



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 979**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 451/06** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06819609 .6**  
96 Fecha de presentación : **20.11.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1960383**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2008**

54 Título: **Derivados de indol-2-carboxamida sustituidos en 5.**

30 Prioridad: **30.11.2005 EP 05111477**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.07.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.07.2010**

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

72 Inventor/es: **Nettekoven, Matthias;**  
**Plancher, Jean-Marc;**  
**Richter, Hans;**  
**Roche, Olivier y**  
**Taylor, Sven**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 342 979 T3

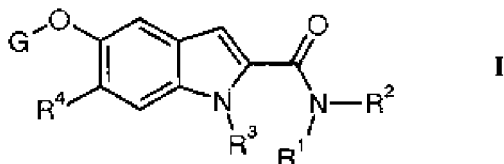
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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-2-carboxamida sustituidos en 5.

5 La presente invención, se refiere a nuevos derivados de indol-2-carboximida sustituidos en la posición 5, a su fabricación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención, son de utilidad en el tratamiento de la obesidad y de otros trastornos.

10 De una forma particular, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general



20 en donde,

R<sup>1</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

25 alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

hidroxialquilo inferior,

30 alcoxialquilo inferior,

alquilsulfanilalquilo inferior,

35 dialquilaminoalquilo inferior,

dialquilcarbamoilalquilo inferior,

40 fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

45 heteroalquilo inferior, en donde, el anillo heteroarilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,  
y

50 heterocicloalquilo inferior, en donde, el anillo heterociclo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior;

R<sup>2</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno,

alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior,

55 cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,

60 alquilsulfanilalquilo inferior,

dialquilaminoalquilo inferior,

dialquilcarbamoilalquilo inferior,

65 fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

## ES 2 342 979 T3

fenilalquilo inferior, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

heteroarilalquilo inferior, en donde, el anillo heteroarilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y

heterocicloalquilo inferior, en donde, el anillo heterociclo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior; ó

$R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, el cual contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre, un grupo sulfinilo ó un grupo sulfonilo,

encontrándose, el citado anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, halógenoalquilo, hidroxí, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoílo, ó

encontrándose condensado con un anillo fenilo, encontrándose, el citado anillo fenilo, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

$R^3$ , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halógenoalquilo inferior, cicloalquilo inferior,

alcanoílo inferior, cianolquilo inferior, alquilsulfonilo inferior,

fenilsulfonilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, halógenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

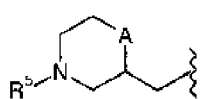
fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, halógenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior;

fenilalquilo inferior, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, halógenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior; y

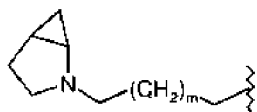
heteroarilo insustituido o sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre alquilo ó halógeno;

$R^4$ , es hidrógeno ó halógeno;

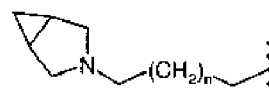
G, es un grupo seleccionado de entre



G1

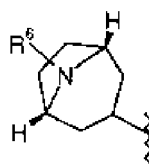


G2



G3

Y



G4

en donde,

$R^5$ , se selecciona de entre alquilo inferior, cicloalquilalquilo, cicloalquilo inferior y fenilalquilo inferior;

A, se entre CH, O y S;

m, es 0, 1 ó 2;

n, es 0, 1 ó 2;

R<sup>6</sup>, es alquilo inferior o cicloalquilo;

5 y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la fórmula I, son antagonistas y/o agonistas inversos al receptor de histamina 3 (receptor H3), es uno de los neurotransmisores aminérgicos el cual se distribuye extensamente a través de la totalidad del cuerpo, como por ejemplo, el tracto gastrointestinal (Burks 1994 in Johnson L.R. ed., Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, pp. 211-242). La histamina, regula una variedad de eventos patofisiológicos, como la secreción de ácidos gástricos, la motilidad intestinal (Leurs *et al.*, Br J. Pharmacol. 1991, 102, pp 179-185), respuestas vasomotoras, respuestas inflamatorias intestinales, y reacciones alérgicas (Raithel *et al.*, Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133). En el cerebro de los mamíferos, la histamina, se sintetiza en los cuerpos celulares histaminérgicos, los cuales se encuentran, centralmente, en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo basal posterior. Desde ahí, los cuerpos celulares, se proyectan a varias regiones del cerebro (Panula *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-2576; Inagaki *et al.*, J. Comp. Neurol 1988, 273, 283-300).

Según los conocimientos actuales, la histamina, media en sus acciones, en ambos, el sistema nervioso central (CNS) y la periferia, a través de cuatro receptores de histamina distintos, los receptores de histamina H1, H2, H3 y H4.

Los receptores de H3, se encuentran predominantemente localizados en el CNS. Como un auto-receptor, los receptores de H3, inhiben, de una forma constitutiva, la síntesis y la secreción de la histamina, desde las neuronas histaminérgicas (Arrang *et al.*, Nature 1983, 302, 832-837; Arrang *et al.*, Neuroscience 1987, 23, 149-157). Como hetero-receptores, los receptores de H3, modulan, también, la liberación de otros neurotransmisores, tales como la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y la norepinefrina, entre otros, en ambos, el sistema nervioso central y en los órganos periféricos, tales como los pulmones, el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923; Blandina *et al.* in The Histamine H3 Receptor (Leurs RL and Timmermann H eds, 1998, pp 27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands). Los receptores de H3, son constitutivamente activos, significando que, incluso sin histamina exógena, el receptor, se activa tónicamente. En el caso de un receptor inhibitorio, tal como el receptor de H3, esta actividad inherente, causa una inhibición tónica de la liberación de neurotransmisores. Así, por lo tanto, puede ser importante el hecho de que, un antagonista de H3R, tendría, también, actividad agonista inversa, a ambos efectos de histamina exógena inversa, en bloque, y para cambiar el receptor desde su forma (inhibitoria) constitutivamente activa, a un estado neutral.

La amplia distribución de los receptores de H3, en el CNS de los mamíferos, indica el rol interpretativo fisiológico de este receptor. Así, por lo tanto, se ha propuesto el potencial terapéutico, como objetivo, de un nuevo desarrollo de un fármaco, en varias indicaciones. La administración de ligandos de H3R- como antagonistas, antagonistas inversos, agonistas o agonistas parciales, puede influenciar los niveles de histamina o la secreción de neurotransmisores, en el cerebro, y en la periferia y, así, de este modo, puede ser de utilidad en el tratamiento de varios trastornos. Tales tipos de trastornos, incluyen a la obesidad (Masaki *et al.*; Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748; Hancock *et al.*, European J. of Pharmacol. 2004, 487, 183-197), trastornos cardiovasculares, tales como el infarto de miocardio agudo, la demencia y los trastornos cognitivos, tales como el trastorno de hiperactividad del déficit de atención (ADHD) y la enfermedad de Alzheimer, trastornos neurológicos, tales como la esquizofrenia, la depresión, la epilepsia, ataques o convulsiones, trastornos del sueño, narcolepsia, dolor, trastornos gastrointestinales, disfunción vestibular, tales como Morbus Menier, abuso de drogas, y cinetosis o enfermedad del movimiento (Timmermann, J. Med. Chem. 1990, 33, 4-11).

Existe por lo tanto una necesidad, en cuanto al hecho de proporcionar antagonistas de receptores de H3, selectivos, y de actuación directa, y respectivamente, de agonistas inversos de receptores de H3, selectivos y de actuación directa. Tale tipos de antagonistas/agonistas inversos, son de utilidad como sustancias terapéuticamente activas, particularmente, en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores de H3.

La patente estadounidense US 2004/0 224 952, se refiere a compuestos de amina bicíclico-sustituidos, fusionados, y a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, para la prevención o el tratamiento de condiciones y trastornos relacionados con la actividad del receptor de histamina 3, de una forma particular, condiciones y trastornos relacionados con los procesos de la memoria y la cognición, procesos neurológicos, la función cardiovascular y el peso corporal, en donde, los compuestos de amina bicíclico-sustituidos, comprenden una porción indol, una porción benzooxazol, una porción benzotiazol, o una porción benzoimidazol.

En la presente descripción, el término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático, saturado, monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a veinte átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a diez y seis átomos de carbono y, de una forma más preferible, de una a diez átomos de carbono.

El término “alquilo inferior”, ó “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 8 átomos de carbono, de una forma preferible, un grupo alquilo, de cadena lineal o de

## ES 2 342 979 T3

cadena ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono y, de una forma particularmente preferida, un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo  $C_1$ - $C_8$ , de cadena lineal y de cadena ramificada, son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert.-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos, y los octilos isoméricos, de una forma preferible, metilo y etilo, y de una forma mayormente preferida, metilo.

El término “alquenilo inferior” ó “alquenilo  $C_{2-8}$ ”, solo o en combinación, significa una radical hidrocarburo de cadena lineal o de cadena lineal, que comprende un eslabón olefínico y un número de hasta 8 átomos de carbono, de una forma preferible, un número de hasta 6 átomos de carbono y, de una forma particularmente preferida, un número de hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo, son el etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido, es el 2-propenilo.

El término “alquinilo inferior” ó “alquinilo  $C_{2-8}$ ”, solo o en combinación, significa una residuo hidrocarburo de cadena lineal o de cadena lineal, que comprende un triple eslabón y un número de hasta 8 átomos de carbono, de una forma preferible, un número de hasta 6 átomos de carbono y, de una forma particularmente preferida, un número de hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo, son el etinilo, 1-propinilo, ó el 2-propinilo. Un ejemplo preferido, es el 2-propinilo.

El término “cicloalquilo” ó “cicloalquilo  $C_{3-7}$ ”, significa un grupo carbocíclico, saturado, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ó cicloheptilo. Se prefieren, especialmente, los ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “cicloalquilalquilo inferior” ó “cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-8}$ ”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por cicloalquilo. Un ejemplo preferido, es el ciclopropilmetilo.

El término “alcoxi”, se refiere al grupo  $R'-O$ , en donde,  $R'$ , es alquilo inferior y, el término “alquilo inferior”, tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y tert.-butoxi, de una forma preferible, metoxi y etoxi y, de una forma mayormente preferida, metoxi.

El término “alcoxialquilo inferior” ó “alcoxi  $C_{1-8}$ -alquilo  $C_{1-8}$ ”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo alcoxi, de una forma preferible, metoxi ó etoxi. De entre los grupos alcoxialquilo inferior preferidos, se encuentran el 2-metoxietilo ó 3-metoxipropilo.

El término “alquilsulfanilo” ó “alquilsulfanilo  $C_{1-8}$ ”, se refiere al grupo  $R'-S$ , en donde,  $R'$ , es alquilo inferior y, el término “alquilo inferior”, tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo son, por ejemplo, metilsulfanilo ó etilsulfanilo.

El término “alquilsulfanilalquilo inferior” ó “alquilsulfanilo  $C_{1-8}$ -alquilo  $C_{1-8}$ ”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo alquilsulfanilo, de una forma preferible, metilsulfanilo. Un ejemplo para un grupo alquilsulfanilo inferior preferido, es el 2-metilsulfaniletilo.

El término “alquilsulfonilo” ó “alquilsulfonilo inferior”, se refiere a grupos  $R'-S(O)_2$ , en donde,  $R'$ , es alquilo inferior y, el término “alquilo inferior”, tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo son, por ejemplo, metilsulfonilo ó etilsulfonilo.

El término “halógeno”, se refiere a flúor, cloro, bromo ó yodo, prefiriéndose el flúor, el cloro, y el yodo.

El término “halógenoalquilo inferior” ó “halógeno-alquilo  $C_{1-8}$ ”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, de una forma preferible, flúor ó cloro, de una forma mayormente preferible, flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos, se encuentran los trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferido el trifluorometilo.

El término “halógeno-alcoxi inferior” ó “halógeno-alcoxi  $C_{1-8}$ ”, se refiere a grupos alcoxi inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior, se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, de una forma preferible, flúor ó cloro, de una forma mayormente preferible, flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos, se encuentran los trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferido el trifluorometoxi.

El término “hidroxialquilo inferior” ó “hidroxi-alquilo  $C_{1-8}$ ”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo inferior preferidos, son el hidroximetilo ó el hidroxietilo.

## ES 2 342 979 T3

El término “dialquilamino”, se refiere al grupo  $-NR'R''$ , en donde,  $R'$  y  $R''$ , son alquilo inferior y, el término “alquilo inferior”, tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba. Un grupo dialquilamino preferido, es el dimetilamino.

5 El término “dialquilaminoalquilo inferior” ó “dialquilamino  $C_{1-8}$ -alquilo  $C_{1-8}$ ”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo dialquilamino. Un grupo dialquilaminoalquilo inferior preferido, es el 3-dimetilaminopropilo.

10 El término “alcanoílo inferior”, se refiere al grupo  $-CO-R'$ , en donde,  $R'$ , es alquilo inferior y, el término “alquilo inferior”, tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba. De una forma preferible, se trata de un grupo  $-CO-R'$ , en donde,  $R'$ , es metilo, que significa un grupo acetilo.

El término “carbamoílo”, se refiere al grupo  $-CO-NH_2$ .

15 El término “dialquilcarbamoílo” ó “dialquilcarbamoílo- $C_{1-8}$ ”, se refiere al grupo  $-CO-NR'R''$ , en donde,  $R'$  y  $R''$ , son alquilo inferior y, el término “alquilo inferior”, tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba. Un grupo dialquilcarbamoílo preferido, es el dimetilcarbamoílo.

20 El término “dialquilcarbamoíl-alquilo inferior” ó “dialquilcarbamoílo  $C_{1-8}$ -alquilo  $C_{1-8}$ ”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo dialquilcarbamoílo, tal y como se ha definido anteriormente, arriba. un grupo dialquilcarbamoílo-alquilo inferior preferido, es el dimetilcarbamoílometilo.

25 El término “fenilalquilo inferior” ó “fenil-alquilo  $C_{1-8}$ ”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo fenilo. Los grupos fenilalquilo inferior preferidos, son el bencilo y el fenetilo.

30 El término “heteroarilo”, se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, el cual puede comprender uno, dos o tres átomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y/ó azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo, son por ejemplo, furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, o pirrolidilo. Se prefieren, especialmente, el furilo y el piridilo.

35 El término “heteroarilalquilo inferior”, ó “heteroaril-alquilo  $C_{1-8}$ ”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo heteroarilo, tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

40 El término “heterociclilo”, se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, el cual puede comprender uno, dos o tres átomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y/ó azufre. Los ejemplos de anillos heterociclilo, incluyen a los piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo y tiomorfolinilo. Un grupo heterociclilo preferido, es el piperidinilo.

45 El término “heterociclilalquilo inferior”, ó “heterociclilalquilo  $C_{1-8}$ ”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo heterociclilo, tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

50 El término “forma un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado entre nitrógeno, oxígeno a azufre, se refiere a un anillo N-heterocíclico, saturado, que puede contener, opcionalmente, un átomo adicional de nitrógeno, oxígeno ó azufre, tal como acetidinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, ó azepanilo. Un “anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado”, significa un anillo heterocíclico, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, el cual contiene un doble enlace, como por ejemplo, 2,5-dihidropirrolilo ó 3,6-dihidro-2H-piridinilo. Un “anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que contiene un grupo sulfonilo”, significa un anillo N-heterocíclico que contiene un grupo  $-S(O)_n$ , o un grupo  $-SO_2-$ , como por ejemplo, 1-oxotiomorfolino ó 1,3-dioxotiomorfolino. El anillo heterocíclico, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupo, independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior y oxo. El anillo heterocíclico, puede también encontrarse condensado con un anillo de fenilo, encontrándose, el citado anillo fenilo, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno. Un ejemplo, para tal tipo de anillo heterocíclico condensado, es la 3,4-dihidro-1H-isoquinilina.

65 El término “oxo”, significa el hecho de que, el anillo heterocíclico, puede encontrarse insustituido o sustituido por  $=O$ , significando ello el hecho de que, el anillo heterocíclico, puede contener uno o más grupos carbonilo( $-CO-$ ).

El término “sales farmacéuticamente aceptables”, se refiere a aquéllas sales que retienen la efectividad biológica de las sales libres o ácidos libres, los cuales no sean no deseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo. Las

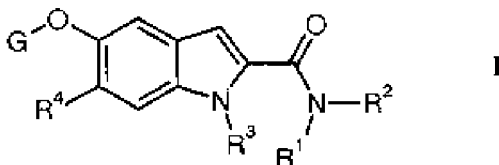
## ES 2 342 979 T3

sales, se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y por el estilo, de una forma preferible, el ácido clorhídrico y los ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido maléico, el ácido malónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico,, el ácido benzóico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, la N-acetilcisteína y por el estilo. Adicionalmente, además, estas sales, pueden prepararse a partir de la adición de un base orgánica o una base inorgánica, al ácido libre. Las sales derivadas de una base orgánica, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, las sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y por el estilo. Las sales derivadas de ácidos orgánicos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, aminas sustituidas, incluyendo a las aminas de origen natural, a las aminas cíclicas y a las resinas básicas intercambiadoras de iones, tales como las resinas de isopropilamina, de trimetilamina, de dietilamina, de trietilamina, de tripropilamina, de etanolamina, de lisina, de arginina, de N-etilpiperidina, de piperidina y de polimina y por el estilo. Los compuestos de la fórmula I, pueden también encontrarse presentes, en forma de iones híbridos o dipolares. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I, son las sales consistentes en clorhidratos.

Los compuestos de la fórmula I, pueden solvatarse, como por ejemplo, hidratarse. La solvatación, puede efectuarse durante el transcurso de los procesos de fabricación, o pueden tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de compuesto, inicialmente, anhidro, de la fórmula (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables", incluyen, también, a solvatos fisiológicamente aceptables.

Los "isómeros", son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que pueden diferir en la naturaleza de las secuencia de enlace a sus átomos, o en la forma de distribución de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la distribución de sus átomos, en el espacio, se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes simétricas, en el espejo, la una con respecto a la otra, se denominan "diastereoisómeros" y, los estereoisómeros que no son imágenes superpuestas, simétricas, en el espejo, se denominan "enantiómeros" y, algunas veces, isómeros ópticos. Un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes no idénticos, se denomina "centro quiral".

En detalle, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde,

- R<sup>1</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en
- alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior,
  - cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,
  - hidroxialquilo inferior,
  - alcoxialquilo inferior,
  - alquilsulfanilalquilo inferior,
  - dialquilaminoalquilo inferior,
  - dialquilcarbamoilalquilo inferior,

fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

## ES 2 342 979 T3

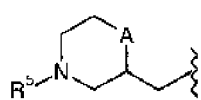
- heteroalquilo inferior, en donde, el anillo heteroarilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y
- 5 heterocicloalquilo inferior, en donde, el anillo heterociclo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior;
- $R^2$ , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno,
- 10 alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,
- 15 alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior,
- 20 dialquilcarbamoilalquilo inferior, fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,
- 25 fenilalquilo inferior, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,
- heteroarilalquilo inferior, en donde, el anillo heteroarilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y
- 30 heterocicloalquilo inferior, en donde, el anillo heterociclo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior; ó
- 35  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, el cual contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre, un grupo sulfonilo ó un grupo sulfonilo,
- encontrándose, el citado anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, halógenoalquilo, hidroxilalquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, ó
- 40 encontrándose condensado con un anillo fenilo, encontrándose, el citado anillo fenilo, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;
- 45  $R^3$ , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halógenoalquilo inferior, cicloalquilo inferior, alcanol inferior, cianolquilo inferior, alquilsulfonilo inferior,
- 50 fenilsulfonilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, halógenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,
- 55 fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, halógenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior;
- fenilalquilo inferior, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, halógenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior; y
- 60 heteroarilo insustituido o sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre alquilo ó halógeno;
- 65

## ES 2 342 979 T3

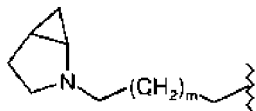
R<sup>4</sup>, es hidrógeno ó halógeno;

G, es un grupo seleccionado de entre

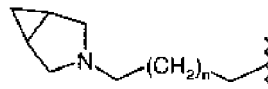
5



G1



G2

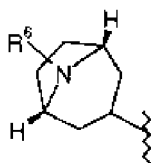


G3

10

15

Y



G4

20

en donde,

25

R<sup>5</sup>, se selecciona de entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;

A, se entre CH, O y S;

30

m, es 0, 1 ó 2;

n, es 0, 1 ó 2;

35

R<sup>6</sup>, es alquilo inferior o cicloalquilo;

y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, en donde, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, el cual contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado entre nitrógeno, oxígeno ó azufre, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, halógenoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o encontrándose condensado con un anillo de fenilo, encontrándose, el citado anillo de fenilo, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, y halógeno.

Se prefieren más, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico seleccionado de entre el grupo consistente en morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepán, piperazina, azetidina, tiomorfolina, 1-oxo-tiomorfolina, 1,1-dioxotiomorfolina y 3,6-dihidro-2H-piridina, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, halógenoalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o encontrándose condensado con un anillo fenilo, encontrándose, el citado anillo fenilo, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

De una forma todavía más preferible, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, seleccionado entre el grupo consistente en morfolina, piperidina, 4,4-difluoropiperidina y pirrolidina. Se prefieren, especialmente, la morfolina y la 4,4-difluoropiperidina.

60

Son compuestos de la fórmula I, adicionalmente preferidos, aquéllos en donde,

65

R<sup>1</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior,

## ES 2 342 979 T3

cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,

5 alquilsulfanilalquilo inferior,

dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior,

10 fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógenoalcoxi inferior ó hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior ó hidroxialquilo inferior,

15 heteroarilalquilo inferior, en donde, el anillo heteroarilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior ó hidroxialquilo inferior, y

20 heterocicloalquilo inferior, en donde, el anillo heterociclo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior y,

R<sup>2</sup>, es hidrógeno ó alquilo inferior.

25 Se prefieren más, los compuestos de la fórmula I, en donde,

R<sup>1</sup>, se selecciona entre el grupo consistente en

alquilo inferior,

30 cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

alcoxialquilo inferior

35 fenilalquilo inferior, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior ó hidroxialquilo inferior y,

R<sup>2</sup>, es hidrógeno o alquilo inferior.

40 Se prefieren especialmente, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R<sup>1</sup>, es fenilalquilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior ó hidroxialquilo inferior, R<sup>2</sup>, es hidrógeno o alquilo inferior.

45 Se prefieren, también, compuestos de la fórmula I, en donde, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, son alquilo inferior.

Adicionalmente, además, se prefieren los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde, R<sup>3</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

50 hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halógenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, cianoalquilo inferior,

alcoxisulfonilo inferior y

55 fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, halógenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior.

60 Se prefieren más, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R<sup>3</sup>, se selecciona entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, halógenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior y cianoalquilo inferior, prefiriéndose, especialmente, aquéllos compuestos en donde, R<sup>3</sup>, es halógenoalquilo inferior. Se prefieren, también, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R<sup>3</sup>, es hidrógeno.

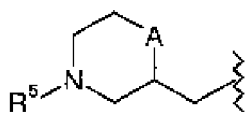
65 R<sup>4</sup>, es hidrógeno ó halógeno. Los compuestos de la fórmula I, en donde, R<sup>4</sup>, se selecciona entre el grupo consistente en hidrógeno, cloro y bromo, son los que se prefieren.

## ES 2 342 979 T3

Son compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, especialmente preferidos, aquéllos en donde,  $R^4$ , es hidrógeno.

5 Otros compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, adicionalmente preferidos, son aquéllos, en donde, G, significa

10



G1

15

en donde,  $R^5$ , se selecciona entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior, y A, se selecciona entre  $CH_2$ , O y S.

20

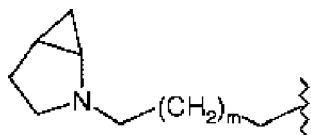
Dentro de este grupo, se prefieren aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, A, es O. se prefieren, también, aquéllos en donde, A, es  $C_2$ .  $R^5$ , de una forma preferible, es alquilo inferior.

Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I, en donde, G, es un grupo seleccionado entre G2, G3 y G4.

25

Son especialmente preferidos, los compuestos de la fórmula I, en donde, G, significa

30



G2

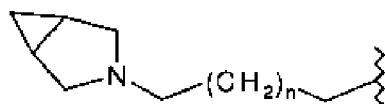
35

en donde, m, es 0, 1 ó 2. De una forma preferible, m es 1.

40

Adicionalmente, además, se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde, G, significa

45



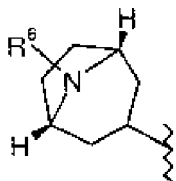
G3

50

en donde, n, es 0, 1 ó 2. De una forma preferible, n, es 1.

Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I, en donde, G, significa

55



G4

60

65

en donde,  $R^6$ , es alquilo inferior ó cicloalquilo.

## ES 2 342 979 T3

Dentro de este grupo, se prefieren aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R<sup>6</sup>, significa isopropilo.

Son compuestos de la fórmula I, especialmente preferidos, los siguientes:

[5-(4-isopropil-morfolin-2-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[5-((R)-1-isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[5-((S)-1-isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

{5-[3-(2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

{5-[3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

[5-[3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxi]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

3-endo-[5-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

3-endo-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Adicionalmente, además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, constituyen, individualmente, formas preferidas de presentación de la presente invención.

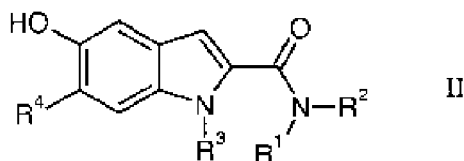
Los compuestos de la fórmula I, pueden formar sales de adición de ácidos, con ácidos tales como los consistentes en ácidos convencionales farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartarato y metanosulfonato. Se prefieren las sales consistentes en clorhidratos. Los solvatos e hidratos de los compuestos de la fórmula I, y sus sales, forman también parte de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I, pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos, y pueden existir en la forma de enantiómeros óptimamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros óptimamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos, o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas óptimamente activas, pueden obtenerse, por ejemplo, mediante resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un absorbente quirál o eluyente). La invención, abarca la totalidad de estas formas.

Se apreciará el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I, en esta invención, pueden derivatizarse a grupos funcionales, para proporcionar derivados, los cuales sean capaces de una retro-conversión al compuesto progenitor, *in vivo*. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, los cuales sean capaces de producir los compuestos progenitores de la fórmula general I, *in vivo*, se encuentran, también, dentro del ámbito de la presente invención.

Un aspecto adicional de la presente invención, es el procedimiento para la fabricación de los compuestos de la fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, arriba, procedimiento éste, el cual comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en donde, R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup>, son tal y como se han definido anteriormente, arriba,

## ES 2 342 979 T3

con una alcohol de la fórmula

HO-G

III

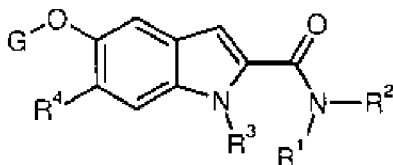
5

en donde, G, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba,

10

en presencia de una trialquilfosfina ó trifenilfosfina y de un compuesto azóico, para obtener un compuesto de la fórmula I

15



20

en donde, R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> y G, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba,

25

y en caso deseado,

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

30

En mayor detalle, los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante los procedimientos proporcionados posteriormente, a continuación, mediante los procedimientos proporcionados en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones apropiadas de reacción, para las etapas individuales de reacción, son conocidas, para una persona especializada en el arte especializado de la técnica. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los procedimientos proporcionados posteriormente, a continuación, mediante los procedimientos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o mediante procedimientos que son conocidos, en el arte especializado de la técnica.

35

40

La preparación de compuestos de la fórmula I de la presente invención, pueden llevarse a cabo, en rutas o vías sintéticas, secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención, se muestran en los esquemas que se facilitan a continuación. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes, son conocidos, para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procedimientos, tienen el significado proporcionado anteriormente, arriba, a menos de que se indique lo contrario.

45

50

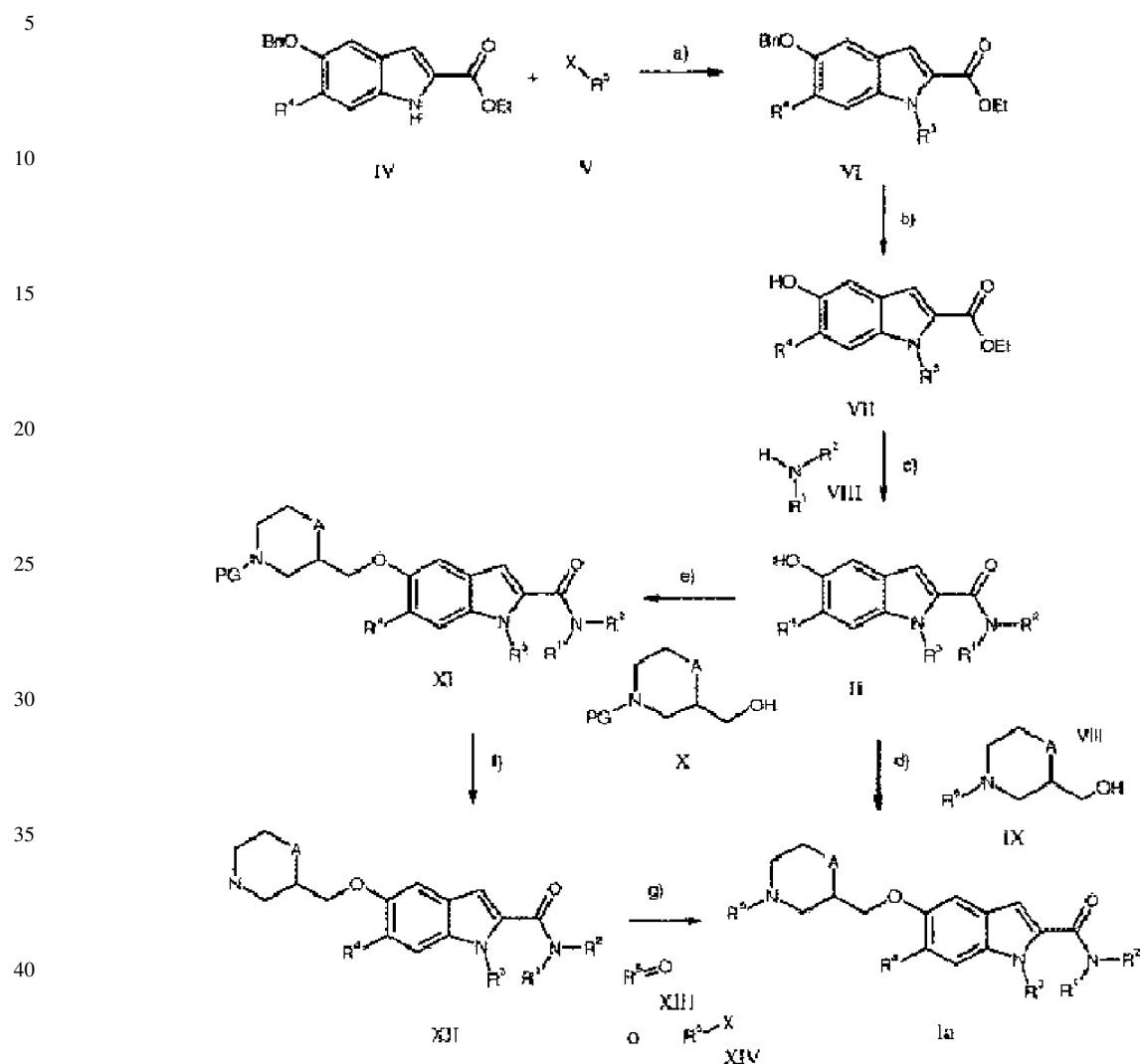
(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Esquema 1



Los compuestos de la fórmula I, pueden prepararse en concordancia con el esquema 1, de la siguiente forma:

50 a) Los compuestos IV, pueden opcionalmente someterse a reacciones, en las cuales, el indol NH, se sustituirá mediante sustituyentes de alquilo inferior, sustituyentes de bencilo, sustituyentes de alquilo y arilsulfonilo, mediante una reacción con un agente alquilante V. Las condiciones comúnmente utilizadas en tales tipos de transformación, se encuentran ampliamente descritas en la literatura, y son conocidas, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. El grupo X, puede ser cualquiera halógeno (cloro, bromo ó yodo), o pseudo halógeno (como por ejemplo, trifluorometilmetanosulfonilo, para-tolueno-sulfonilo, metanosulfonilo y por el estilo). La reacción, puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente y, en presencia de una base. Se utilizan, de una forma conveniente, los disolventes, tales como la N,N-dimetilacetamida, la N,N-dimetilformamida, el tetrahidrofurano, el éter dietílico, el dioxano, el acetonitrilo, la butanona y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a lo referente a la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Usualmente, la reacción, se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases apropiadas, incluyen al hidruro sódico, la diisopropiletilamina, el carbonato sódico, el carbonato de cesio y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, no siendo crítica, para la invención, la temperatura precisa de la reacción. Encontramos conveniente, el llevar a cabo la reacción, procediendo a calentar, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar, dentro de unos amplios márgenes, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de la reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo que va desde 0,5 horas hasta algunos días, será usualmente suficiente, para proporcionar los compuestos VI del epígrafe.

55

60

65

De una forma alternativa, los compuestos IV, pueden arilarse o arilarse, mediante un ácido borónico o un éster borónico de la fórmula V (o bien comercialmente disponible en el mercado, o bien accesible, mediante procedimientos descritos en las referencias, o bien mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica, de la forma apropiada). Las condiciones comúnmente utilizadas, en tales tipos de transformaciones, se encuentran descritos en la literatura, y son conocidos, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica (por ejemplo, Mederski, W.W.K.R.; Lefort, M.; Germann, M. Kux, D. *Tetrahedron* 1999 55 12757). R<sup>1</sup>, puede ser cualquiera de los compuestos arilo, cicloarilo, ó heteroarilo. El grupo X, puede ser un ácido borónico B(OH)<sub>2</sub>, o un boronato N(OR)<sub>2</sub>, y R<sup>2</sup>, puede ser cualquiera de los compuestos arilo, cicloalquilo, ó heteroarilo.

De una forma alternativa, los compuestos IV, pueden arilarse mediante compuestos V (o bien comercialmente disponible en el mercado, o bien accesible, mediante procedimientos descritos en las referencias, o bien mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica; de la forma apropiada). La transformación, puede efectuarse mediante el empleo de unas condiciones de reacción, las cuales son conocidas por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y se encuentran ampliamente descritas (por ejemplo, Watanabe, M; Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y, *Tetrahedron Letters* 2000, 41, 481; Old, D. W.; Harris, M. C.; Buchwald, S. L. 2000 2 10 1403; Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2001 123 7727). El grupo X, puede ser cualquier grupo halógeno (cloro, bromo, yodo), o pseudo halógeno (como por ejemplo, trifluorometilmetanosulfonilo, paratoluenosulfonilo, metanosulfonilo, y por el estilo) y R<sup>3</sup>, puede es cualquiera de los compuestos arilo ó heteroarilo.

b) La eliminación de los grupos protectores bencilo, se realiza, utilizando unas condiciones comúnmente utilizadas en tales tipos de transformaciones, y se encuentran ampliamente descrita en la literatura, y se conoce, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica (para las condiciones de reacción descritas en la literatura, que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: *Protective groups in organic synthesis*, 3rd Edition (Grupos protectores en síntesis orgánicas, 3ª edición), Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley Interscience 1999). Encontramos que es conveniente, el utilizar paladio, absorbido sobre carbón activo, como catalizador, en un disolvente apropiado, como por ejemplo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, metanol y por el estilo, solo o en mezcla. El gas hidrógeno, se encuentra presenta bajo una presión parcial, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 1 atmósfera hasta 100 atmósferas, proporcionando un compuesto de la fórmula VII.

c) los compuestos de la fórmula VII, se transforman en sus ácidos libres, bajo condiciones básicas, como por ejemplo, utilizando hidróxido de litio monohidratado, como base.

El acoplamiento de ácidos carboxílicos con aminas, se encuentra ampliamente descrito en la literatura y, los procedimientos, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Transformaciones orgánicas comprensivas: Una guía para las preparaciones de grupos funcionales, 2ª edición), Richard C. Larock, John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1999). El ácido carboxílico, puede transformarse, de una forma conveniente, a la respectiva amida, mediante el acoplamiento con una amina VIII (o bien comercialmente disponible en el mercado, o bien accesible, mediante procedimientos descritos en las referencias, o bien mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica, de la forma apropiada), mediante el empleo de agentes de acoplamiento: Por ejemplo, para realizar tales tipos de transformaciones, pueden igualmente utilizarse reactivos de acoplamiento tales como N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato, 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido hexafluorofosfato, 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol, O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, y por el estilo. Encontramos que es conveniente, el proceder a llevar a cabo la reacción, en un disolvente tal como la dimetilformamida, y en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a lo referente al disolvente a ser empleado, con la condición de que, éste, no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierta extensión. Los ejemplos de disolventes apropiados, incluyen: dimetilformamida, diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a lo referente a la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción, puede igualmente utilizarse aquí. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a la trietilamina y a la diisopropilamina, y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperatura y, la temperatura precisa de la reacción, no es crítica para la invención. Encontramos que es conveniente el proceder a llevar a cabo la reacción, procediendo a calentar desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo que va desde 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, con objeto de obtener los derivados de amida II.

d) Las síntesis de ésteres, se encuentran ampliamente descritas en la literatura y, los procedimientos, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Transformaciones orgánicas comprensivas: Una guía para las preparaciones de grupos funcionales, 2ª edición), Richard C. Larock, John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1999). La transformación, puede efectuarse procediendo a emplear unas condiciones de reacción que son usualmente utilizadas en la denominada "Mitsunobu reaction" (Reacción de Mitsunobu), la cual es conocida, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y se encuentra ampliamente descrita (Hughes, David, L., *The*

Mitsunobo reaction. Organic Reactions, New York, 1992 42 335-656). Encontramos que es conveniente el proceder a acoplar amida II con alcoholes IX, que porten un grupo alquilo inferior  $R^3$  (el cual, o bien se encuentra comercialmente disponible en el mercado, o bien es accesible, mediante procedimientos descritos en referencias, o mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica, de la forma apropiada), bajo unas condiciones, en la cuales se emplea una fosfina, tal como la trialquilfosfina, como la tributilfosfina, la trifenilfosfina y por el estilo, y un compuesto diazótico, tal como el azodicarboxilato dietílico, el azodicarboxilato diisopropílico (opcionalmente, enlazado a polímero), azodicarboxilato tert.-butílico, azodicarboxamida de tetrametilo, y por el estilo, en un disolvente usualmente utilizado en tales tipos de transformaciones, como el tetrahidrofurano, el tolueno, el diclorometano y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a lo referente a la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción, puede igualmente utilizarse aquí. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a la trietilamina y a la diisopropilamina, y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperatura y, la temperatura precisa de la reacción, no es crítica para la invención. Encontramos que es conveniente el proceder a llevar a cabo la reacción, procediendo a calentar desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo que va desde 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, con objeto de obtener los compuestos II del epígrafe.

e) Los éteres de la fórmula XI, se preparan bajo condiciones tales como las que se han descrito en el punto d), portando, los grupos protectores, un grupo protector (bien ya sea comercialmente disponible en el mercado, o bien ya sea accesible mediante procedimientos descritos en referencias, o bien ya sea mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica, de la forma apropiada).

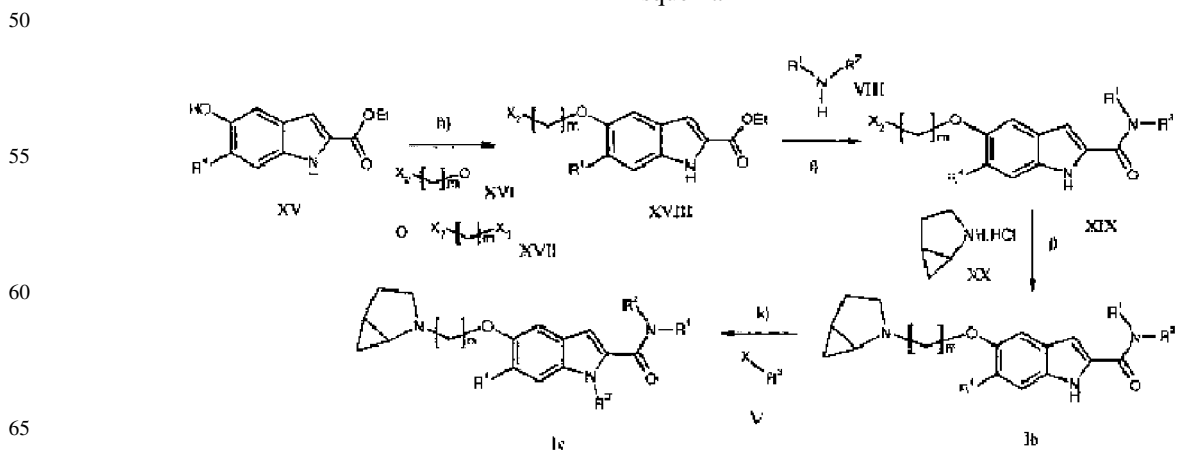
f) La eliminación de los grupos protectores, a partir de la fórmula XI, para proporcionar un compuesto de la fórmula XII, como una amina libre o cualquiera de sus sales apropiadas (como por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido trifluoroacético), se realiza empleando condiciones usualmente utilizadas en tales tipos de transformaciones, y se encuentra ampliamente descrito en la literatura, y es conocida, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. (para las condiciones de reacción descritas en la literatura, que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 3rd Edition, - Grupos protectores en síntesis Orgánica, 3ª edición -, Wiley Interscience 1999).

g) La introducción de un sustituyente alquilo inferior, para proporcionar un compuesto de la fórmula Ia, puede llevarse a cabo, utilizando una aminación reductora de varias cetonas o aldehídos XIII con la amina XII, como una amina libre, o cualesquiera de sus sales apropiadas (como por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético). La aminación reductora, se encuentra ampliamente descrita en la literatura y, los procedimientos, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. (para las condiciones de reacción descritas en la literatura, que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Trost, B. M.; Fleming, I., Comprehensive Organic Synthesis, Ed. Pergamon Press 1991 or Zaragoza, F., Stephensen, H., Knudsen, S. M., Pridal, L., Wulff, B. S., Rimvall, K. Journal of Medicinal Chemistry 2004, 47, 2833 ó A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff and R. K. Shah, Journal of Organic Chemistry, 1996, 61, 3849).

De una forma alternativa, la amina XII, como amina libre, o cualquiera de sus sales apropiadas (como por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético), de una forma conveniente, se alquila con un reactivo de alquilación XIV apropiado, bajo condiciones básicas, para dar acceso a los derivados de indol Ia.

Una síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde, G significa G2, se muestra en el esquema 2

Esquema 2



## ES 2 342 979 T3

h) los éteres de la fórmula XIII, se preparan a partir del éster etílico del ácido 5-hidroxi-indol-2-carboxílico XV, y un halógeno ó pseudohalógenoalcohol XVI, bajo las condiciones descritas bajo el punto d).

De una forma alternativa, éstos pueden prepararse mediante la alquilación de 5-hidroxi-indol-2-carboxílico XV, utilizando bis-halógeno (cloro, bromo, yodo), ó pseudohalógenoalcanos XVII (como por ejemplo, trifluoro-metano-sulfonilo, paratoluenosulfonilo, metanosulfonilo y por el estilo), bajo las condiciones descritas en el punto a).

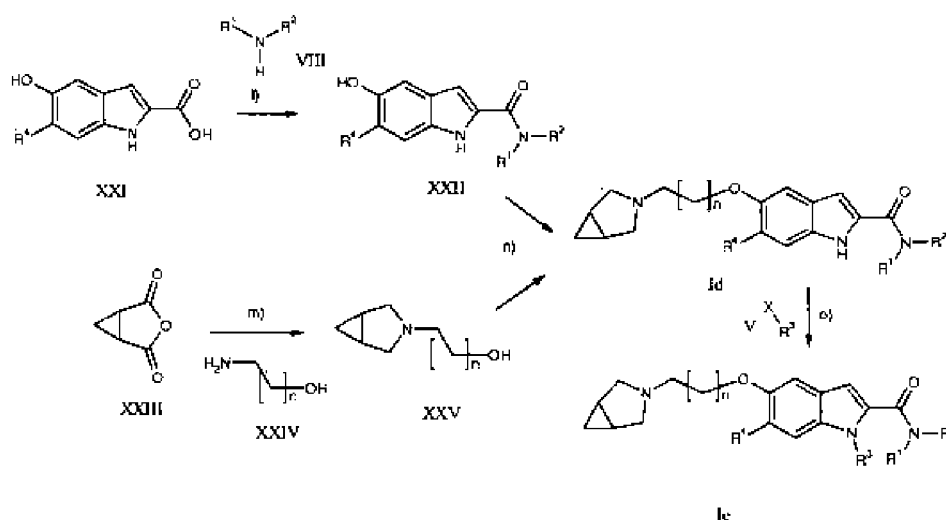
i) Las amidas de la fórmula XIX, se preparan bajo las condiciones descritas en el punto c).

j) Los compuestos de la fórmula Ib, se preparan a partir de compuestos de la fórmula XIX, y clorhidrato 2-aza-biciclo[3.1.0]hexano XX, bajo las condiciones descritas en el punto a). La preparación de 2-aza-biciclo[3.1.0]hexano y sus sales XX (Nos. de registro CAS 841302-37 y 27202-71-7), son conocidas en la literatura (por ejemplo, Hamann, Lawrence G.; Khanna, Ashish; Kirby, Mark S.; Magnin, David R.; Simpkins, Ligaya M.; Sutton, James C.; Robl, Jeffrey, Preparation of adamantylglycinamide inhibitors of dipeptidyl peptidase IV, - Preparación de inhibidores de adamantilglicinamida de la dipeptidilpetidasa -, WO 2005012249A2, 2005).

l) Los indoles Ib, pueden ser los productos deseados, no obstante, éstos pueden opcionalmente someterse a reacción de alquilación, tal y como se describe anteriormente, arriba, en el punto a), para proporcionar el deseado compuestos Ic.

Los compuestos de la fórmula I, en donde, G significa G3, pueden prepararse en concordancia con el procedimiento descrito en el esquema 3.

Esquema 3



l) El acoplamiento de ácidos carboxílicos con aminas, de encuentra ampliamente descrito en la literatura y, los procedimientos, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Transformaciones orgánicas comprensivas: Una guía para las preparaciones de grupos funcionales, 2ª edición), Richard C. Larock, John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1999). El ácido carboxílico XXI, puede transformarse, de una forma conveniente, a la respectiva amida, mediante el acoplamiento con una amina VIII (o bien comercialmente disponible en el mercado, o bien accesible, mediante procedimientos descritos en las referencias, o bien mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica, de la forma apropiada), mediante el empleo de agentes de acoplamiento. Por ejemplo, para realizar tales tipos de transformaciones, pueden igualmente utilizarse reactivos de acoplamiento tales como N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato, 1-[bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido hexafluorofosfato, 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol, O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, y por el estilo. Encontramos que es conveniente, el proceder a llevar a cabo la reacción, en un disolvente tal como la dimetilformamida, y en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a lo referente al disolvente a ser empleado, con la condición de que, éste, no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierta extensión. Los ejemplos de disolventes apropiados, incluyen: dimetilformamida, diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a lo referente a la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción, puede igualmente utilizarse aquí. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a la trietilamina y a la diisopropilamina, y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperatura y, la

temperatura precisa de la reacción, no es crítica para la invención. Encontramos que es conveniente el proceder a llevar a cabo la reacción, procediendo a calentar desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo que va desde 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, con objeto de obtener los derivados de amida XII.

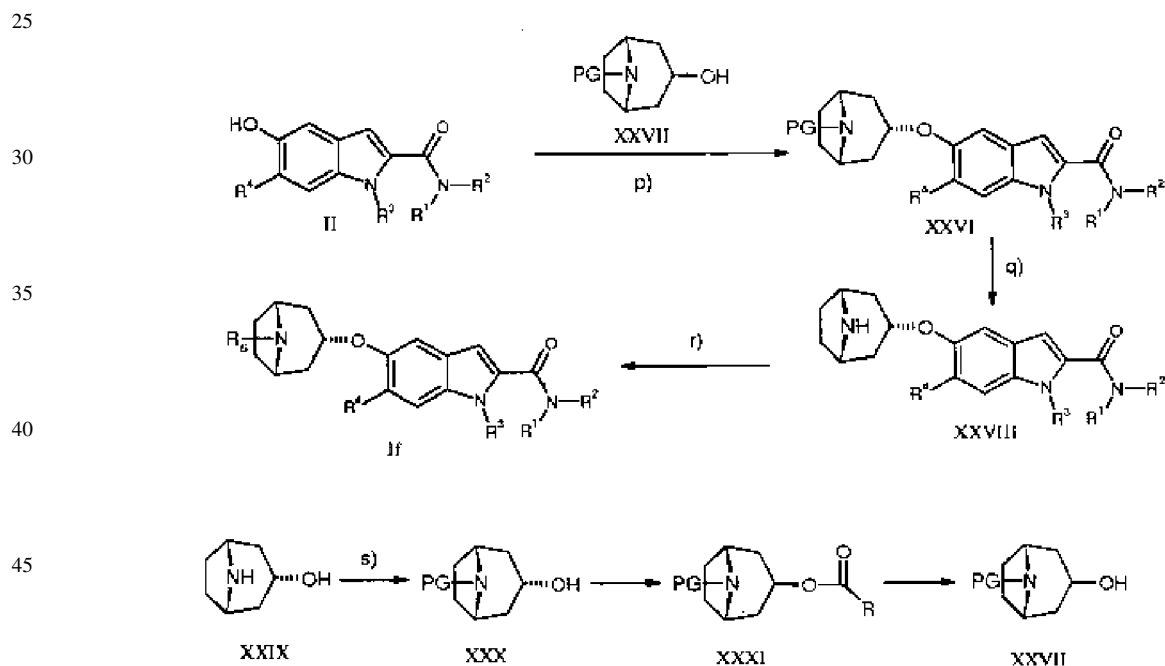
m) Los compuestos de la fórmula XXV, pueden prepararse a partir de anhídrido del ácido ciclopropan-2,3-dicarbóxico XXIII y un aminoalcohol apropiado XXIV, mediante la introducción de amida, seguido de reducción. Estos procedimientos, se describen en la literatura, y son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica (para las condiciones de reacción descritas en la literatura, por ejemplo, Kollmeyer, Willy D., 3-Benzyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexane-2,4-dione, US 4183857, 1980).

n) Los derivados de éter de la fórmula Id, se preparan bajo las condiciones descritas en el punto d).

o) Los indoles Id, pueden ser los productos deseados, pero, sin embargo, éstos pueden opcionalmente someterse a una reacción de alquilación subsiguiente, tal y como se describe anteriormente, arriba, en el punto a), para proporcionar el deseado compuesto Ie.

Los compuestos de la fórmula I, en donde, G significa G4, pueden prepararse en concordancia con los procedimientos descritos en el esquema 4.

Esquema 4



p) Los compuestos de la fórmula XXVI, pueden prepararse procediendo a acoplar un compuesto de la fórmula II, con un alcohol protegido apropiado de la fórmula XXVII, tal y como se describe en el punto d).

q) Los compuestos de la fórmula XXVIII, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula XXVI, procediendo a la eliminación del grupo protector PG, bajo unas condiciones apropiadas de desprotección, tal y como se describe bajo el punto f), como por ejemplo, utilizando una solución de ácido clorhídrico y acetato de etilo, cuando el grupo protector es tert.-butilcarbonilo (otros ácidos tales como el ácido trifluoroacético, el ácido fosfórico, el ácido p-toluenosulfónico, y por el estilo, pueden también utilizarse); otros grupos protectores descritos en la literatura, que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Protective groups in organic synthesis, 3rd Edition (Grupos protectores en síntesis orgánicas, 3ª edición), Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley Interscience 1999). Los compuestos de la fórmula XXVIII, pueden aislarse como compuestos neutros o sus sales de ácidos orgánicos o inorgánicos.

r) Los compuestos de la fórmula XXVIII, pueden convertirse en los compuestos de la fórmula If, utilizando los procedimientos descritos en el punto g).

s) Un alcohol protegido apropiados de la fórmula XXVII, puede prepararse a partir de nortropina XXIX, comercialmente disponible en el mercado, procediendo a introducir un grupo protector apropiado, como por ejemplo, mediante la reacción con dicarbonato de tert.-butilo en un disolvente apropiado, tal como, el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre 0°C y 80°C, de una forma preferible, a la temperatura ambiente, o en concordancia con otros procedimientos conocidos en el arte especializado de técnica, para proporcionar compuestos de la fórmula XXX. Son también apropiado otros grupos protectores (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Transformaciones orgánicas comprensivas: Una guía para las preparaciones de grupos funcionales, 2ª edición), Richard C. Larock, John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1999). Los compuestos de la fórmula XXX, se convierten en ésteres de la fórmula XXX, mediante reacción con ácido carboxílico apropiado (tal como el ácido 4-nitrobenzónico), en presencia de una fosfina y un compuesto diazónico. La transformación, puede efectuarse procediendo a emplear unas condiciones de reacción que son usualmente utilizadas en la denominada "Mitsunobu reaction" (Reacción de Mitsunobu), la cual es conocida, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y se que encuentra ampliamente descrita (Hughes, David, L., The Mitsunobu reaction. Organic Reactions, New York, 1992 42 335-656), tal y como se ha explicado en el punto d). Los compuestos de la fórmula XXVII, se obtienen a partir de compuestos de la fórmula XXXI, mediante hidrólisis del éster, bajo unas condiciones que son conocidas en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, utilizando hidróxido de litio monohidratado, en un disolvente apropiado, o mezcla de disolventes apropiada, tal como por ejemplo metanol o agua y tetrahidrofurano, o utilizando otros procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica.

Tal y como se describe anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I de la presente invención, pueden utilizarse como medicamentos, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de los receptores de H3.

En este contexto, la expresión "enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de H3", significa enfermedades que pueden ser tratadas y/o prevenidas, mediante la modulación de receptores de H3. Tales tipos de enfermedades, incluyen, aunque de una forma limitativa en cuanto a éstas, a la obesidad, la síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluyendo a la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria asociada con la edad, debilidad, déficit cognitivo, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis o enfermedad del movimiento, y trastornos del sueño, incluyendo a la narcolepsia y otras enfermedades, incluyendo al asma, la alergia, respuestas alérgicas inducidas por vía aérea, congestión, enfermedad obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

En un aspecto preferido, la expresión "enfermedades asociadas con la modulación de receptores de H3", se refiere a la obesidad, al síndrome metabólico (síndrome X) y otros trastornos del comer, siendo la obesidad, el trastorno preferido.

La invención, se refiere por lo tanto, a composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden un compuesto, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y un portador y/o adyuvante, farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, además, la invención, se refiere a compuestos tal y como se han definido anteriormente, arriba, para su uso como sustancias terapéuticamente activas, particularmente, como sustancias terapéuticamente activas, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de H3.

Adicionalmente, además, la invención, se refiere al uso de compuestos de la fórmula I, tal y como se han definido anteriormente, arriba, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de H3. Se prefiere el uso de los compuestos de la fórmula I, tal y como se han definido anteriormente, arriba, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad.

Adicionalmente, además, la presente invención, se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la obesidad, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa y, particularmente, en donde, el inhibidor de lipasa, es orlistat.

La solicitud de patente, da adicionalmente a conocer un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la obesidad y de trastornos relacionados con la obesidad, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente activa del compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otros fármacos para el tratamiento de la obesidad o trastornos del comer, de tal forma que, conjuntamente, éstos proporcionen un alivio efectivo. Los otros fármacos efectivos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los agentes anorécticos, los inhibidores de lipasa, los inhibidores selectivos de la reingesta de serotonina (SEQRI), y agentes que estimulan el metabolismo de la grasa corporal. Las combinaciones o asociaciones de los agentes anteriormente mencionados, arriba, pueden abarcar la administración secuencial o simultánea.

El término "inhibidor de lipasa", se refiere a compuestos que son capaces de inhibir la acción de las lipasas, como por ejemplo, las lipasas gástricas y pancreáticas. Por ejemplo, el orlistat y la lipstatina, tal y como se describe en la

patente estadounidense US nº 4.598098, son potentes inhibidores de lipasas. La lipstatina, es un producto natural de origen microbiano y, el orlistat, es el resultado de una hidrogenación de la lipstatina. Las panclicinas, son análogos del orlistat (Mutoh *et al.*, 1994). El término “inhibidor de lipasa”, se refiere a inhibidores de lipasas, ligados polímeros, como por ejemplo, tal y como se describen en la solicitud de patente internacional WO 99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estos polímeros, se caracterizan por el hecho de que, éstos, se han sustituido con uno o más grupos que inhiben lipasas. El término “inhibidor de lipasa”, comprende, también, sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. El término “inhibidor de lipasa”, de una forma preferible, se refiere a tetrahidrolipstatina. Se refiere, especialmente, la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de tetrahidrolipstatina.

La tetrahidrolipstatina (orlistat), es un compuesto conocido, de utilidad para el control o la prevención de la obesidad y de la hiperlipidemia. Véase la patente estadounidense US nº 4.598.089, publicada el 1 de julio de 1986, la cual da también a conocer procedimientos para fabricar el orlistat, y la patente estadounidense US nº 6.004.996, la cual da a conocer composiciones farmacéuticas apropiadas. Otras composiciones farmacéuticas apropiadas, adicionales, se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patentes internacionales WO 00/09 122 y WO 00/09 123. Procedimientos adicionales para la preparación de orlistat, se dan a conocer en las publicaciones de patente europea EP 0 185 359, EP 0 189 577, EP 0 443 449, y EP 0 524 495.

Los agentes anorécticos apropiados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a APD356, aminorex, anfecloral, anfetamina, axokine, benzofetamina, bupropión, clorofentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, CP945598, ciclexedrina, CYT009-GhrCb, dexfenfluramina, dextromfetamina, dietil-propión, difemitoxidina, N-etilamfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamina, levanfetamina, levofacetoperano, mazindol, mfenorex, metenfepramona, metanfetamina, metrelepina, norpseudofredina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, rimonabant, sibutramina, SLV319, SNAP 7941, SR147778 (Surinabant), extracto de plantas esferoidales (como por ejemplo, P57), y TM30228, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Los agentes anorécticos mayormente preferidos son sibutramina, rimonabant y fentermina.

Los inhibidores selectivos de reingesta de serotonina de uso en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Los agentes apropiados que estimulan el metabolismo de la grasa corporal, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los agonistas de la hormona del crecimiento (por ejemplo, AOD-9604).

El uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento para el tratamiento y la prevención de la obesidad, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en un inhibidor de lipasa, un agente anoréctico, un inhibidor selectivo de reingesta de serotonina y una agente que estimule el metabolismo de la grasa corporal, es también un objeto de la presente invención.

El uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la obesidad, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa, de una forma preferible, con tetrahidrolipstatina, es también un objeto de la presente invención.

La solicitud de patente, da a conocer adicionalmente un procedimiento para el tratamiento o la prevención de diabetes del tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM), en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa, particularmente, en donde, el inhibidor de lipasa, es tetrahidrolipstatina.

El procedimiento, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, es de utilidad para la administración simultánea, separada o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, y un inhibidor de lipasa., de una forma particular, tetrahidrolipstatina.

La solicitud de patente, da adicionalmente a conocer un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la diabetes del tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM), en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-diabético.

El término “antidiabético”, se refiere a compuestos seleccionados de entre el grupo consistente en 1) agonistas de PPAR $\gamma$ , tales como pioglitazona (actos) o rosiglitazona (avandia), y por el estilo; 2) biguanidas tales como la metformina (flucófago) y por el estilo; 3) sulfonilureas, tales como glibenclamida, glimerpirida (Amaryl) glipizida (Glucotrol), gliburida (DiaBeta), y por el estilo; 4) ureas no sulfonilíficas, tales como la nateglidina (Starlix) repaglimida (Prandin) y por el estilo. 5) agonistas de PPAR  $\alpha/\gamma$ , tales como GW-2331 y por el estilo; 6) inhibidores de DPP-IV, tales como LAF-235 (Vidalgliptin); MK-0431, BMS-477118 (Saxagliptin) ó GSK23A, y por el estilo; 7) activadores de glucocinasa, tales como los compuestos dados a conocer, por ejemplo, en el documento de patente internacional WO 00/58

## ES 2 342 979 T3

293 A1, y por el estilo; 8) inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, tales como acarbosa (Procoese) o miglitol (Glyset), y por el estilo.

5 El procedimiento, tal y como se describe anteriormente, arriba, es de utilidad para la administración simultánea, por separado, o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, y una cantidad terapéuticamente efectiva, de un agente anti-diabético.

10 El uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la diabetes del tipo II, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un agente anti-diabético, es también un objeto de la presente invención.

15 La solicitud de patente, da a conocer adicionalmente un procedimiento para el tratamiento o la prevención de dislipemias, en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente reductor de los lípidos.

20 El término “agente reductor de lípidos”, se refiere a un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en 1) secuestrantes de ácidos biliares, tal como la colestiramina (Muestran), colestipol (Colestid) y por el estilo; 2) inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como la atorvastatina (Lipidor), cerivastatina (Baycol), fluvastarina (Lescol), pravastatina (Pravachol), simvastatina (Zocor), y por el estilo; 3) inhibidores de colesterol por absorción, tales como la ezetimiba y por el estilo; 4) inhibidores de CETP, tales como el torcetrapib, JTT 705 y por el estilo; 5) agonistas de PPAR $\alpha$ , tales como el beclofibrato, el gemfibrozilo (Lopid), el fenofibrato (Lipidil), bezafibrato (Bezalip) y por el estilo; 6) agonistas de receptores de niacina, tales como el ácido nicotínico y por el estilo.

25 El procedimiento, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, es de utilidad para la administración simultánea, separada o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente reductor de lípidos.

30 El uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la dislipemia, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un agente reductor de lípidos, es también un objeto de la presente invención.

35 La solicitud de patente, da a conocer adicionalmente un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la hipertensión, en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-hipertensivo.

40 El término “agente anti-hipertensivo”, o “agente reductor de la presión sanguínea”, se refiere a compuestos seleccionados entre el grupo consistente en 1) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), incluyendo al benazepril (Lotensin), captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), fosinopril (Monopril), lisinopril (Prinivil, Zestril), moexipril (Univasc), paraindopril (coversum), quinapril (Accupril), ramipril (Altace), tandolapril (Mavik) y por el estilo; 2) antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluyendo al candesartan (Atacand), eprosartan (Teveten), irbersartan (Avapro), losartan (Cozaar), telmisartan (Micardisc), valsartan (Diovan), y por el estilo; 3) bloqueantes adrenérgicos (periféricos o centrales), tales como los bloqueantes beta-adrenérgicos, incluyendo al acebutolol (Sec-trol), atenolol (Ternormin), betaxolol (Kerlone), bisoprolol (Zebeta), carteolol (Cartrol), metropolol (Lopressor; Toprol-XL), nadolol (Corgard), penbutolol (Levatol), pindolol (Visken), propranolol (Inderal), timolol (Blockadren), y por el estilo; bloqueantes adrenérgicos alfa/beta, incluyendo el carvedilol (Coreg), labetalol (Normordyne), y por el estilo; bloqueantes adrenérgicos alfa-1, incluyendo al prazosin (Minipress), doxazosin (Cardura), terazosin (Hyistrin), fenoxibenzamina (Dibenzylina), y por el estilo, bloqueantes neuronales adrenérgicos periféricos, incluyendo al guanadrel (Historel), guanetidina (Ismelin), reserpina (Serparyl), y por el estilo; bloqueantes adrenérgicos alfa-2, incluyendo a la  $\alpha$ -metildopa (Aldomet), clonidina (Catapres), guanabenz (Wytensin), guanfacina (Tenex), y por el estilo; 4), dilata-dores de los vasos sanguíneos (vasodilatadores), incluyendo a la hidralazina (Apresoline), minoxidil (Lonitren), clonidina (Catapres), y por el estilo; 5) bloqueantes de los canales de calcio, incluyendo a la amlodipina (Norvasc), felodipina (Plendil), isradipina (Dynarcirc), nifedipina (Procardia, Adalat), nisoldipina (Sular), diltiazem (Cardizem), verapamil (Isoptil) y por el estilo; 6) Diuréticos, tales como las tías idas, y los agentes seme-jantes a las tías idas, incluyendo a la hidroclorotiazida (Hydrodiuril, Microzida), clorotiazida (Diuril), clorotalidona (Hygroton), indapamida (Lozol), metalozona (Mykrox), y por el estilo; diuréticos de bucle, tales como la bumetanida (Bumex) y la furosemida (Lasix), ácido etacrínico (Edecrin), torsemida (Demadex), y por el estilo; diuréticos ahorradores de potasio, incluyendo a la amilorida (Midamor), trimetereno (Dyrenium), espironolactona (Aldactona), y la tiamenidina (Symcor), y por el estilo; 7) Inhibidores de tirosina-hidroxilasa, incluyendo a la metirosina (Demser), y por el estilo; 8) Inhibidores de la endopeptidasa neutra, incluyendo al BMS-186716 (Omapatrilat), UK-79300 (Candoxatril), ecadotril (Sinorphan), BP-1137 (Fasidotril), UK-79300 (Sampatrilat) y por el estilo; y 9) Antagonistas de endotelio, incluyendo al tezosentan (RO0610612), A308165, y por el estilo.

65 El procedimiento, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, es de utilidad para la administración simultánea, separada o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-hipertensivo.

## ES 2 342 979 T3

El uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la hipertensión, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un agente anti-hipertensivo, es también un objeto de la presente invención.

5 Tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, poseen unas propiedades farmacológicas valiosas. De una forma específica, se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son buenos antagonistas y/o agonistas inversos de receptores de la histamina 3 (H3R).

10 El siguiente test de ensayo, se llevó a cabo, con objeto de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

### *Ensayo de enlace con <sup>3</sup>H-(R) $\alpha$ -metilistamina*

15 Los experimentos de enlace o unión, a saturación, se realizaron utilizando membranas de HR3-CHO, preparadas según se describe en Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218.

20 Se procedió a incubar una cantidad apropiada de membrana (60 a 80  $\mu$ g/hoyo), con una concentración incrementante de <sup>3</sup>H-(R) $\alpha$ -metilistamina clorhidrato (0,10 a 10 nM). Se determinó un enlace no específico, utilizando un exceso correspondiente a un factor de 200 veces, de <sup>3</sup>H-(R) $\alpha$ -metilistamina clorhidrato (500 nM de concentración final). La incubación, se llevó a cabo a la temperatura ambiente (en placas de hoyos profundos, procediendo a agitar durante un transcurso de tiempo de tres horas). El volumen final de cada hoyo, era de 250  $\mu$ l. A la incubación, le siguió una rápida filtración sobre filtros de GF/B (pre-empapados con 100  $\mu$ l de 0,5% PEI en Tris 50 mM, agitando, a una velocidad angular de 200 revoluciones por minuto, durante un transcurso de tiempo de dos horas). El filtrado, se realizó utilizando un recolector celular, y las placas de filtrado, se lavaron, a continuación, cinco veces, con un tampón de lavado, enfriado con hielo, que contenía 0,5 M NaCl. Después de la recolección, las placas, se secaron a una temperatura de 55°C, durante un transcurso de tiempo de 60 minutos y, a continuación, se procedió a añadir líquido de centelleo (Microscint 40, 40 microlitros cada pozo) y, la cantidad de radioactividad, en el filtro, se determinó mediante un contador superior del tipo Packard top-counter, después de proceder a agitar las placas, durante un transcurso de tiempo de dos horas, a una velocidad angular de 200 revoluciones por minuto, a la temperatura ambiente.

Tampón de enlace: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 y 5 mM MgCl<sub>2</sub> x 6H<sub>2</sub>O pH 7,4. Tampón de lavado: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 y 5 mM MgCl<sub>2</sub> x 6H<sub>2</sub>O y 0,5 M NaCl pH 7,4.

35 Mediciones de afinidad de los agonistas inversos al receptor H3: doce concentraciones incrementantes (correspondientes a valores comprendidos dentro de unos márgenes que van de 10  $\mu$ M a 0,2 nM) de los compuestos seleccionados, se sometieron a test de ensayo, siempre en experimentos de enlace competitivos, utilizando la membrana de la línea celular HR3-CHO humana. Se procedió a incubar una cantidad apropiada de proteína, por ejemplo, aproximadamente enlace o unión de 500 cpm de RAMH a Kd, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, en un volumen total de 250  $\mu$ l, en placas de 96 hoyos, en presencia de <sup>3</sup>H(R) $\alpha$ -metilistamina (concentración final 1 nM = Kd). El enlace no específico, se determinó utilizando un exceso de 200 veces de <sup>3</sup>H(R) $\alpha$ -metilistamina bromhidrato.

45 Todos los compuestos se sometieron a test de ensayo, a una concentración simple, por duplicado. Los compuestos que mostraban una inhibición de [<sup>3</sup>H]-RAMH de más de un 50%, se sometieron otra vez a test de ensayo, para determinar el valor de IC<sub>50</sub>, en un experimento individual de dilución. Los Ki's, se calcularon a partir del IC<sub>50</sub>, basándose en la ecuación de Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973). Biochem Pharmacol 22, 2099-3108).

50 Los compuestos de la presente invención, exhiben unos valores de Ki, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 1000 nM, de una forma preferible, desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 1000 nM, de una forma preferible, desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 100 nM y, de una forma más preferible, desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 30 nM. La tabla que se facilita a continuación, muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

55

	K <sub>i</sub> (nM)
Ejemplo 1	30
Ejemplo 5	40
Ejemplo 6	26

65

La demostración de las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención, puede efectuarse mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, los cuales son bien conocidos por parte de aquellas personas expertas en

## ES 2 342 979 T3

el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico para el tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad, tales como la diabetes, Síndrome X, ó la enfermedad de la aterosclerosis y trastornos relacionados, tales como la hipertrigliceridemia, y la hipercolesteremia, puede procederse a realizar los siguientes ensayos.

5

### *Procedimiento para medir los niveles de la glucosa en la sangre*

Se procede a hacer sangrar ratones db/db (obtenidos de Lackson Laboratorios, Bar Harbor, ME), (bien ya sea en el ojo, o bien ya sea en la vena caudal), y se agrupan en concordancia con los niveles medios equivalentes de glucosa en sangre. Éstos se dosifican oralmente (mediante gavaje, en un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto de ensayo, una vez al día, durante un transcurso de tiempo de 7 a 14 días). En este punto, los animales, se hacen sangrar de nuevo, en el ojo o en la vena caudal, y se vuelven a determinar los niveles de glucosa.

10

### *Procedimiento para medir los niveles de triglicéridos*

15

Se procede a hacer sangrar ratones hApoA1 (obtenidos de Lackson Laboratorios, Bar Harbor, ME), (bien ya sea en el ojo, o bien ya sea en la vena caudal), y se agrupan en concordancia con los niveles medios equivalentes de glucosa en sangre. Éstos se dosifican oralmente (mediante gavaje, en un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto de ensayo, una vez al día, durante un transcurso de tiempo de 7 a 14 días). Los animales, se hacen sangrar de nuevo, en el ojo o en la vena caudal, y se vuelven a determinar los niveles de triglicéridos.

20

### *Procedimiento para medir los niveles de HDL-colesterol*

Para determinar los niveles de HDL-colesterol Se procede a hacer sangrar ratones hApoA1, y se agrupan en concordancia con los niveles medios equivalentes de HDL-colesterol. Éstos se dosifican oralmente (mediante gavaje, en un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto de ensayo, una vez al día, durante un transcurso de tiempo de 7 a 14 días). Se procede a analizar el HDL-colesterol en plasma.

25

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, como por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Éstos pueden administrarse, por ejemplo, peroralmente, como por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente, por ejemplo, en forma de ungüentos, de cremas o de aceites.

30

35

La producción de preparaciones farmacéuticamente aceptables, puede realizarse de una forma que será familiar para cualquier persona experta en el arte especializado de la técnica, o llevando a los descritos compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, a una forma galénica de administración, conjuntamente con materiales portadores o de soporte apropiados, no tóxicos, inertes, farmacéuticamente aceptables y, en caso deseado, adyuvantes farmacéuticos usuales.

40

Los materiales portadores o de soporte, apropiados, no son únicamente materiales portadores inorgánicos, sino también, materiales portadores orgánicos. Así, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o los derivados de éste, el talco, el ácido esteárico, o sus sales, pueden utilizarse como materiales portadores o de soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas de gelatina dura. Los materiales portadores o de soporte apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semilíquidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, no se requieren, no obstante, ningún portador o soporte, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales portadores o de soporte, para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y por el estilo. Los materiales portadores o de soporte apropiados, para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales portadores o de soporte apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales portadores o de soporte para las preparaciones tópicas son, los glicéridos, los glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles, y derivados de celulosa.

45

50

55

Los estabilizadores, agentes humectantes y emulsionantes, agentes promotores de consistencia, agentes promotores del sabor (condimentos), las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los estabilizantes, los colorantes y agentes enmascarantes, y los antioxidantes, usuales, entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

60

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I), puede variar dentro de unos amplios límites, dependiendo de la enfermedad a ser controlada, la edad y las condiciones individuales del paciente y el modo de administración, y se adaptará, por supuesto, a los requerimientos individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos, entra en consideración una dosificación diaria que va desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, especialmente, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg. En dependencia de la dosificación, es conveniente el proceder a administrar la dosificación diaria en varias unidades de dosificación.

65

## ES 2 342 979 T3

Las preparaciones farmacéuticas, contienen, de una forma conveniente, aproximadamente 0,1-500 mg, de una forma preferible, 0,5-100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

5 Los ejemplos que se facilitan a continuación, sirven para ilustrar la presente invención, en mayor detalle. Éstos no pretenden, no obstante, limitar en modo alguno su alcance.

### Ejemplos

#### 10 Intermediarios

##### Intermediario 1

15 *(5-Hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona*

##### a) Etapa 1

*Éster etílico del ácido 5-benciloxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico*

20 Se procedió a añadir una solución de éster etílico del ácido 5-benciloxiindol-2-carboxílico (comprado de procedencia de la firma Biosynth, ref B2000, 2,26 g, 1,0 eq.) en dimetilformamida (15 ml), a una suspensión de hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 367 mg, 1,2 eq.) en dimetilformamida. La mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 50 minutos, a una temperatura de 0°C. Se procedió a añadir 2,2,2-trifluoroetiltrifluoro-

25 metanosulfonato (3,0 g, 1,7 eq.) y, la mezcla de reacción se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de 70°C. La mezcla de reacción se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa, se extrajo con acetato de etilo y, las fracciones orgánicas combinadas, se lavaron con agua y salmuera, se evaporaron hasta secado, y se purificaron sobre sílice, eluyendo con 9:1 ciclohexano/acetato de etilo, para proporcionar 1,9 g (66%) del producto deseado, como un sólido de color amarillo claro. MS (m/e): 378,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

30

##### b) Etapa 2

*Éster etílico del ácido 5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico*

35 Se procedió a agitar vigorosamente, una mezcla de ácido 5-benciloxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico (intermediario 1, etapa a, 13,6 g, 1,0 eq.) y paladio sobre carbón activo (10% en peso, 1,15 g, 0,03 eq.) en acetato de etilo (700 ml), durante un transcurso de tiempo de 4 días, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno (1 Atm). El sólido, se filtró, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado, se evaporó hasta secado, y se purificó sobre

40 sílice, eluyendo con 1:4 ciclohexano/acetato de etilo, para proporcionar 8,6 g (83%) del producto deseado, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 288,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

##### 45 c) Etapa 3

*Ácido 5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico*

50 Se procedió a calentar, a reflujo, una mezcla de éster metílico del ácido 5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico (Intermediario 1, etapa b, 8,5 g, 1,0 eq.), hidróxido de litio monohidratado (1,43 g, 1,15 eq.), agua (45 ml), metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (90 ml), durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Los volátiles, se evaporaron *in vacuo* y, la solución resultante, se acidificó (pH aprox. 2) con ácido clorhídrico (1N). El precipitado, se filtró y se secó *in vacuo* para proporcionar 7,65 g (99%) del producto deseado, como un sólido de color blanquecino. MS (m/e): 258,5 (M-H<sup>-</sup>, 100%).

55

##### d) Etapa 4

*[5-Hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

60 Se procedió a agitar una mezcla de ácido 5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico (intermediario 1, etapa c, 7,62 g, 1,0 eq.), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (12,8 g, 1,3 eq.), morfolina (3,36 ml, 1,3 eq.) y N-etilidiisopropilamina (25,7 ml, 5 eq.) en dimetilformamida (85 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. La mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico (1N), agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *in vacuo*.

65 El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo, y se secó *in vacuo* para proporcionar 7,15 g (74%) del producto deseado, como un sólido de color blanquecino. MS (m/e): 329,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

## ES 2 342 979 T3

### Ejemplo 1

[5-(4-Isopropil-morfolin-2-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

5 a) Etapa 1

*Éster tert.-butílico del ácido 2-[2-(morfolin-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloximetil]-morfolin-4-carboxílico*

10 A una mezcla enfriada (0°C) de [5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (intermediario 1, 500 mg, 1,0 eq.), éster tert.-butílico del ácido 2-hidroximetil-morfolin-4-carboxílico (comprado de procedencia de la firma Pharmacore ref 610009, 397 mg, 1,2 eq.) y trifenilfosfina (494 mg, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (10 ml), se le añadió, lentamente, una solución de dicarboxilato di-tert.-butilazóico (429 mg, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano  
15 (5 ml). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 72 horas, se evaporó al vacío, y se purificó sobre sílice, eluyendo con 99:1 diclorometano/metanol para proporcionar 170 mg (21%) del producto deseado, como una espuma de color blanco. MS (m/e): 528,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

20 b) Etapa 2

*Morfolin-4-il-[5-(morfolin-2-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona, como sal de trifluoroacetato*

25 A una mezcla enfriada (0°C) de éster tert.-butílico del ácido 2-[2-(morfolin-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-5-iloximetil]-morfolin-4-carboxílico (ejemplo 1, etapa 1, 130 mg, 1,0 eq.) en diclorometano (2 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (0,19 ml, 10 eq.). La mezcla de reacción se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, y se evaporó *in vacuo*. El residuo, se mezcló con una solución de carbonato potásico (2 g) en agua (6 ml) se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron  
30 y se secaron al vacío, para proporcionar 134 mg (100%) del producto deseado, como una espuma de color blanco. MS (m/e): 428,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

c) Etapa 3

35 *5-(4-Isopropil-morfolin-2-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

A una solución de morfolin-4-il-[5-(morfolin-2-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-2-il]-metanona, como sal de trifluoroacetato (ejemplo 1, etapa 2, 120 mg, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (2 ml), se le añadieron, sucesivamente, agua (0,004 ml, 1,1 eq.), acetona (0,019 ml, 1,5 eq.), ácido acético (0,040 ml, 3,0 eq.) y una solución de cianoborhidrato sódico en tetrahidrofurano (1M, 0,33 ml, 1,5 eq.). La mezcla de reacción, se agitó a una temperatura  
40 de 55°C, durante el transcurso de toda la noche y se concentró al vacío. Se procedió a añadir agua (5 ml) y ácido clorhídrico (IN, 1,5 ml), al residuo, y la solución, se lavó con acetato de etilo y, a continuación, se basificó mediante la adición de una solución acuosa carbonato potásico. La fracción acuosa, se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas, se purificaron sobre sílice, eluyendo con 98:2 diclorometano/metanol, para proporcionar  
45 mg (43%) del producto deseado, como una espuma de color blanco. MS (m/e):470,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### Ejemplo 2

50 *[5-((R)-1-Isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

a) Etapa 1

55 *Éster tert.-butílico del ácido (R)-3-[2'-(morfolin-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico*

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, etapa 1, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir de la [5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (intermediario 1) y el éster tert.-butílico del ácido 3R-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico. Se obtuvo el producto del epígrafe, con  
60 un rendimiento productivo del 71%, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 526,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

La preparación del éster tert.-butílico del ácido 3R-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (número de CAS 140695-85-8) ha sido ya descrita, (por ejemplo, en Bettoni *et. al*, Gaz. Chim. Ital. 1972 102 189).

65

## ES 2 342 979 T3

### b) Etapa 2

*Morfolin-4-il-[5-((R)-1-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona como sal de trifluoroacetato*

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, etapa 2, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir del éster tert.-butílico del ácido (R)-3-[2-(morfolin-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 2, etapa 1). Se obtuvo el producto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 97%, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 412,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### c) Etapa 3

*5-((R)-1-Isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, etapa 3, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir de la morfolin-4-il-[5-((R)-1-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona, como una sal del ácido trifluoroacético (ejemplo 2, etapa 2). Se obtuvo el producto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 69%, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 468,25 (MH<sup>+</sup>, 100%).

## Ejemplo 3

*[5-((S)-1-Isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

### a) Etapa 1

*Éster tert.-butílico del ácido (S)-3-[2-(morfolin-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico*

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, etapa 1, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir de la [5-hidroxi-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona, y éster butílico del ácido 3S-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico. Se obtuvo el producto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 69%, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 525,6 (MH<sup>+</sup>, 100%).

La preparación del éster butílico del ácido 3S-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico, se ha descrito ya (número de CAS 140695-84-7)(como por ejemplo, en Bettoni *et al*, Gaz. Chim. Ital. 1972, 102 189).

### b) Etapa 2

*Sal de trifluoroacetato de la morfolin-4-il-[5-((S)-1-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona*

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, etapa 2, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir del éster tert.-butílico del ácido (S)-3-[2-(morfolin-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 1, etapa 3). Se obtuvo el producto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 99%, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 412,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### c) Etapa 3

*5-((S)-1-Isopropil-piperidin-3-ilmetoxil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, etapa 3, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir de la sal de trifluoroacetato de la morfolin-4-il-[5-((S)-1-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona ejemplo 3, etapa 2). Se obtuvo el producto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 19%, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 468,2 (MH<sup>+</sup>, 100%).

## Ejemplo 4

*[5-[3-(2-Aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-propoxi]-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

### a) Etapa 1

*Éster etílico del ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico*

Se procedió a agitar, a reflujo, una mezcla de carboxilato de 5-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo (comprado a la firma Biosynth, Ref H-6350, 15 g, 1,0 eq.), 1-bromo-3-cloropropano (8,8 ml, 1,2 eq.) y carbonato potásico (12,12 g, 1,2 eq.) en butanona (200 ml), durante un transcurso de tiempo de 4 días. La mezcla de reacción, se distribuyó entre

## ES 2 342 979 T3

acetato de etilo y agua. La capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con agua y salmuera, se evaporaron mediante la acción del vacío, y se purificaron sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 19:1 a 2:1 de ciclohexano/acetato de etilo para proporcionar 15,3 g (74%) del producto deseado, como sólido de color amarillo claro. MS (m/e): 282,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### b) Etapa 2

#### *Ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico*

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del intermediario 1, etapa 3, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir del éster etílico del ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 4, etapa 1). Se obtuvo el compuesto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 98%, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 252,9 (M-H<sup>-</sup>, 100%).

### c) Etapa 3

#### *5-(3-Cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del intermediario 1, etapa 4, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir del ácido 4-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 4, etapa 2) y morfolina. Se obtuvo el producto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 84%, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 324,0 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### d) Etapa 4

#### *Éster bencílico del ácido 2-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico*

A una mezcla de éster bencílico del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (comprado a la firma Fluka, Ref 97090, 6 g, 1,0 eq.) en diclorometano (300 ml), se le añadió diacetoxiyodosobenceno (15,8 g, 2 eq.) y yodo (3,0 eq., 0,5 eq.). La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 5 horas, a la temperatura ambiente. Se procedió a añadir metanol (12 ml) y, la mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo adicional de 1,5 horas, a la temperatura ambiente, y se distribuyó entre una solución acuosa de sulfito sódico y diclorometano. La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa de sulfito sódico, y salmuera, se evaporó bajo la acción del vacío, y se purificó sobre sílice, eluyendo con 19:1 ciclohexano/acetato de etilo, para proporcionar 5,0 g (88%) del producto deseado, como un aceite de color amarillo claro. MS (m/e): 235,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### e) Etapa 5

#### *Éster bencílico del ácido 2,3-dihidro-pirrol-1-carboxílico*

A una solución enfriada (0°C) de éster bencílico del ácido 2-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 4, etapa 4, 500 mg, 1,0 eq.) en diclorometano, se le añadió N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 1,36 eq.) y trimetilsilil-trifluorometanosulfonato (0,51 ml, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, y se distribuyó entre diclorometano y una solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua y se evaporaron bajo la acción del vacío, y se purificaron sobre sílice, eluyendo con 19:1 ciclohexano/acetato de etilo, para proporcionar 325 mg (75%) del producto deseado, como un aceite incoloro. MS (m/e): 204,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### f) Etapa 6

#### *Éster bencílico del ácido 2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico*

A una solución enfriada (0°C) de éster bencílico del ácido 2,3-dihidro-pirrol-1-carboxílico (ejemplo 4, etapa 5, 300 mg, 1,0 eq.) en éter dietílico, se le añadió, lentamente, una solución de dietil-zinc en hexanos (1M, 7 ml, 4,75 eq.), seguido de cloroyodometano (1,1 ml, 10 eq.). La mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de 0°C, se dejó que se calentara a la temperatura ambiente, y se agitó durante un transcurso de tiempo adicional de 3 horas. La mezcla de reacción, se distribuyó entre una solución acuosa de cloruro amónico y éter dietílico. La capa acuosa, se extrajo con éter dietílico, y las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron bajo la acción del vacío, y se purificaron sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 1:1 a 1:3 de ciclohexano/diclorometano, para proporcionar 160 mg (50%) del producto deseado, como un aceite incoloro. MS (m/e): 218,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

## ES 2 342 979 T3

### g) Etapa 7

#### *2-aza-biciclo[3.1.0]hexano clorhidrato*

5 Se procedió a agitar, de una forma vigorosa, una mezcla de éster bencílico del ácido 2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (ejemplo 4, etapa 6, 130 mg, 1,0 eq.) y paladio activado sobre carbón activo (10% en masa, 64 mg, 0,1 eq.), en una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (2,23M, 1 ml) y etanol (10 ml), durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno (1 Atm). La mezcla de reacción, se filtró sobre un tampón de dicalita y, el tampón, se lavó con etanol. El filtrado, se evaporó bajo la acción el vacío, y se purificó mediante precipitación, con diclorometano/tert.-butil-metiléter, para proporcionar 69 mg (96%) del producto deseado, como un sólido de color de color marrón. MS (m/e): 82 (M-H<sup>-</sup>, 100%).

### h) Etapa 8

#### *5-[3-(2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona*

20 Se procedió a agitar una mezcla de 2-aza-biciclo[3.1.0]hexano clorhidrato (ejemplo 4 etapa 7, 49 mg, 1,2 eq.) y carbonato potásico (118 mg, 2,5 eq.) en acetonitrilo, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 60°C. La mezcla de reacción, se enfrió a una temperatura de 30°C y se procedió a añadir [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 4, etapa 3, 110 mg, 1,0 eq.). La mezcla resultante, se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo y, las capas orgánicas combinadas, se lavaron con una solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico y agua. El residuo, se purificó sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 98:2 a 9:1 de diclorometano/metanol, para proporcionar 12 mg (8%) del producto deseado, como un sólido de color amarillo claro. MS (m/e): 370,4 (MH<sup>+</sup>, 100%).

25

### Ejemplo 5

#### *[5-[3-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona*

30

### a) Etapa 1

#### *3-(3-hidroxi-propil)-3-aza-biciclo[3.1.0]-hexano-2,4-diona*

35 Se procedió a calentar una mezcla de anhídrido del ácido ciclopropan-2,3-dicarboxílico (comprado de procedencia de la firma Acros, Ref 37012-0010, 500 mg, 1,0 eq.) y 3-amino-1-propanol (340 ml, 1,0 eq.), durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a una temperatura de 180°C. La mezcla de reacción, se purificó sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 98:2 a 19:1 de diclorometano/metanol, para proporcionar 360 mg (49%) del producto deseado, como un sólido de color amarillo claro. MS (m/e): 168,1 (M-H<sup>-</sup>, 100%).

40

### b) Etapa 2

#### *3-(3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-propan-1-ol*

45 A una solución enfriada (0°C) de dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato de sodio en tolueno (70% en masa, 2,43 ml, 4,5 eq.), se le añadió 3-(3-hidroxi-propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (ejemplo 5, etapa 1, 320 mg, 1,0 eq.) en éter dietílico (5 ml). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 40 minutos, a una temperatura de 0°C y, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, a reflujo. Se procedió añadir agua, a ésta, de una forma cuidadosa y, la mezcla de color blanco, se filtró sobre un tampón de dicalita. El filtrado, se extrajo con éter dietílico y, las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se evaporaron *in vacuo*, para proporcionar 220 mg (78%) del producto deseado, como un líquido de color púrpura, el cual se utilizó sin ninguna purificación adicional. MS (m/e): 143,1 (MH<sup>+</sup>, 100%).

50

### c) Etapa 3

55

#### *(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona*

60 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del intermediario 1, etapa 4, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir del ácido 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico (comprado de procedencia de la firma Fluka, Ref 55355) y morfolina. Se obtuvo el producto deseado, con un rendimiento productivo del 86%, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 493,1 (2M<sup>+</sup>, 100%).

### d) Etapa 4

#### *[5-[3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona*

65

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, etapa 1, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir de la (5-hidroxi-1H-indol-2-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 5, etapa 3) y 3-(3-aza-biciclo

## ES 2 342 979 T3

[3.1.0]hex-3-il)]propan-1-ol (ejemplo 5, etapa 2). Se obtuvo el producto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 49%, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 370,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### 5 Ejemplo 6

*[5-[3-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxi]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del intermediario 1, etapa 1, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir de la {5-[3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona (Ejemplo 5, etapa 4) y 2,2,2-trifluoroetil-trifluorometanosulfonato. Se obtuvo el producto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 45%, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 425,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### 15 Ejemplo 7

*3-endo-[5-(8-Isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

#### a) Etapa 1

*Éster tert.-butílico del ácido 3-endo-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico*

A una suspensión agitada de nortropina (1,272 g, 1 eq.) en tetrahidrofurano (25 ml), se le añadió dicarbonato di-tert.-butílico (2,292 g, 1,05 eq.). La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. Se procedió a evaporar el disolvente, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna, sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1:0 a 4:1 de diclorometano/acetato de etilo, para proporcionar 2,207 g (97%) del compuesto del epígrafe, como un sólido incoloro. MS (m/e) 227,2 (M<sup>+</sup>).

#### 30 b) Etapa 2

*Éster tert.-butílico del ácido 3-exo-3-(4-nitro-benzoiloxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico*

A una solución de éster tert.-butílico del ácido 3-endo-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (227 mg, 1,0 eq.), trifetilfosfina (393 mg, 1,5 eq.) y ácido 4-nitrobenzoico 250 mg, 1,5 eq.) en tetrahidrofurano (4 ml), se le añadió dicarboxilato dietilazóico (0,23 ml, 1,5 eq.), mediante procedimiento de goteo. La mezcla, se agitó, agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. La mezcla, se vertió en agua (20 ml) y, los orgánicos, se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato magnésico, y se evaporaron bajo presión reducida, para proporcionar un aceite, el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1 heptano/acetato de etilo, para proporcionar 340 mg (90%) del producto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (m/e) 377,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 45 c) Etapa 3

*Éster tert.-butílico del ácido 3-exo-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico*

A una solución de éster tert.-butílico del ácido 3-exo-3-(4-nitro-benzoiloxi)-8-aza-biciclo[3,2,1]octan-8-carboxílico (575 mg, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano, se le añadió una solución de hidróxido de litio hidratado (77 mg, 1,2 eq.) en agua (1 ml). La mezcla heterogénea, se agitó durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, y se vertió en dihidrógenofosfato potásico anhidro (1 M). Los orgánicos, se extrajeron con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron bajo la acción de presión reducida. El residuo sólido, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1 acetato de etilo/heptano, para proporcionar 345 mg (99%) del producto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (m/e) 227,2 (M<sup>+</sup>).

#### 60 d) Etapa 4

*Éster tert.-butílico del ácido 3-endo-3-[2-(morfolin-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico*

A una mezcla enfriada (baño de hielo) de [5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (intermediario 1, etapa 4, 200 mg, 1,0 eq.), éster tert.-butílico del ácido 3-exo-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (166 mg, 1,2 eq.) y trifetilfosfina (200 mg, 1,25 eq.) en tetrahidrofurano (5 ml), se le añadió una solución de distilado dicarboxilato dietilazóico en tetrahidrofurano (1 ml), mediante procedimiento de goteo. La mezcla de color

## ES 2 342 979 T3

amarillo, se agitó durante un transcurso de tiempo de 1 semana, a la temperatura ambiente. La mezcla, se evaporó bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con 19:1 cloroformo/*tert.*-butilmetiléter, para proporcionar 212 mg (64%) del producto del epígrafe, como una espuma de aspecto amarillo pálido. MS (m/e) 538,5 (M+H)<sup>+</sup>.

5

### e) Etapa 5

10 *endo-[5-(8-Isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]-oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metana*

15 A una solución enfriada (baño de hielo) de éster *tert.*-butílico del ácido 3-[2-(morfolin-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (ejemplo 7, etapa 4) en acetato de etilo (4 ml) y isopropanol (4 ml), se le añadió una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (2,23 M, 1 ml), mediante procedimiento de goteo. La mezcla, se mantuvo, durante un transcurso de tiempo de 48 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla, se evaporó hasta secado, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar la sal de clorhidrato de la amina desprotegida, como un sólido de color blanco. El sólido, se suspendió en 1,2-dicloroetano y se añadió trietilamina, mediante procedimiento de goteo. Una vez disuelto el sólido, se procedió a añadir acetona, seguido de triacetoborhidrato. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 72 horas, a la temperatura ambiente. La reacción, se extinguió mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato sódico y, el producto, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron bajo la acción de presión reducida. El producto crudo, se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con un gradiente de cloroformo/metanol/amoníaco, para proporcionar el producto del epígrafe, como un sólido de aspecto blanquecino. MS (m/e) 480,5 (M+H)<sup>+</sup>.

25

### Ejemplo 8

30 *3-endo-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona*

### a) Etapa 1

35 *(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona*

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del intermediario 1, etapa 4, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir del ácido 5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico (intermediario 1, etapa 3) y 4,4-difluoropiperidina clorhidrato. Se obtuvo el producto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 80%, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 361 (MH<sup>+</sup>, 100%).

40

### b) Etapa 2

45 *Éster tert.-butílico del ácido 3-endo-3-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico*

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 7, etapa 4, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir de la (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 8, etapa 1) y el éster *tert.*-butílico del ácido 3-*exo*-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]-octan-8-carboxílico. Se obtuvo el producto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 78%, como una espuma de color amarillo claro. MS (m/e): 572,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

50

### c) Etapa 3

55 *3-endo-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona*

60 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 7, etapa 5, se sintetizó el compuesto del epígrafe, a partir del éster *tert.*-butílico del ácido 3-endo-3-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloxi]-8-aza-biciclo-[3.2.1]-octan-8-carboxílico (ejemplo 8, etapa 2). Se obtuvo el producto del epígrafe, como un sólido de aspecto blanquecino. MS (m/e): 514,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

65

## ES 2 342 979 T3

### Ejemplo A

Las tabletas recubiertas con una película, que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

5

<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta</u>	
Núcleo:		
Compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Película de recubrimiento		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se procede a tamizar el ingrediente activo con celulosa microcristalina y, la mezcla, se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado, se mezcla con glicolato de almidón sódico y estearato magnésico y se comprime, con objeto de obtener núcleos de 120 ó de 350 mg, respectivamente. Los núcleos, se laca con una solución/suspensión acuosa de la película de recubrimiento anteriormente mencionada, arriba.

### Ejemplo B

50

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta</u>
Compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

65

Los componentes, se tamizan y se mezclan en cápsulas del tamaño 2.

## ES 2 342 979 T3

### Ejemplo C

Las soluciones de inyección, pueden tener la siguiente composición:

5	Compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
	Gelatina	150,0 mg
10	Fenol	4,7 mg
	Carbonato sódico para obtener un pH final de 7	
15	Agua para soluciones de inyección	ad 1,0 ml

### 20 Ejemplo D

Las cápsulas de gelatina blanda que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

25	Contenidos de la cápsula	
	Compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
30	Cera amarilla	8,0 mg
	Aceite de semilla de soja hidrogenado	8,0 mg
35	Aceites de plantas parcialmente hidrogenados	34,0 mg
40	Aceite de semilla de soja	110,0 mg
	Peso de los contenidos de la cápsula	165,0 mg
45	Cápsula de gelatina	
	Gelatina	75,0 mg
	Glicerina 85%	32,0 mg
50	Carrión 83	8,0 mg (materia en seco)
	Dióxido de titanio	0,4 mg
55	Óxido de hierro (amarillo)	1,1 mg

60 El ingrediente activo, se disuelve en un fundente caliente de otros ingredientes y, la mezcla, se carga en el interior de cápsulas de gelatina blanda de un tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda cargadas, se tratan en concordancia con los procedimientos usuales.

65

## ES 2 342 979 T3

### Ejemplo E

Las bolsitas que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

5	Compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
	Lactosa, como materia fina en polvo	1015,0 mg
10	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
	Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
15	Polivinilpirrolidona K30	10,0 mg
	Estearato magnésico	10,0 mg
20	Aditivos saborizantes (condimentos)	1,0 mg

25 El ingrediente activo, se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado, se mezcla con estearato magnésico y los aditivos saborizantes (condimentos), y se carga en saquitos.

30

35

40

45

50

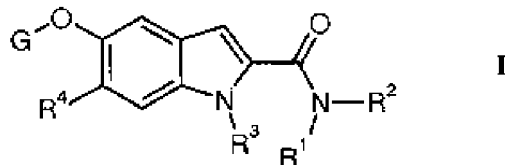
55

60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula general



en donde,

R<sup>1</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

20 Alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>,

cicloalquilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>,

25 hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>,

alcoxi C<sub>1-8</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>,

alquilsulfanil C<sub>1-8</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>,

30 dialquilamino C<sub>1-8</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>,

dialquilcarbamoil C<sub>1-8</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>,

35 fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-8</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-8</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>,

fenilalquilo C<sub>1-8</sub>, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-8</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-8</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>,

40 heteroalquilo C<sub>1-8</sub>, en donde, el anillo heteroarilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-8</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-8</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, y

heterocicloalquilo C<sub>1-8</sub>, en donde, el anillo heterociclo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-8</sub>;

45 R<sup>2</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno,

alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>,

50 cicloalquilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>,

hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxialquilo C<sub>1-8</sub>,

55 alquilsulfanil C<sub>1-8</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>,

dialquilamino C<sub>1-8</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>,

dialquilcarbamoil C<sub>1-8</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>,

60 fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-8</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-8</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>,

fenilalquilo C<sub>1-8</sub>, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-8</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-8</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>,

65 heteroarilalquilo C<sub>1-8</sub>, en donde, el anillo heteroarilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-8</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-8</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, y

## ES 2 342 979 T3

heterocicloalquilo  $C_{1-8}$ , en donde, el anillo heterociclo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_{1-8}$ ; ó

5  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, el cual contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre, un grupo sulfinilo ó un grupo sulfonilo,

10 encontrándose, el citado anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno, halógenoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, ó

encontrándose condensado con un anillo fenilo, encontrándose, el citado anillo fenilo, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , y halógeno;

15  $R^3$ , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , hidroxialquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , holoalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-8}$ , alcanoilo  $C_{1-8}$ , cianoalquilo  $C_{1-8}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-8}$ ,

20 fenilsulfonilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$ , halógenoalcoxi  $C_{1-8}$  e hidroxialquilo  $C_{1-8}$ ,

fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$ , halógenoalcoxi  $C_{1-8}$  e hidroxialquilo  $C_{1-8}$

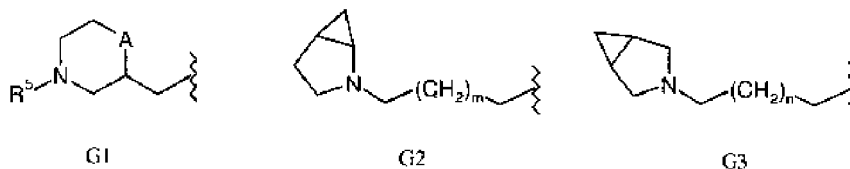
25 fenilalquilo  $C_{1-8}$ , en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$ , halógenoalcoxi  $C_{1-8}$  e hidroxialquilo  $C_{1-8}$  y

heteroarilo insustituido o sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre alquilo ó halógeno;

30  $R^4$ , es hidrógeno ó halógeno;

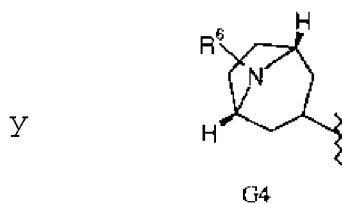
G, es un grupo seleccionado de entre

35



40

45



50

en donde,

55  $R^5$ , se selecciona de entre alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo, cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-8}$  y fenilalquilo  $C_{1-8}$ ;

A, se entre CH, O y S;

60

m, es 0, 1 ó 2;

n, es 0, 1 ó 2;

$R^6$ , es alquilo  $C_{1-8}$  o cicloalquilo;

65

y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

## ES 2 342 979 T3

2. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde,  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, el cual contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado entre nitrógeno, oxígeno ó azufre, un grupo sulfínico o un grupo sulfonilo, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno, halógenoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o encontrándose condensado con un anillo de fenilo, encontrándose, el citado anillo de fenilo, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$  y halógeno.

3. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde,  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico seleccionado de entre el grupo consistente en morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepán, piperazina, azetidina, tiomorfolina, 1-oxo-tiomorfolina, 1,1-dioxotiomorfolina y 3,6-dihidro-2H-piridina, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno, halógenoalquilo, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-8}$ , oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o encontrándose condensado con un anillo fenilo, encontrándose, el citado anillo fenilo, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$  y halógeno.

4. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde,  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, seleccionado entre el grupo consistente en morfolina, piperidina, 4,4-di-fluoropiperidina y pirrolidina.

5. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde,

$R^1$ , se selecciona de entre el grupo consistente en

alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$  inferior, alquino  $C_{2-8}$ ,

cicloalquilo, cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-8}$ ,

hidroxialquilo  $C_{1-8}$ , alcoxialquilo  $C_{1-8}$ ,

alquilsulfanilo  $C_{1-8}$ -alquilo  $C_{1-8}$ ,

dialquilamino  $C_{1-8}$ -alquilo  $C_{1-8}$ , dialquil  $C_{1-8}$ -carbamoilalquilo  $C_{1-8}$ ,

fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-8}$ , halógenoalcoxi  $C_{1-8}$  ó hidroxialquilo  $C_{1-8}$ ,

fenilalquilo  $C_{1-8}$ , en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$  ó hidroxialquilo  $C_{1-8}$ ,

heteroarilalquilo  $C_{1-8}$ , en donde, el anillo heteroarilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$  ó hidroxialquilo  $C_{1-8}$ , y

heterocicloalquilo  $C_{1-8}$ , en donde, el anillo heterociclo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_{1-8}$  y,

$R^2$ , es hidrógeno ó alquilo  $C_{1-8}$ .

6. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde,  $R^3$ , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , hidroxialquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ -alquilo  $C_{1-8}$ , halógenoalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-8}$ , cianoalquilo  $C_{1-8}$ ,

alcoxisulfonilo  $C_{1-8}$  y

fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$ , halógenoalcoxi  $C_{1-8}$  e hidroxialquilo  $C_{1-8}$ .

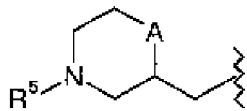
7. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde,  $R^3$ , se selecciona entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , y halógenoalquilo  $C_{1-8}$ .

8. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde,  $R^3$ , es halógenoalquilo  $C_{1-8}$ .

## ES 2 342 979 T3

9. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, R<sup>4</sup>, es hidrógeno.

10. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, G, significa



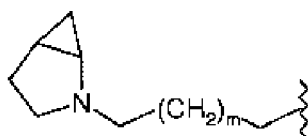
G1

en donde, R<sup>5</sup>, se selecciona entre alquilo C<sub>1-8</sub>, halógenoalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo, halógenocicloalquilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub> y fenilalquilo C<sub>1-8</sub>, y A, se selecciona entre CH<sub>2</sub>, O y S.

11. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde, A, es O.

12. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde, A, es CH<sub>2</sub>.

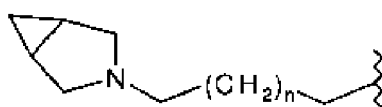
13. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, G, significa



G2

en donde, m, es 0, 1 ó 2.

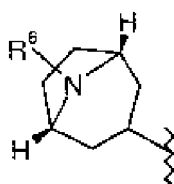
14. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, G, significa



G3

en donde, n, es 0, 1 ó 2.

15. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, G, significa



G4

en donde, R<sup>6</sup>, es alquilo C<sub>1-8</sub> ó cicloalquilo.

## ES 2 342 979 T3

16. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 15, en donde, R<sup>6</sup>, es alquilo C<sub>1-8</sub>.

17. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo consistente en

[5-(4-isopropil-morfolin-2-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[5-((R)-1-isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[5-((S)-1-isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

{5-[3-(2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

{5-[3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

[5-[3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxi]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

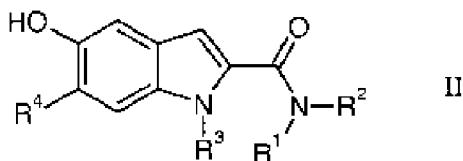
3-endo-[5-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

3-endo-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

18. Un procedimiento para la fabricación de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, procedimiento éste, el cual comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en donde, R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup>, son tal y como se han definido anteriormente, arriba,

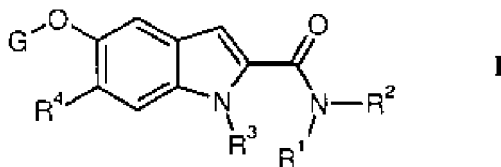
con una alcohol de la fórmula



III

en donde, G, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba,

en presencia de una trialquilfosfina ó trifenilfosfina y de un compuesto azóico, para obtener un compuesto de la fórmula I



en donde, R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> y G, son tal y como se ha definido anteriormente, arriba,

y en caso deseado,

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

## ES 2 342 979 T3

19. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, así como un portador o soporte y/o adyuvante, farmacéuticamente aceptable.

5 20. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para uso como sustancias terapéuticamente activas.

10 21. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para uso como sustancias terapéuticamente activas, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3.

15 22. El uso de compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3.

20 23. El uso, según la reivindicación 22, para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

25

30

35

40

45

50

55

60

65