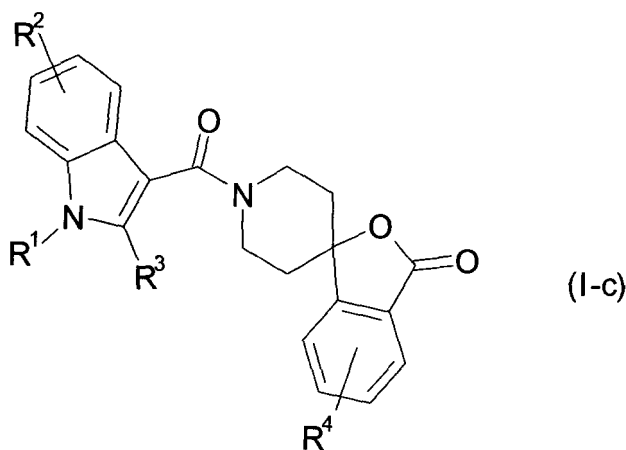
2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-(3,4-difluorfenil)etanol;

2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-(2-fluorfenil)etanol;

2-[6-cloro-3-(1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dietiletanamina; y

1'-{[6-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina].

13. Los compuestos de la fórmula (I-c) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4:



en la que de R¹ a R⁴ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4.

14. Los compuestos de la fórmula (I-c) según la reivindicación 13, en la que:

R¹ es H,

o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN,

o es arilo, heteroarilo o sulfonilarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es -(CH₂)_m-R^a, en el que R^a es:

ORⁱ,

CN,

NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es -(CH₂)_n-(CO)-R^b, en el que R^b es:

alcoxi C₁₋₆,

NRⁱRⁱⁱ,

ES 2 317 558 T3

heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o Rⁱ y R^j junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por =O;

R² es uno o varios de H, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por -NRⁱⁱⁱR^{iv}, alcoxi C₁₋₆;

R³ es H,

o es alquilo C₁₋₆,

o es halógeno,

o es -(CO)-R^c, en el que R^c es:

alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,

-(CH₂)_n-NRⁱⁱⁱR^{iv},

heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆;

R⁴ es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por OH, o dos R⁴ pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

B es halógeno, NH₂, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C₁₋₆;

Rⁱ y Rⁱⁱ son H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv};

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Los compuestos de la fórmula (I-c) según la reivindicación 13 ó 14, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-4-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-metoxi-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-5-metoxi-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-7-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida;

{2-[(6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-il)carbonil]amino}etil} metilcarbamato de tert-butilo;

ES 2 317 558 T3

6-cloro-N,N-dietil-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida;

1'-{[6-cloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-f][1,3]benzodioxol-5,4'-piperidin]-7-ona;

3-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}propanonitrilo;

{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetonnitrilo;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-(2-idroxiitoksi)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3,5-idfluorfenil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3,5-idfluorbenzoi)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3,5-idfluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-[2-(3-fluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-[2-(2,5-idfluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3,5-idfluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-[2-(3-fluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(3,5-idfluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

5-bromo-1'-{[6-cloro-1-[2-(3-fluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-[2-(2-fluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-[2-(3,4-idfluorfenil)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorfenil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(2-oxo-2-piperidin-1-ilet)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

2-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-idmetilacetamida;

2-{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-idetilacetamida;

1'-{[6-cloro-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

ES 2 317 558 T3

{6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetato de tert-butilo;

1'-[(6-cloro-1-piridin-2-il-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-[(6-cloro-1-piridin-2-il-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{(6-cloro-1-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{(6-cloro-1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{(6-cloro-1-[(3-cloro-6-metilpiridazin-4-il)metil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(2-piridin-4-iletil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(2-oxo-2-piridin-2-iletil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{(6-cloro-1-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

2-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida;

1'-{(6-cloro-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(pirazin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[6-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

3-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}propanonitrilo;

{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetato de tert-butilo;

1'-{[6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-6-cloro-1H-indol-3-il}carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{(6-cloro-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

1'-{(6-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il)carbonil}-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

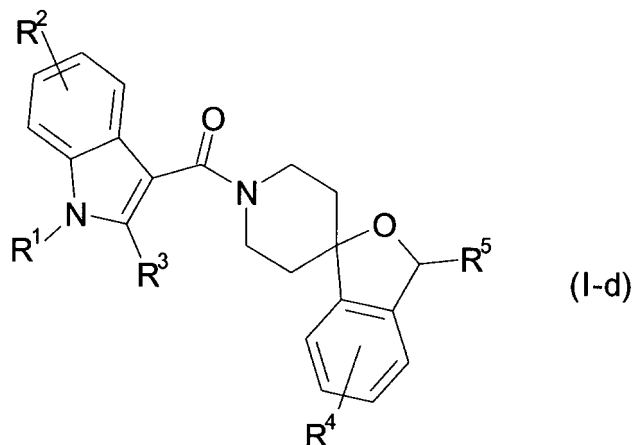
1'-{[6-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

ES 2 317 558 T3

- 1'-({6-cloro-1-[(5-ciclopropil-2-metil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 5 1'-({6-cloro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 1'-({6-cloro-1-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 10 1'-({6-cloro-1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 1'-({6-cloro-1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 15 1'-({6-cloro-1-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 20 1'-({6-cloro-1-[(3-fluoroxetan-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 1'-({6-cloro-1-[(3-fluoroxetan-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 25 1'-[(6-cloro-1-{[1-(metoximetil)-ciclopropil]metil}-1H-indol-3-il)carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- [1-({6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)ciclopropil]acetonitrilo;
- 30 1'-[(6-cloro-1-{[1-(metoximetil)-ciclopropil]metil}-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- [1-({6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)ciclopropil]acetonitrilo;
- 35 1'-({6-cloro-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-indol-3-il}carbonil)-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona, clorhidrato;
- 40 1'-({6-cloro-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- tert-butilo 2-({6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo;
- 45 2-({6-cloro-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}metil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo;
- 1'-[{6-cloro-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il}carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona, diclorhidrato;
- 50 1'-[{6-cloro-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il}carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona, clorhidrato;
- 55 2-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetamida;
- 2-{6-cloro-3-[(5-fluor-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N-metilacetamida;
- 60 1'-[{6-cloro-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletel)-1H-indol-3-il}carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 1'-[{1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il}carbonil]-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 65 1'-[{1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il}carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- N,N-dietil-2-{3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetamida; y

2-{6-cloro-5-metil-3-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida.

16. Los compuestos de la fórmula (I-d) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4:



en la que de R^1 a R^5 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4.

17. Los compuestos de la fórmula (I-d) según la reivindicación 16, en la que

R^1 es H,

o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,

o es arilo, heteroarilo o sulfonilarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:

OR^i ,

CN,

NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$, en el que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^iR^{ii} ,

heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o R^1 y R^3 junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ;

R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

o es $-(CO)-R^c$, en el que R^c es alquilo C_{1-6} , o $-(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$;

R^4 es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R⁵ es H o arilo;

B es halógeno, NH₂, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C₁₋₆;

Rⁱ y Rⁱⁱ son H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv} u OH;

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

18. Los compuestos de la fórmula (I-d) según la reivindicación 16 ó 17, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-benzoil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(3-fluorbencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[2-metil-1-[2-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(3,5-dimetilbencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

4-{[2-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil}benzoato de metilo;

4-{[2-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil}benzonitrilo;

1'-{[1-(3,5-difluorbencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(2-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(2-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(4-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-{[1-{[2-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}-2-metil-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(1-bencil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

N,N-dimetil-2-[3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etanamina;

2-metil-1-[3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-2-il]butan-1-ona;

[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acetonitrilo;

1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbenzoil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

ES 2 317 558 T3

1'-{[6-cloro-1-(2-fluorbenzoi)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbenzoi)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 5 1'-{[6-cloro-1-(2,3-difluorbenzoi)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 1'-{[6-cloro-1-(3-fluorbencil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 10 1'-{[6-cloro-1-(2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 1'-{[6-cloro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 15 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetilacetamida;
 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dietilacetamida;
 1'-{[6-cloro-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 20 [6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acetato de tert-butilo;
 1'-{[6-cloro-1-(3,5-difluorfenil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 25 1'-{[6-cloro-1-(3-fluorfenil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-(2-fluorfenil)etanona;
 1'-[(6-cloro-1-piridin-2-il-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 30 1'-{[6-cloro-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-1-piridin-2-iletanona;
 35 1'-{[6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 1'-{[6-cloro-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 40 1'-{[6-cloro-1-(pirazin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 1'-{[6-cloro-1-(pirimidin-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetiletanamina;
 45 1'-{[6-cloro-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 1'-({1-[4-bencilmorfolin-2-il]metil}-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 1'-({6-cloro-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 50 1'-({6-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 4-(1-{1-[(2-ciclopropil-4-metilciclopenta-1,4-dien-1-il)metil]-6-metil-1H-inden-3-il}vinil)-2',3'-dihidroespiro
 55 [ciclohexano-1,1'-indeno];
 1'-({6-cloro-1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 60 1'-({6-cloro-1-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 1'-({6-cloro-1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
 65 1'-({6-cloro-1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

ES 2 317 558 T3

- 1'-({6-cloro-1-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-({6-cloro-1-[(3-fluoroxetan-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-[(6-cloro-1-{1-(metoximetil)-ciclopropil}metil)-1H-indol-3-il]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- (1-{[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil}ciclopropil)acetoni-
trilo;
- 1'-({6-cloro-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 2-{[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]metil}morfolina-4-carboxilato de tert-butilo;
- 1'-{[6-cloro-1-(morfolin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina], clorhidrato;
- 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]acetamida;
- 2-[6-cloro-5-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetilacetamida;
- 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acetamida;
- 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-[2-(metilamino)etil]acetamida;
- N-(2-aminoetil)-2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]acetamida;
- 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etanamina;
- 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-metiletanamina;
- 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-metilacetamida;
- 1'-{[6-cloro-1-(2-morfolin-4-iletel)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-{[6-cloro-1-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-{[6-cloro-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etanol;
- 1'-({6-cloro-1-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-({6-cloro-1-[(3S)-piperidin-3-ilmetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N-hidroxietanamina;
- 1'-{[6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-({6-cloro-1-[(1-metilpirrolidin-3-il)metil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-[(6-cloro-1-{(3S)-1-metilpiperidin-3-il}metil)-1H-indol-3-il]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-{[6-cloro-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-({6-cloro-1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]-1H-indol-3-il}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-[(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-(1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-ilcarbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina], clorhidrato;

ES 2 317 558 T3

1'-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

1'-[(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];

5 N-{2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etil}acetamida;

N-{2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etil}metanosulfonamida;

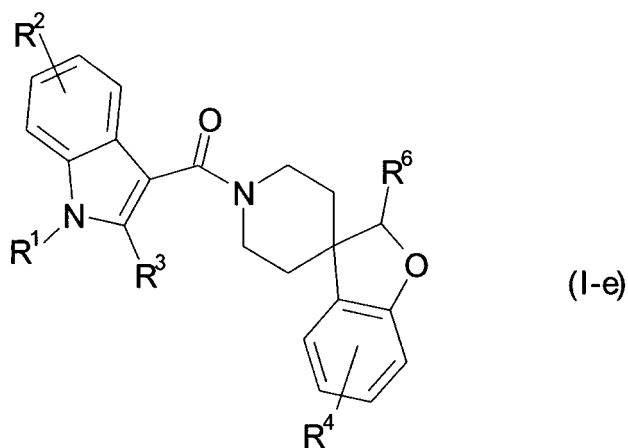
10 N-{2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etil}-N-metilacetamida;

N-{2-[6-cloro-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]etil}-N-metilmetanosulfonamida;

15 1'-[(6-cloro-1-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]; y

20 1'-[(6-cloro-1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil)-1H-indol-3-il]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina].

19. Los compuestos de la fórmula (I-e) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4:



en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4.

20. Los compuestos de la fórmula (I-e) según la reivindicación 19, en los que

R¹ es H,

o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN,

o es sulfonilarilo,

o es -(CH₂)_m-R^a, en la que R^a es:

ORⁱ,

CN,

NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es -(CH₂)_n-(CO)-R^b, en el que R^b es:

alcoxi C₁₋₆,

ES 2 317 558 T3

$\text{NR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{ii}}$,

heterocicloalquilo del 5 ó 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

o es $-(\text{CO})-\text{R}^{\text{c}}$, en el que R^{c} es:

alquilo C_{1-6} ,

$-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{ii}}$,

R^4 es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R^6 es H;

B es halógeno, CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CR}^{\text{iii}}\text{R}^{\text{iv}})_n$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C_{1-6} ;

R^{i} y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}-\text{NR}^{\text{iii}}\text{R}^{\text{iv}}$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} u OH;

R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Los compuestos de la fórmula (I-e), según la reivindicación 19 ó 20, en la que:

R^1 es H o,

$-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{\text{a}}$ en el que R^{a} es heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones o,

$-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{ii}}$ o,

$-(\text{CH}_2)_n-(\text{CO})-\text{R}^{\text{b}}$, en el que R^{b} es heterocicloalquilo del 5 ó 6 eslabones;

R^2 es uno o varios de H o halógeno;

R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ;

R^4 es uno o varios de H o halógeno;

R^6 es H;

R^{i} y R^{ii} son alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 317 558 T3

22. Los compuestos de la fórmula (I-e) según una cualquiera de las reivindicaciones de 19 a 21, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina];

1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina];

1'-(1H-indol-3-ilcarbonil)espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina];

1'-[(6-cloro-5-fluor-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina];

2-[6-cloro-3-(1'H-espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetiletanamina;

1'-{[6-cloro-1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-indol-3-il]carbonil}espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina];

3-[6-cloro-3-(1'H-espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dimetilpropan-1-amina;

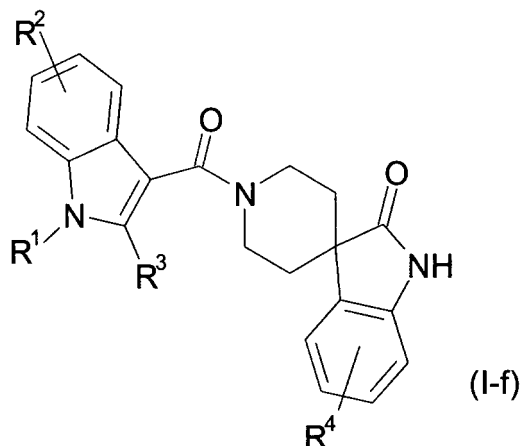
1'-{[6-cloro-1-(2-morfolin-4-iletíl)-1H-indol-3-il]carbonil}espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina];

2-[6-cloro-3-(1'H-espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-indol-1-il]-N,N-dietiletanamina;

1'-{[6-cloro-1-[2-(1H-pirrol-1-il)etil]-1H-indol-3-il]carbonil}espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]; y

1'-{[6-cloro-1-(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-1H-indol-3-il]carbonil}espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina].

23. Los compuestos de la fórmula (I-f) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4.

24. Los compuestos de la fórmula (I-f) según la reivindicación 23, en la que

R^1 es H,

o es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN,

o es sulfonilarilo,

o es $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:

OR^i ,

CN,

NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo del 3 a 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CO})-\text{R}^b$, en el que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^iR^{ii} ,

heterocicloalquilo de 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B;

R^2 es uno o varios de H, halógeno, alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H,

o es alquilo C_{1-6} ,

o es $-(\text{CO})-\text{R}^c$, en el que R^c es:

alquilo C_{1-6} ,

$-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$,

R^4 es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por OH, o dos R^4 pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

B es halógeno, CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CR}^{iii}\text{R}^{iv})_n$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C_{1-6} ;

R^i y R^{ii} son H, alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} u OH;

R^{iii} y R^{iv} son H o alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25. Los compuestos de la fórmula (I-f), según la reivindicación 23 ó 24, en la que

R^1 es H;

R^2 es uno o varios de H o halógeno;

R^3 es H;

R^4 es uno o varios de H o halógeno;

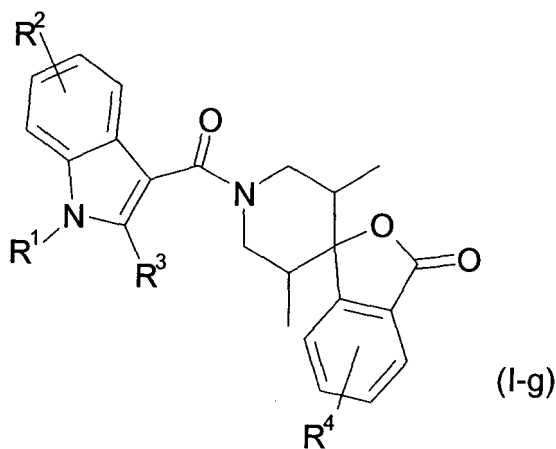
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

26. Los compuestos de la fórmula (I-f) según una cualquiera de las reivindicaciones de 23 a 25, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

5-bromo-1'-(1H-indol-3-ilcarbonyl)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona; y

5-bromo-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonyl]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona.

27. Los compuestos de la fórmula (I-g) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4:



en la que R¹, R², R³, y R⁴ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4.

28. Los compuestos de la fórmula (I-g) según la reivindicación 27, en la que

R¹ es H,

o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN,

o es sulfonilarilo,

o es -(CH₂)_m-R^a, en la que R^a es:

ORⁱ,

CN,

NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo del 3 a 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es -(CH₂)_n-(CO)-R^b, en el que R^b es:

alcoxi C₁₋₆,

NRⁱRⁱⁱ,

heterocicloalquilo del 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B;

R² es uno o varios de H, halógeno, alquilo C₁₋₆;

R³ es H,

o es alquilo C₁₋₆,

o es -(CO)-R^c, en el que R^c es:

alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,

R⁴ es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por OH, o dos R⁴ pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

B es halógeno, CN, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C₁₋₆;

Rⁱ y Rⁱⁱ son H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ u OH;

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

29. Los compuestos de la fórmula (I-g), según la reivindicación 27 ó 28, en la que

R¹ es H o,

-(CH₂)_m-R^a, en el que R^a es arilo;

R² es uno o varios de H o halógeno;

R³ es H,

o es alquilo C₁₋₆;

R⁴ es H;

R⁶ es H;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30. Los compuestos de la fórmula (I-g) según una cualquiera de las reivindicaciones de 27 a 29, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

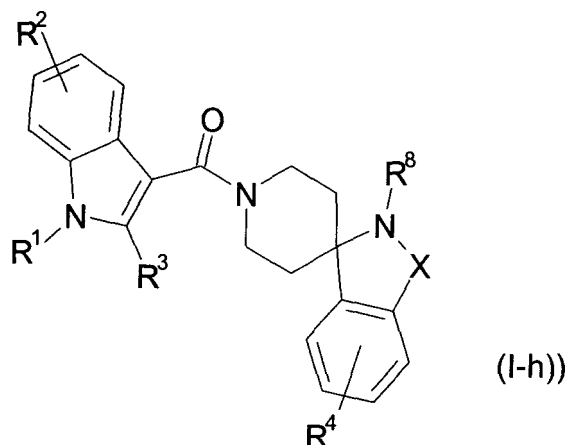
(SS,RR)-1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

(RS,SR)-1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;

(RS,SR)-1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona; y

(1R,3'R,5'S)-1'-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3',5'-dimetil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona.

31. Los compuestos de la fórmula (I-h) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4:



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁸ y X tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4.

32. Los compuestos de la fórmula (I-h) según la reivindicación 31, en la que

R¹ es H,

o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN,

o es sulfonilarilo,

o es -(CH₂)_m-R^a, en la que R^a es:

ORⁱ,

CN,

NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es -(CH₂)_n-(CO)-R^b, en el que R^b es:

alcoxi C₁₋₆,

NRⁱRⁱⁱ,

heterocicloalquilo de 6 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B;

R² es uno o varios de H, halógeno, alquilo C₁₋₆;

R³ es H,

o es alquilo C₁₋₆,

o es -(CO)-R^c, en el que R^c es:

alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,

R⁴ es uno o varios de H, halógeno, o alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por OH, o dos R⁴ pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo fenilo, al que están unidos;

R⁸ es H o alquilo C₁₋₆;

X es CH₂ o C=O;

B es halógeno, CN, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, alcoxi C₁₋₆;

Rⁱ y Rⁱⁱ son H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ u OH;

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

33. Los compuestos de la fórmula (I-h), según una cualquiera de las reivindicaciones 31 ó 32, en la que

R¹ es H,

o es -(CH₂)_n-(CO)-R^b, en el que R^b es NRⁱRⁱⁱ;

R^2 es uno o varios de H o halógeno;

R^3 es H;

5 R^4 es H;

R^8 es H o alquilo C_{1-6} ;

X es CH_2 o $C=O$;

10 R^i y R^{ii} son H o alquilo C_{1-6} ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 34. Los compuestos de la fórmula (I-h) según una cualquiera de las reivindicaciones de 31 a 33, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

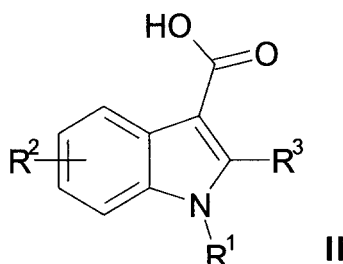
1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]espiro[isoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona;

20 1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-2-metil-2,3-dihidroespiro[isoindol-1,4'-piperidina];

1'-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-2,3-dihidroespiro[isoindol-1,4'-piperidina]; y

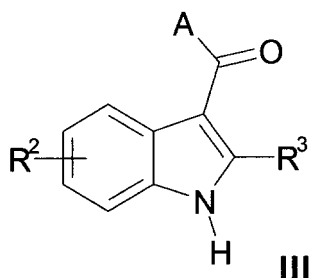
25 2-{6-cloro-3-[(3-oxo-2,3-dihidro-1'H-espiro[isoindol-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N-metilacetamida.

30 35. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 34 que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



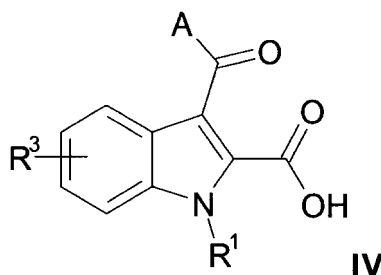
45 con un compuesto de la fórmula A-H con el fin de obtener el compuesto de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h), en la que A, R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 34.

50 36. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 34 que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (III):



65 con un compuesto electrófilo de la fórmula R^1 -Y con el fin de obtener el compuesto de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h), en las que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 34 e Y es halo.

37. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 34 que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (IV):



con una amina de la fórmula $\text{HNR}^i\text{R}^{ii}$ con el fin de obtener el compuesto de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h), en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^i y R^{ii} tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 34.

38. Un compuesto de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 34 destinado a la prevención o el tratamiento de dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrítico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión.

39. Una composición farmacéutica que contiene uno o varios compuestos de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 34 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40. Una composición farmacéutica según la reivindicación 39, en la que el uso es contra la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrítico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión.

41. Uso de un compuesto de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 34 para la fabricación de un medicamento.

42. Uso según la reivindicación 41, en el que el medicamento es útil contra la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrítico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión.