



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 279 421**

51 Int. Cl.:
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04763915 .8**
86 Fecha de presentación : **09.08.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1654253**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.05.2006**

54 Título: **Derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos.**

30 Prioridad: **13.08.2003 DE 103 37 184**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

73 Titular/es: **Grünenthal GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Sundermann, Corinna;**
Sundermann, Bernd y
Bijsterveld, Edward

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 279 421 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).

ES 2 279 421 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos.

5 La invención se refiere a derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de estas sustancias para la producción de medicamentos, preferentemente para el tratamiento de dolores y/o depresiones.

10 La depresión es un trastorno de la afectividad con un síndrome depresivo en primer plano, estando relacionado el término "depresivo" con desazón o tristeza. Los antidepresivos utilizados para esta terapia también son importantes adyuvantes para la terapia del dolor (en Analgesics - de Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, 265-284, Wiley VCH, 2002), en particular en caso de estados de dolor crónico, ya que el dolor crónico puede conducir al paciente a un estado de ánimo depresivo. Esto es especialmente frecuente en caso de aquellos pacientes de cáncer con dolores (Berard, Int. Med. J. 1996, 3/4, 257/259). Dado que hasta la fecha no existe ningún analgésico con un componente activo antidepresivo clínicamente relevante, los antidepresivos se han de añadir como medicación adicional a la administración de analgésicos. Teniendo en cuenta que los pacientes con dolores crónicos frecuentemente requieren numerosos medicamentos diferentes, la administración adicional del antidepresivo constituye otra carga más para el organismo. Por este motivo y para aumentar la aceptación, una sustancia con efecto analgésico y con un componente activo antidepresivo resultaría especialmente ventajosa.

20 La base del efecto antidepresivo consiste en la inhibición de la reabsorción de serotonina.

La literatura ya ha dado a conocer diferentes derivados del tipo estructural de los 3-pirrolidinindoles.

25 El documento WO9311106 describe derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos en la posición 5, siendo el grupo en el nitrógeno de la pirrolidina una cadena alquilo o un arilo.

30 El documento WO02051837 describe derivados de 3-pirrolidinindol como ligandos 5-HT₆, donde el grupo en el nitrógeno de la pirrolidina es una cadena alquilo donde también un carbono puede estar sustituido con oxígeno o nitrógeno, un cicloalquilo, cicloheteroarilo, arilo o heteroarilo.

35 El documento WO9410171 da a conocer derivados de 3-pirrolidinindol con grupos alquilo, arilo y alquilarilo como sustituyentes en el nitrógeno de la pirrolidina como compuestos de efectos analgésicos, pero sustituidos en la posición 5.

El documento US3109844 da a conocer derivados de 3-pirrolidinindol que portan un grupo alquilo sustituido en el nitrógeno de la pirrolidina.

40 El documento WO02079190 describe derivados de 3-pirrolidinindol que portan un grupo alquilo especialmente sustituido (un heterociclo de nitrógeno saturado) en el nitrógeno de la pirrolidina. Estos derivados de 3-pirrolidinindol son antagonistas de la quimioquina.

45 El documento WO02079151 describe derivados de 3-pirrolidinindol que portan, en el nitrógeno de la pirrolidina, una cadena alquilo que puede estar interrumpida por un grupo cíclico, y que son antagonistas de la quimioquina.

El documento WO0214317 da a conocer derivados de 3-pirrolidinindol en los que al nitrógeno de la pirrolidina se une un grupo pirazol a través de una cadena alquilo, la cual también puede contener heteroátomos.

50 El documento WO0143740 da a conocer derivados de 3-pirrolidinindol en los que aparece un grupo arilo unido al nitrógeno de la pirrolidina a través de una cadena alquilo interrumpida por un heteroátomo.

55 Los documentos WO9958525 y WO9910346 dan a conocer derivados de 3-pirrolidinindol en los que al nitrógeno de la pirrolidina se une un grupo dihidroindol o 3,4-dihidro-1*H*-benzo[1,2,6]tiadiazin-2,2-dióxido a través de una cadena alquilo.

El documento US5891875 describe derivados de 3-pirrolidinindol en los que al nitrógeno de la pirrolidina se une un grupo morfolina sustituido a través de un grupo metilcarbonilo.

60 El documento US5792760 da a conocer derivados de 3-pirrolidinindol en los que al nitrógeno de la pirrolidina se une un grupo N-bencil-N-(3-1*H*-indol-3-ilpropionil)acetamida a través de un grupo etilamina.

65 El documento WO9740038 da a conocer compuestos en los que el nitrógeno de la pirrolidina está unido a una cadena alquilo o a un anillo cicloalquilo, a un grupo fenilo o a un sustituyente del nitrógeno a través de una cadena alquilamina, de una cadena alquilamida o de una función amida.

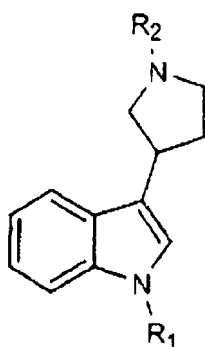
La mayoría de los compuestos citados se describen como ligandos del receptor de la serotonina o como inhibidores de la reabsorción de serotonina.

ES 2 279 421 T3

El objetivo que servía de base a la invención consistía en poner a disposición un nuevo tipo estructural de sustancias con efectos antidepresivos que además, en particular, fueran adecuadas para el tratamiento del dolor.

Sorprendentemente se ha comprobado que los derivados de 3-pirrolinindol sustituidos de fórmula general I, que además de inhibir la reabsorción de la serotonina también muestran una inhibición de la reabsorción de noradrenalina y una unión con el canal de sodio (sitio de unión BTX), poseen un marcado efecto antidepresivo y analgésico.

En consecuencia, un objeto de la invención consiste en derivados de 3-pirrolinindol sustituidos de fórmula general I



I

donde

el grupo R¹ representa H; alquilo(C₁₋₈) en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; CH₂CONR³R⁴;

el grupo R² representa COR⁵; SO₂R⁶; CSNHR⁷; CONHR⁸;

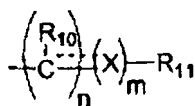
los grupos R³ y R⁴ representan, independientemente entre sí, alquilo(C₁₋₈), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

o

los grupos R³ y R⁴ significan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

el grupo R⁵ representa alquilo(C₁₋₈) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; cicloalquilo o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o



con n = 1, 2, 3; m = 0, 1; X = O, NH; y --- significa un enlace simple o un enlace doble;

el grupo R⁶ representa arilo, en cada caso sustituido o no sustituido; heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; alquilo(C₁₋₈), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈) sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

el grupo R⁷ representa arilo, en cada caso sustituido o no sustituido; heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; alquilo(C₁₋₈), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈) sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

ES 2 279 421 T3

el grupo R⁸ representa alquilo(C₁₋₈) ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; cicloalquilo(C₃₋₈) sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; fenilo sustituido con trifluorometilo o nitro, pirrolilo, indolilo, furilo, benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, cromenilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazínilo, fenotiazínilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R¹⁰ representa H, alquilo(C₁₋₈), ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido o no sustituido;

R¹¹ representa H, alquilo(C₁₋₈), ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

con la condición de que cuando R² sea ciclohexilo, el anillo ciclohexilo no puede estar sustituido en la posición 4 con NR^xR^y y R^z;

representando R^x y R^y, independientemente entre sí: H; alquilo(C₁₋₈) o cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

o

los grupos R^x y R^y forman juntos un anillo y significan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NRⁿCH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆, siendo Rⁿ igual a H, alquilo(C₁₋₈) o cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

y

R^z representa alquilo(C₁₋₈) o cicloalquilo(C₃₋₈), en cada saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unidos a través de un grupo alquilo(C₁₋₄) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

en forma de racematos; enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros o como enantiómeros o diastereoisómeros individuales; sus bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.

Son preferentes los derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos en los que el grupo R¹ representa H; alquilo(C₁₋₈), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; bencilo o metilnaftilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; de forma especialmente bencilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con CF₃, Br, F, CN, OCH₃ o CH₃; CH₂CONR³R⁴; y los demás grupos tienen el significado indicado anteriormente.

También son preferentes los derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos en los que el grupo R² representa COR⁵ y R⁵ es 4-propilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-metil-4-trifluorometilfenil-3-piridina, etenilfenilo, 2,3-difluorfenilo, 4-terc-butilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, fenoxietilo, fenoximetilo, 3,4-diclorofenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2-cloro-4-nitrofenilo, 2-clorofenilo, 4-metil-N-fenetilbencil-sulfonamida, 2-cloro-5-fluoro-3-metilfenilo, 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol, 5-terc-butil-2-metilfurano, benzo[1,2,5]oxadiazol, fenilpropilo, 2-metilsulfanil-3-piridina, 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, metoximetilo, 4-metilfenilo, bifenilo, 4-clorobencilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluoro-3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 6-clorocromeno, 2-cloro-6-fluorofenilo, etilciclopentilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometilpirazol, 2,4-diclorofenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3-nitro-4-metilfenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, (4-clorofenoxi)metilo, 4-clorofenilo, 5-metilisoxazol, 3-metoxifenilo, 2-clorofeniletlenilo, 2-cloro-4-fluor-3-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-difluorometilsulfanilfenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, ciclopropilfenilo, 1-fenil-5-propilpirazol, 2,6-difluorofenilo, benzo[1,3]dioxol, 4-bromofenilo, 3-clorotiofenilo, 2-, 3- o 4-piridina, fenilo o 3,4-difluorofenilo, y el resto de los grupos tienen el significado citado anteriormente.

ES 2 279 421 T3

También son preferentes los derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos en los que el grupo R² representa SO₂R⁶ y R⁶ significa 2,4,6-dimetilfenilo, 4-nitrofenilo, bencilo, 4-propilfenilo, 4-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, y el resto de los grupos tienen el significado citado anteriormente.

5 También son preferentes los derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos en los que el grupo R² representa CSNHR⁷, y el grupo R⁷ significa 3-trifluorometilfenilo y el resto de los grupos tienen el significado citado anteriormente.

También son preferentes los derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos en los que el grupo R² representa CONHR⁸,
10 y el grupo R⁸ significa 3,4-diclorobencilo y el resto de los grupos tienen el significado citado anteriormente.

Son especialmente preferentes los derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos seleccionados de entre el siguiente grupo:

- 15 • (4-propilfenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- (3,4-dimetoxifenil)-{3-[1-(3-metilbutil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanona
- 20 • 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3-fenil-propenona
- (2,3-difluorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- (4-terc-butilfenil)-{3-[1-(3-metilbutil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 25 • {3-[1-(4-bromobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-(4-propilfenil)-metanona
- (2-etoxifenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 30 • [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(3-fluor-4-trifluorometilfenil)-metanona
- (2,3-dimetilfenil)-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 35 • 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-2-fenoxi-propan-1-ona
- 2-(3-clorofenoxi)-1-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-etanona
- 4-{3-[1-(2-fenoxipropionil)pirrolidin-3-il]-indol-1-ilmetil}benzocitrilo
- 40 • N,N-dimetil-2-{3-[1-(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
- (3,4-diclorofenil)-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- N,N-dimetil-2-{3-[1-(3-trifluorometil-feniltiocarbamoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
- 45 • 3,4-diclorobencilamida de ácido 3-(1-dimetilcarbamoilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-carboxílico
- [3-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-trifluorometilsulfanilfenil)-metanona
- 50 • 2-(3-{1-[2-(2,5-dimetoxifenil)acetil]pirrolidin-3-il}indol-1-il)-N,N-dimetilacetamida
- (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- N,N-dimetil-2-{3-[1-(piridin-2-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
- 55 • ciclobutil-[3-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- N,N-dietil-2-[3-(1-pentanoilpirrolidin-3-il)indol-1-il]acetamida
- 60 • 3-[1-(4-nitrobenenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-indol
- 2-[3-(1-ciclopentanocarbonilpirrolidin-3-il)indol-1-il]-N,N-dietilacetamida
- 1-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-fenil-propenona
- 65 • (2-clorofenil)-[3-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-piridin-3-il-metanona

ES 2 279 421 T3

- N,N-dimetil-2-(3-{1-[3-fenil-2-(toluen-4-sulfonilamino)propionil]pirrolidin-3-il}indol-1-il)acetamida
- N,N-dimetil-2-[3-(1-fenilmetanosulfonilpirrolidin-3-il)indol-1-il]acetamida
- 5 • 4-{3-[1-(2-cloro-6-fluor-3-metilbenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- [3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 10 • 2-{3-[1-(5-terc-butil-2-metilfuran-3-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- 4-{3-[1-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- 1-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona
- 15 • 1-[3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona
- [3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-metilsulfanilpiridin-3-il)-metanona
- (2-cloro-5-trifluorometilfenil)-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 20 • (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- (2-cloropiridin-3-il)-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 25 • 2-metoksi-1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-etanona
- {3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanona
- {3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-*p*-tolil-metanona
- 30 • (2-metilsulfanilpiridin-3-il)-[3-(1-prop-2-inil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- bifenil-4-il-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 35 • 2-(4-clorofenil)-1-[3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il]-etanona
- [3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-pentafluorofenil-metanona
- [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-trifluorometilfenil)-metanona
- 40 • N,N-dimetil-2-{3-[1-(4-propilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
- (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 45 • 3-{3-[1-(4-clorobencenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-1-ona
- 2-(4-clorofenil)-1-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-etanona
- 50 • (2,6-difluor-3-metilfenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-*o*-tolil-metanona
- 55 • [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-fluorofenil)-metanona
- [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(6-cloro-2*H*-cromen-3-il)-metanona
- (2-cloro-6-fluorofenil)-[3-(1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 60 • 2-{3-[1-(3-ciclopentilpropionil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- [3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 65 • [1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-il]-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metano-
na
- [3-(1-alil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-*p*-tolil-metanona

ES 2 279 421 T3

- {3-[1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-piridin-2-il-metanona
- (3,4-diclorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 5 • 1-butil-3-[1-(2,5-dimetoxibencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-indol
- 1-[3-(1-alil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-butanon-1-ona
- 10 • 4-{3-[1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- (2,4-difluorofenil)-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- (2,3-dimetilfenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 15 • [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-metil-3-nitrofenil)-metanona
- (4-bromo-3-metilfenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 1-[3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-(4-clorofenoxi)-etanona
- 20 • 2-(4-clorofenil)-1-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-etanona
- (4-clorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 25 • [3-(1-bencil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(5-metilsoxazol-3-il)-metanona
- 1-[3-(1-bencil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-(4-clorofenoxi)-etanona
- [3-(1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-trifluorometilfenil)-metanona
- 30 • (3-metoxifenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 1-[3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-(2-clorofenil)-propanona
- 35 • 1-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-fenil-butan-1-ona
- (2-cloro-6-fluor-3-metilfenil)-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 2-{3-[1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-*N,N*-dimetilacetamida
- 40 • 2-{3-[1-(2-fluorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-*N,N*-dimetilacetamida
- (3-difluorometilsulfanilfenil)-[3-(1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 45 • benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- *o*-tolil-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- *N,N*-dimetil-2-{3-[1-(2-trifluorometilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
- 50 • 1-[3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-fenoxi-propan-1-ona
- (6-cloro-2-fluor-3-metilfenil)-[3-(1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 55 • [3-(1-alil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanona
- [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-propilfenil)-metanona
- 2-{3-[1-(4-clorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-*N,N*-dimetilacetamida
- 60 • 1-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3-fenil-propan-1-ona
- {3-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-(1-fenil-5-propil-1*H*-pirazol-4-il)-metanona
- 65 • 3-{3-[1-(5-terc-butil-2-metilfuran-3-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- 3-[1-(2,4-difluorobencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol

ES 2 279 421 T3

- 2-{3-[1-(2,6-difluorobenzoyl)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- 1-[3-(1-butyl-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-1-butanona
- 5 • 4-{3-[1-(2-propilpentanoil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 2-(4-clorofenoxi)-1-[3-(1-prop-2-inil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-etanona
- [3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-piridin-3-il-metanona
- 10 • 3-{3-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- [3-(1-butyl-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-metanona
- 15 • (3-clorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 2-{3-[1-(4-bromobenzoyl)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- 3-fenil-1-[3-(1-prop-2-inil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-propenona
- 20 • 3-{3-[1-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 3-{3-[1-(2-fenilciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 25 • 3-{3-[1-(3-clorotiofen-2-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 1-prop-2-inil-3-[1-(2-trifluorometilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-indol
- 1-(2-fluorobencil)-3-[1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-indol
- 30 • [3-(1-bencil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(6-cloro-2*H*-cromen-3-il)-metanona
- [3-(1-bencil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(3,4-difluorofenil)-metanona

35 en forma de racematos; sus enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros o de enantiómeros o diastereoisómeros individuales; sus bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.

En el sentido de esta invención, las expresiones “alquilo(C₁₋₈)” y “alquilo(C₁₋₃)” comprenden grupos hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados, que pueden estar ramificados o ser de cadena lineal y pueden estar no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple, de 1 a 8 ó de 1 a 3 átomos de C; es decir, alcanilos(C₁₋₈), alquenos(C₂₋₈) y alquinos(C₂₋₈) o alcanilos(C₁₋₃), alquenos(C₂₋₃) y alquinos(C₂₋₃), respectivamente. En este contexto, los alquenos presentan como mínimo un enlace doble C-C y los alquinos como mínimo un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona de entre el grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo; etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo u octinilo.

Para los objetivos de esta invención, la expresión “cicloalquilo(C₃₋₈)” significa hidrocarburos cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono, saturados o insaturados, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos. Ventajosamente, el cicloalquilo(C₃₋₈) se selecciona de entre el grupo que comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. De forma especialmente preferente, “cicloalquilo” representa ciclohexilo, ciclopentilo y ciclobutilo.

La expresión “heterociclilo” representa un grupo orgánico cíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene como mínimo 1 y en caso dado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, siendo los heteroátomos iguales o diferentes y siendo el grupo cíclico saturado o insaturado, pero no aromático, y puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferiblemente, el grupo heterociclilo se selecciona de entre el grupo que incluye tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, pudiendo tener lugar la unión con el compuesto de estructura general I a través de cualquiera de los miembros del anillo heterociclilo.

En el sentido de esta invención, la expresión “arilo” representa hidrocarburos aromáticos, entre otros: fenilos, naftilos y fenantrenilos. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada grupo arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido, pudiendo ser los sustituyentes para arilo iguales o diferentes y encontrarse en cualquiera de las posiciones posibles del arilo. Ventajosamente, el arilo se selecciona de entre el grupo que incluye fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, los cuales, en cada caso, pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

La expresión “heteroarilo” representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene como mínimo 1 y en caso dado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, siendo los heteroátomos iguales o diferentes y pudiendo estar el heterociclo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido. En caso de sustitución en el heterociclo, los sustituyentes para heteroarilo pueden ser iguales o diferentes y se pueden encontrar en cualquiera de las posiciones posibles del heteroarilo. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona de entre el conjunto que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), pirazolilo, imidazolilo, cromenilo, oxadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indolilo, indazolilo, purinilo, pirimidinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazínilo, fenotiazínilo, pudiendo tener lugar la unión con los compuestos de estructura general I a través de cualquiera de los miembros posibles del anillo del grupo heteroarilo. Los grupos heteroarilo especialmente preferentes para los fines de esta invención son piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo (2-tiofeno), tien-3-ilo (3-tiofeno), isoxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, cromen-3-ilo y oxadiazol-3-ilo, los cuales, en cada caso, pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

Para los fines de la presente invención, la expresión “arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C₁₋₃)” significa que el grupo cicloalquilo, arilo o heteroarilo está unido con el compuesto de estructura general I a través de un grupo alquilo(C₁₋₃), teniendo alquilo(C₁₋₃), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo y heteroarilo los significados arriba definidos.

En el sentido de esta invención, por el concepto “sustituido” en relación con “alquilo”, “alcanilo”, “alqueno” y “alquínilo” se entiende la sustitución de un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, -N≡C, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-heterociclilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquilheteroarilo)₂, N(heterociclilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-heterociclilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-heterociclilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=S)alquilo(C₁₋₆), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)alquil(C₁₋₆)arilo, C(=S)alquil(C₁₋₆)arilo, C(=O)heteroarilo, C(=S)heteroarilo, C(=O)heterociclilo, C(=S)heterociclilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-heterociclilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquilheteroarilo)₂, C(=O)N(heterociclilo)₂, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H, PO(O-alquilo(C₁₋₆))₂, Si(alquilo(C₁₋₆))₃, Si(cicloalquilo(C₃₋₈))₃, Si(CH₂-cicloalquilo(C₃₋₈))₃, Si(fenilo)₃, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, debiendo entenderse por “grupos sustituidos de forma múltiple” aquellos que están sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos diferentes o iguales, por ejemplo tres veces en el mismo átomo C, como en el caso del CF₃ o -CH₂CF₃, o en diferentes lugares, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes. Dado el caso, un sustituyente también puede estar sustituido a su vez; por ejemplo, -O-alquilo también incluye, entre otros, -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH. De forma especialmente preferente, para los objetivos de la presente invención, en este contexto “alquilo” significa metilo, etilo, propilo, -OCH₃ o -CN.

En el sentido de esta invención, por “sustituido de forma simple o múltiple” en relación con “arilo”, “heterociclilo”, “heteroarilo” y “cicloalquilo” se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-heterociclilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquilheteroarilo)₂, N(heterociclilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-heterociclilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-heterociclilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=S)alquilo(C₁₋₆), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)-alquil(C₁₋₆)arilo, C(=S)alquil(C₁₋₆)arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-heterociclilo, C(=S)-heterociclilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-heterociclilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquilheteroarilo)₂, C(=O)N(heterociclilo)₂, S(O)-alquilo, S(O)-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y/o heterociclilo; en un átomo o en caso dado en átomos diferentes (dado el caso pudiendo un sustituyente estar sustituido a su vez). La sustitución múltiple tiene lugar con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes. Los sustituyentes especialmente preferentes para “arilo” son -F, -Cl, -Br, -CF₃, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, metilo, n-propilo, nitro, terc-butilo, -CN, -SCF₃, fenilo y -SCHF₂. Los sustituyentes especialmente preferentes para “heteroarilo” son metilo, -CF₃, fenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, -SCH₃, -Cl, -CN, n-propilo, terc-butilo. Un sustituyente preferente para “heterociclilo” es -Cl.

En el sentido de esta invención, por la expresión “sal formada con un ácido fisiológicamente compatible” se entiende una sal del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de su utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato es especialmente preferente. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles se mencionan: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebacico, 5-oxoprolina, ácido hexan-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

Las sustancias según la invención son adecuadas como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen como mínimo un derivado de 3-

ES 2 279 421 T3

pirrolidinindol según la invención y en caso dado aditivos y/o materiales auxiliares adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

Además de como mínimo un derivado de 3-pirrolidinindol según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o materiales auxiliares adecuados, también materiales de soporte, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o ligantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones inyectables, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, tabletas, pastillas, parches, cápsulas, emplastos o aerosoles. La elección de los materiales auxiliares, etc. y de las cantidades a utilizar de los mismos depende de si el medicamento se ha de administrar por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles. Los derivados de 3-pirrolidinindol según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un emplasto, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar por vía oral o percutánea pueden liberar los derivados de 3-pirrolidinindol según la invención de forma retardada. En principio, también se pueden añadir otros principios activos conocidos por los especialistas a los medicamentos según la invención.

La cantidad de principio activo a administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, del tipo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,005 a 1.000 mg/kg, preferentemente de 0,05 a 5 mg/kg, de como mínimo un derivado de 3-pirrolidinindol según la invención.

En una forma preferente del medicamento, éste contiene un derivado de 3-pirrolidinindol según la invención en forma de diastereoisómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o como una mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de 3-pirrolidinindol según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de 3-pirrolidinindol según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento de depresiones y/o como tratamiento ansiolítico.

Sorprendentemente se ha comprobado que los derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos de fórmula general I son adecuados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, abuso de alcohol y drogas, dependencia medicamentosa, inflamaciones, letargo, bulimia, anorexia, catalepsia, para ser utilizados como anestésicos locales, antiarrítmicos, antieméticos, nootrópicos, y para aumentar la vigilancia y la libido.

Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de 3-pirrolidinindol sustituido de fórmula general I en la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, abuso de alcohol y drogas, dependencia medicamentosa, inflamaciones, letargo, bulimia, anorexia, catalepsia, para ser utilizado como anestésico local, antiarrítmico, antiemético, nootrópico, y para aumentar la vigilancia y la libido.

De forma especialmente preferente, los derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos según la invención utilizados para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico, de depresiones y/o para el tratamiento ansiolítico, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, abuso de alcohol y drogas, dependencia medicamentosa, inflamaciones, letargo, bulimia, anorexia, catalepsia, para ser utilizado como anestésico local, antiarrítmico, antiemético, nootrópico, y para aumentar la vigilancia y la libido, se seleccionan de entre el siguiente grupo:

- (4-propilfenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- (3,4-dimetoxifenil)-{3-[1-(3-metilbutil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanona
- 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3-fenil-propenona
- (2,3-difluorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- (4-terc-butilfenil)-{3-[1-(3-metilbutil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- {3-[1-(4-bromobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-(4-propilfenil)-metanona
- (2-etoxifenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(3-fluor-4-trifluorometilfenil)-metanona

ES 2 279 421 T3

- (2,3-dimetilfenil)-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-2-fenoxi-propan-1-ona
- 5 • 2-(3-clorofenoxi)-1-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-etanona
- 4-{3-[1-(2-fenoxipropionil)pirrolidin-3-il]-indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- N,N-dimetil-2-{3-[1-(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
- 10 • (3,4-diclorofenil)-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- N,N-dimetil-2-{3-[1-(3-trifluorometil-feniltiocarbamoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
- 15 • 3,4-diclorobencilamida de ácido 3-(1-dimetilcarbamoilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-carboxílico
- [3-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-trifluorometilsulfanilfenil)-metanona
- 2-(3-{1-[2-(2,5-dimetoxifenil)acetil]pirrolidin-3-il}indol-1-il)-N,N-dimetilacetamida
- 20 • (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- N,N-dimetil-2-{3-[1-(piridin-2-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
- 25 • ciclobutil-[3-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- N,N-dietil-2-[3-(1-pentanoilpirrolidin-3-il)indol-1-il]acetamida
- 3-[1-(4-nitrobenenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-indol
- 30 • 2-[3-(1-ciclopentanocarbonilpirrolidin-3-il)indol-1-il]-N,N-dietilacetamida
- 1-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-fenil-propenona
- 35 • (2-clorofenil)-[3-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-piridin-3-il-metanona
- N,N-dimetil-2-(3-{1-[3-fenil-2-(toluen-4-sulfonilamino)propionil]pirrolidin-3-il}indol-1-il)acetamida
- 40 • N,N-dimetil-2-[3-(1-fenilmetanosulfonilpirrolidin-3-il)indol-1-il]acetamida
- 4-{3-[1-(2-cloro-6-fluor-3-metilbenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 45 • [3-(2-clorofenil)-5-metilsoxazol-4-il]-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 2-{3-[1-(5-terc-butil-2-metilfuran-3-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 4-{3-[1-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 50 • 1-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona
- 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3-fenil-propan-1-ona
- 55 • [3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-metilsulfanilpiridin-3-il)-metanona
- (2-cloro-5-trifluorometilfenil)-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 60 • (2-cloropiridin-3-il)-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 2-metoxi-1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-etanona
- 65 • {3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanona
- {3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-*p*-tolil-metanona

ES 2 279 421 T3

- (2-metilsulfanilpiridin-3-il)-[3-(1-prop-2-inil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-metanona
- bifenil-4-il-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-metanona
- 5 • 2-(4-clorofenil)-1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]}pirrolidin-1-il]-etanona
- [3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-pentafluorofenil-metanona
- 10 • [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-(4-trifluorometilfenil)-metanona
- 2-[3-(1-but-2-inil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-N-(2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-il)acetamida
- N-(3-ciano-4-metiltiofen-2-il)-2-{3-[1-(3,5-dimetilbencil)-1*H*-indol-3-il]}pirrolidin-1-il]-acetamida
- 15 • N,N-dietil-2-(3-{1-[(4-trifluorometilfenilcarbamoil)metil]}pirrolidin-3-il}indol-1-il)acetamida
- N-(3-ciano-4-metiltiofen-2-il)-2-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-acetamida
- 20 • 2-{3-[1-(3,4-difluorobencil)-1*H*-indol-3-il]}pirrolidin-1-il]-N-(4-fenil-5-trifluorometiltiofen-3-il)acetamida
- N,N-dimetil-2-{3-[1-(4-propilbencenosulfonil)]pirrolidin-3-il}indol-1-il]-acetamida
- (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]}pirrolidin-1-il]-metanona
- 25 • 3-{3-[1-(4-clorobencenosulfonil)]pirrolidin-3-il}indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]}pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-butan-1-ona
- 30 • 2-(4-clorofenil)-1-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-etanona
- (2,6-difluor-3-metilfenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]}pirrolidin-1-il]-metanona
- [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-*o*-tolil-metanona
- 35 • [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-(4-fluorofenil)-metanona
- [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-(6-cloro-2*H*-cromen-3-il)-metanona
- 40 • (2-cloro-6-fluorofenil)-[3-(1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-metanona
- 2-{3-[1-(3-ciclopentilpropionil)]pirrolidin-3-il}indol-1-il]-N,N-dimetilacetamida
- [3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]}pirrolidin-1-il]-metanona
- 45 • [1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-il]-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]}pirrolidin-1-il]-metanona
- na
- [3-(1-alil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-*p*-tolil-metanona
- 50 • {3-[1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]}pirrolidin-1-il]-piridin-2-il-metanona
- (3,4-diclorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]}pirrolidin-1-il]-metanona
- 55 • 1-butil-3-[1-(2,5-dimetoxibencenosulfonil)]pirrolidin-3-il]-1*H*-indol
- 1-[3-(1-alil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-butanon-1-ona
- 4-{3-[1-(2-metoxiacetil)]pirrolidin-3-il}indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- 60 • (2,4-difluorofenil)-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-metanona
- (2,3-dimetilfenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]}pirrolidin-1-il]-metanona
- [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-(4-metil-3-nitrofenil)-metanona
- 65 • (4-bromo-3-metilfenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]}pirrolidin-1-il]-metanona
- 1-[3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)]pirrolidin-1-il]-2-(4-clorofenoxi)-etanona

ES 2 279 421 T3

- 2-(4-clorofenil)-1-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-etanona
- (4-clorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 5 • [3-(1-bencil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(5-metilisoxazol-3-il)-metanona
- 1-[3-(1-bencil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-(4-clorofenoxi)-etanona
- 10 • [3-(1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-trifluorometilfenil)-metanona
- (3-metoxifenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 1-[3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-(2-clorofenil)-propenona
- 15 • 1-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-fenil-butan-1-ona
- (2-cloro-6-fluor-3-metilfenil)-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 20 • 2-{3-[1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- 2-{3-[1-(2-fluorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- (3-difluorometilsulfanilfenil)-[3-(1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 25 • benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- *o*-tolil-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- N,N-dimetil-2-{3-[1-(2-trifluorometilbencenosulfoni)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
- 30 • 1-[3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-fenoxi-propan-1-ona
- (6-cloro-2-fluor-3-metilfenil)-[3-(1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 35 • [3-(1-alil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanona
- [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-propilfenil)-metanona
- 40 • 2-{3-[1-(4-clorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- 1-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3-fenil-propan-1-ona
- {3-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-(1-fenil-5-propil-1*H*-pirazol-4-il)-metanona
- 45 • 3-{3-[1-(5-terc-butil-2-metilfuran-3-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzoniitrilo
- 3-[1-(2,4-difluorobencenosulfoni)pirrolidin-3-il]-1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol
- 50 • 2-{3-[1-(2,6-difluorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- 1-[3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-1-butanona
- 4-{3-[1-(2-propilpentanoil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzoniitrilo
- 55 • 2-(4-clorofenoxi)-1-[3-(1-prop-2-inil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-etanona
- [3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-piridin-3-il-metanona
- 60 • 3-{3-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzoniitrilo
- [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-metanona
- (3-clorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 65 • 2-{3-[1-(4-bromobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- 3-fenil-1-[3-(1-prop-2-inil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-propenona

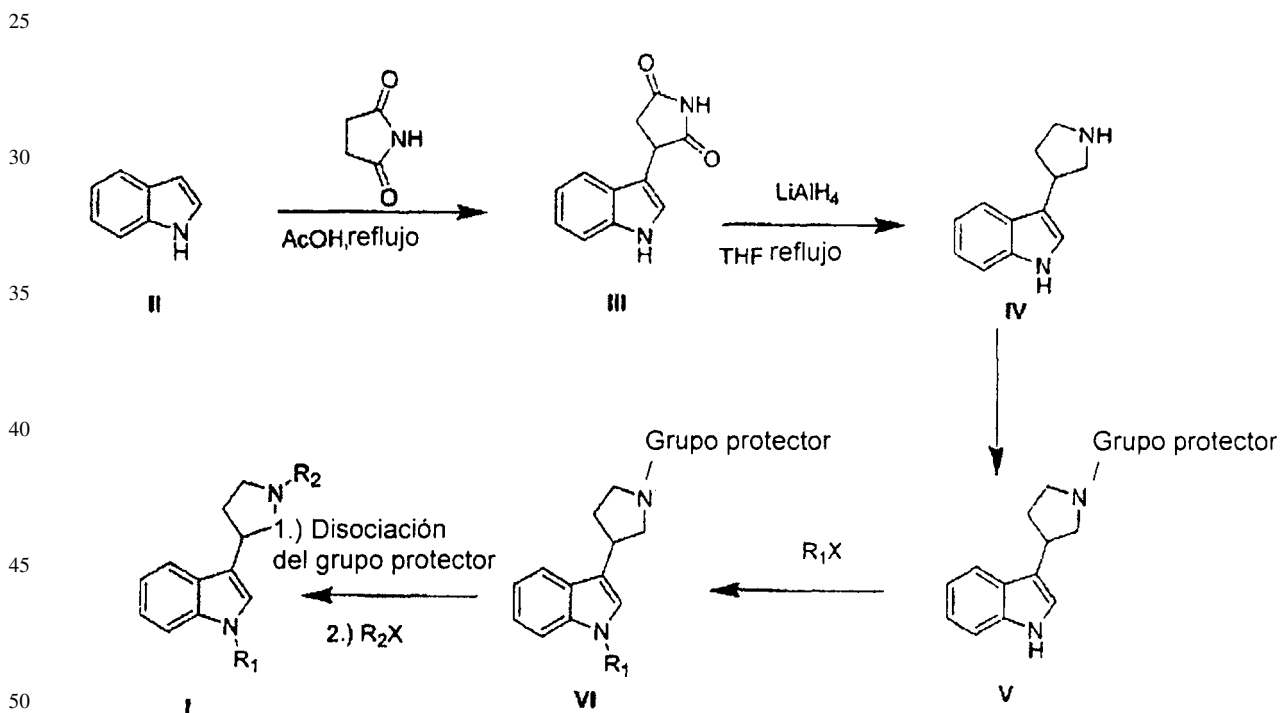
ES 2 279 421 T3

- 3-{3-[1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 3-{3-[1-(2-fenilciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 5 • 3-{3-[1-(3-clorotiofen-2-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 1-prop-2-inil-3-[1-(2-trifluorometilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-indol
- 1-(2-fluorobencil)-3-[1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-indol
- 10 • [3-(1-bencil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(6-cloro-2*H*-cromen-3-il)-metanona
- [3-(1-bencil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(3,4-difluorofenil)-metanona

15 en forma de racematos, estereoisómeros puros, enantiómeros y diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos, en particular de hidratos; y que en caso dado contienen aditivos y/o materiales auxiliares y/o dado el caso otros principios activos.

20 Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de un derivado de 3-pirrolidinindol según la invención.

Los derivados de 3-pirrolidinindol de fórmula general I se preparan de acuerdo con el siguiente esquema:



55 En este proceso se somete a reacción el indol (II) con maleimida de forma conocida en sí añadiendo ácido acético y, a continuación, se somete a reacción con LiAlH₄ para obtener el 3-pirrolidin-3-ilindol (III). Después de proteger nitrógeno de la pirrolidina con un grupo protector conocido, preferentemente con el grupo protector Boc, el nitrógeno indólico se alquila por adición de un medio alquilante, preferentemente un haluro de alquilo o de bencilo, por ejemplo bromuro de 3-fluorobencilo. Después de disociar el grupo protector, el nitrógeno de la pirrolidina se somete a reacción con una 2-cloroacetamida o una 2-bromoacetamida, por ejemplo con 2-cloro-N-(4-trifluorometilfenil)acetamida, un cloruro de ácido, por ejemplo cloruro de 2-clorobenzoilo, un isocianato, por ejemplo 1,2-dicloro-4-isocianatometilbenceno, o un isotiocianato, por ejemplo 1-isotiocianato-3-trifluorometilbenceno. Cuando R¹ es H, el compuesto IV se hace reaccionar directamente con una 2-cloroacetamida o con una 2-bromoacetamida, por ejemplo con 2-cloro-N-(4-trifluorometilfenil)acetamida, un cloruro de ácido, por ejemplo cloruro de 2-clorobenzoilo, un isocianato, por ejemplo 1,2-dicloro-4-isocianatometilbenceno, o con un isotiocianato, por ejemplo 1-isotiocianato-3-trifluorometilbenceno, para obtener los compuestos de fórmula general I.

65

Ejemplos

Ejemplo 1

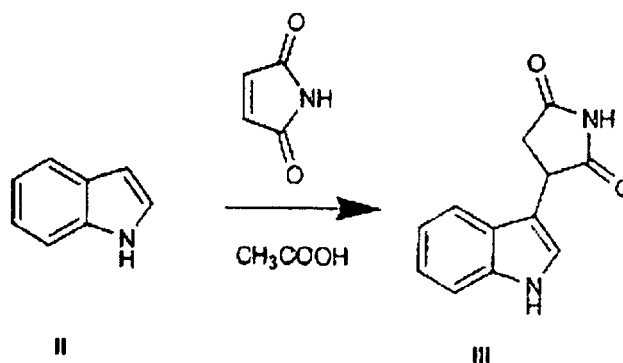
5 Síntesis de (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(3-fluorobencil)-1H-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona (compuesto 20)

1ª Etapa

10

15

20



25

30

A una mezcla de 29,5 g (252 mmol) del indol (II) y 24,4 g (251 mmol) de maleimida se añadieron 220 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 días. Después de retirar el disolvente, se añadieron 500 ml de acetato de etilo y la mezcla se extrajo 2 veces con 250 ml de una disolución acuosa de NaHCO_3 cada vez. La fase acuosa se extrajo con 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 . El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:1 seguido de diclorometano (DCM) seguido de $\text{Et}_3\text{N}/\text{DCM}/\text{MeOH}$ 1:89:10). Se obtuvieron 25,7 g (48%) del compuesto III.

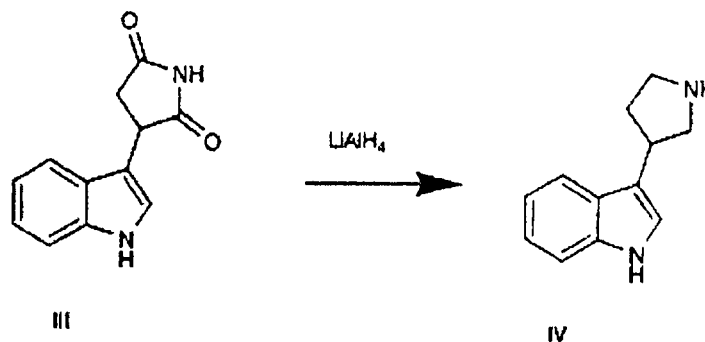
35

2ª Etapa

40

45

50



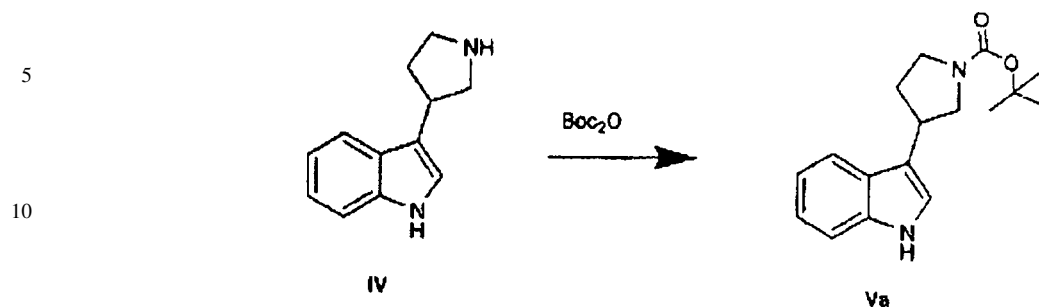
55

60

15,7 g (414 mmol) de LiAlH_4 se disolvieron en 100 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro. Después se añadió gota a gota, a lo largo de 30 minutos, una solución de 17,7 g (82,6 mmol) del compuesto III en 250 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después se añadieron cuidadosamente 30 ml de acetato de etilo bajo enfriamiento con hielo. Una hora después se añadieron con cuidado 15 ml de agua y, tras agitar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron 15 ml de una disolución acuosa de NaOH 2 N. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se combinó con otros 50 ml de agua. Dos horas después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó con THF. Se obtuvieron 16,3 g del compuesto IV, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

65

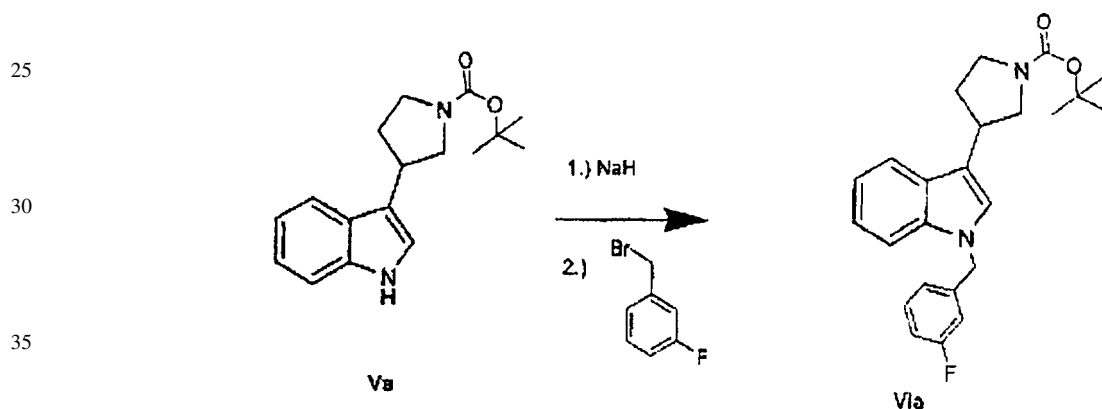
3ª Etapa



15 A una solución de 16,3 g del compuesto IV en 500 ml de DCM se añadió gota a gota, en un plazo de 15 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de 0°C, una solución de 19,1 g (87,5 mmol) de Boc₂O en 100 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y luego durante la noche a temperatura ambiente. Después de purificación por cromatografía en columna (1. gel de sílice, Et₂O, 2. gel de sílice acetato de etilo/heptano 1:2) se obtuvieron 4,1 g (17%) del compuesto Va.

20

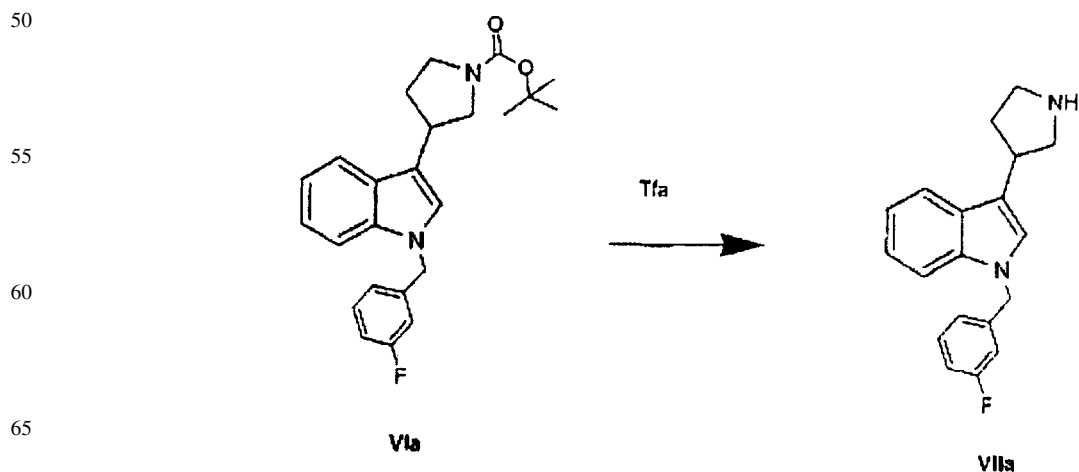
4ª Etapa



40 126 mg (3,15 mmol) de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) se suspendieron en 6 ml de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió a 0°C y se añadieron 750 mg del compuesto Va (2,62 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 0°C y a continuación durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de nuevo a 0°C, se añadieron 595 mg (3,15 mmol) de bromuro de 3-fluorobencilo y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0°C y luego durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y una disolución acuosa saturada de NaCl y la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad. El producto (1,08 g) se utilizó directamente sin purificación adicional.

45

5ª Etapa



Compuestos

| Comp. | R ¹ | R ² | Nombre |
|-------|------------------------|------------------------------------|---|
| 1 | 4-trifluorometilbencil | 4-propilbenzoil | (4-propilfenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 2 | 3-metilbutil | 3,4-dimetoxibenzoil | (3,4-dimetoxifenil)-{3-[1-(3-metilbutil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 3 | butil | 2-metil-6-trifluorometilnicotinoil | [3-(1-butil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanona |
| 4 | 3-metoxibencil | 3-fenilacriloil | 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3-fenil-propenona |
| 5 | 4-trifluorometilbencil | 2,3-difluorobenzoil | (2,3-difluorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 6 | 3-metilbutil | 4-trifluorometilbenzoil | (4-terc-butilfenil)-{3-[1-(3-metilbutil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 7 | 4-bromobencil | 4-propilbenzoil | {3-[1-(4-bromobencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-(4-propilfenil)-metanona |
| 8 | 3-metoxibencil | 2-etoxibenzoil | (2-etoxifenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 9 | etil | 4-trifluorometil-3-fluorobenzoil | [3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-metanona |
| 10 | etil | 2,3-dimetilbenzoil | (2,3-dimetilfenil)-[3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona |

ES 2 279 421 T3

| Comp. | R ¹ | R ² | Nombre |
|-------|---------------------------------|--|--|
| 11 | 3-metoxibencil | 2-fenoxipropionil | 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-2-fenoxipropan-1-ona |
| 12 | etil | (3-clorofenoxi)acetil | 2-(3-clorofenoxi)-1-[3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-etanona |
| 13 | 4-cianobencil | 2-fenoxipropionil | 4-{3-[1-(2-fenoxipropionil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo |
| 14 | 2- <i>N,N</i> -dimetilacetamida | 2,4,6-trimetilbencilsulfonil | <i>N,N</i> -dimetil-2-{3-[1-(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida |
| 15 | etil | 3,4-diclorobenzoil | (3,4-diclorofenil)-[3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona |
| 16 | 2- <i>N,N</i> -dimetilacetamida | <i>N</i> -(3-trifluorometilfenil)-tiocarbamoil | <i>N,N</i> -dimetil-2-{3-[1-(3-trifluorometilfeniltiocarbamoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida |
| 17 | 2- <i>N,N</i> -dimetilacetamida | 3,4-diclorobencilamida | 3,4-diclorobencilamida de ácido 3-(1-dimetilcarbamoilmetil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-carboxílico |
| 18 | H | 4-(trifluorometilsulfanil)benzoil | [3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-trifluorometilsulfanilfenil)-metanona |
| 19 | 2- <i>N,N</i> -dimetilacetamida | 2,5-dimetoxifenilacetil | 2-(3-{1-[2-(2,5-dimetoxifenil)acetil]pirrolidin-3-il}indol-1-il)- <i>N,N</i> -dimetilacetamida |
| 20 | 3-fluorobencil | 2-cloro-4-nitrobenzoil | (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(3-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 21 | 2- <i>N,N</i> -dimetilacetamida | piridin-2-carbonil | <i>N,N</i> -dimetil-2-{3-[1-(piridin-2-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida |
| 22 | H | ciclobutilcarbonil | ciclobutil-[3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona |
| 23 | 2- <i>N,N</i> -dietilacetamida | pentanoil | <i>N,N</i> -dietil-2-[3-(1-pentanoilpirrolidin-3-il)indol-1-il]acetamida |
| 24 | H | 4-nitrobencilsulfonil | 3-[1-(4-nitrobencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol |
| 25 | 2- <i>N,N</i> -dietilacetamida | ciclopentilcarbonil | 2-[3-(1-ciclopentanocarbonilpirrolidin-3-il)indol-1-il]- <i>N,N</i> -dietilacetamida |

ES 2 279 421 T3

| Comp. | R ¹ | R ² | Nombre |
|-------|---------------------------------|--|---|
| 26 | metil | 3-fenilacriloil | 1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-fenil-propenona |
| 27 | H | 2-clorobenzoil | (2-clorofenil)-[3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona |
| 28 | etil | 3-piridilcarbonil | [3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]piridin-3-il-metanona |
| 29 | 2- <i>N,N</i> -dimetilacetamida | 3-fenil-2-(tolil-4-sulfonilamino)-propionil | <i>N,N</i> -dimetil-2-(3-{1-[3-fenil-2-(toluen-4-sulfonilamino)propionil]pirrolidin-3-il}indol-1-il)acetamida |
| 30 | 2- <i>N,N</i> -dimetilacetamida | bencilsulfonil | <i>N,N</i> -dimetil-2-[3-(1-fenilmetanosulfonilpirrolidin-3-il)indol-1-il]acetamida |
| 31 | 4-cianobencil | 2-cloro-6-fluor-3-metilbenzoil | 4-{3-[1-(2-cloro-6-fluor-3-metilbenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo |
| 32 | etil | 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil | [3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-[3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona |
| 33 | 2-cianobencil | 5- <i>terc</i> -butil-2-metilfurano-3-carbonil | 2-{3-[1-(5- <i>terc</i> -butil-2-metilfuran-3-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo |
| 34 | 4-cianobencil | benzo[1,2,5]oxadiazol-5-carbonil | 4-{3-[1-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo |
| 35 | etil | 3-fenilpropionil | 1-[3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona |
| 36 | 3-metoxibencil | 3-fenilpropionil | 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3-fenilpropan-1-ona |
| 37 | metil | 2-metilsulfanilnicotinoil | [3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-metilsulfanilpiridin-3-il)-metanona |
| 38 | etil | 2-cloro-5-trifluorometilbenzoil | (2-cloro-5-trifluorometilfenil)-[3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona |
| 39 | 4-trifluorometilbencil | 2-cloro-4-nitrobenzoil | (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 40 | metil | 2-cloronicotinoil | (2-cloropiridin-3-il)-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona |

ES 2 279 421 T3

| Comp. | R ¹ | R ² | Nombre |
|-------|---------------------------------|--|--|
| 41 | 3-metoxibencil | metoxiacetil | 2-metoxi-1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-etanona |
| 42 | 3-fluorobencil | 4-trifluorometil-2-metilnicotinoil | {3-[1-(3-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanona |
| 43 | 3-metoxibencil | 4-metilbenzoil | {3-[1-(3-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}- <i>p</i> -tolil-metanona |
| 44 | 3-propinil | 2-metilsulfanilnicotinoil | (2-metilsulfanilpiridin-3-il)-[3-(1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona |
| 45 | metil | 4-fenilbenzoil | bifenil-4-il-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona |
| 46 | 3-metoxibencil | (4-clorofenil)acetil | 2-(4-clorofenil)-1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-etanona |
| 47 | metil | 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoil | [3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-pentafluorofenil-metanona |
| 48 | etil | 4-trifluorometilbenzoil | [3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-trifluorometilfenil)-metanona |
| 49 | 1-(2-butinil) | <i>N</i> -(2,5-dimetil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetamidil | 2-[3-(1-but-2-inil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]- <i>N</i> -(2,5-dimetil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetamida |
| 50 | 3,5-dimetilbencil | <i>N</i> -(3-ciano-4-metiltiofen-2-il)acetamidil | <i>N</i> -(3-ciano-4-metiltiofen-2-il)-2-[3-[1-(3,5-dimetilbencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il]acetamida |
| 51 | 2- <i>N,N</i> -dietilacetamida | <i>N</i> -(4-trifluorometilfenil)acetamidil | <i>N,N</i> -dietil-2-[3-{1-[(4-trifluorometilfenilcarbamoil)metil]pirrolidin-3-il}indol-1-il]acetamida |
| 52 | etil | <i>N</i> -(3-ciano-4-metiltiofen-2-il)acetamidil | <i>N</i> -(3-ciano-4-metiltiofen-2-il)-2-[3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]acetamida |
| 53 | 3,4-difluorobencil | <i>N</i> -(4-fenil-5-trifluorometiltiofen-3-il)acetamidil | 2-[3-[1-(3,4-difluorobencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il]- <i>N</i> -(4-fenil-5-trifluorometiltiofen-3-il)acetamida |
| 54 | 2- <i>N,N</i> -dimetilacetamida | 4-propilbencilsulfonil | <i>N,N</i> -dimetil-2-[3-[1-(4-propilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il]acetamida |
| 55 | 3-metoxibencil | 2-cloro-4-nitrobenzoil | (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |

ES 2 279 421 T3

| Comp. | R ¹ | R ² | Nombre |
|-------|---------------------------------|--|--|
| 56 | 3-cianobencil | 4-clorobencilsulfonil | 3-{3-[1-(4-clorobencenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil} benzonitrilo |
| 57 | 3-metoxibencil | 3,3-dimetilbutiril | 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona |
| 58 | metil | (4-clorofenil)acetil | 2-(4-clorofenil)-1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-etanona |
| 59 | 3-metoxibencil | 2,6-difluoro-3-metilbenzoil | (2,6-difluoro-3-metilfenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 60 | etil | 2-metilbenzoil | [3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]- <i>o</i> -tolil-metanona |
| 61 | etil | 4-fluorobenzoil | [3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-fluorofenil)-metanona |
| 62 | <i>n</i> -butil | 6-cloro-2 <i>H</i> -cromen-3-carbonil | [3-(1-butil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(6-cloro-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-metanona |
| 63 | naftilmetil | 2-cloro-6-fluorobenzoil | (2-cloro-6-fluorofenil)-[3-(1-naftalen-2-ilmetil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona |
| 64 | 2- <i>N,N</i> -dimetilacetamida | 3-ciclopentilpropionil | 2-{3-[1-(3-ciclopentilpropionil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}- <i>N,N</i> -dimetilacetamida |
| 65 | 3-metoxibencil | 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonil | [3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-{3-[1-(3-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 66 | 3-fluorobencil | 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonil | [1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]-{3-[1-(3-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 67 | 2-propenil | 4-metilbenzoil | [3-(1- <i>alil</i> -1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]- <i>p</i> -tolil-metanona |
| 68 | 4-fluorobencil | piridin-2-carbonil | {3-[1-(4-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-piridin-2-il-metanona |
| 69 | 4-trifluorometilbencil | 3,4-diclorobenzoil | (3,4-diclorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 70 | <i>n</i> -butil | 2,5-dimetoxibenzoil | 1-butil-3-[1-(2,5-dimetoxibencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol |

ES 2 279 421 T3

| Comp. | R ¹ | R ² | Nombre |
|-------|------------------------|--------------------------------|--|
| 71 | 2-propenil | 3,3-dimetilbutiril | 1-[3-(1-alil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetilbutanon-1-ona |
| 72 | 4-cianobencil | metoxiacetil | 4-{3-[1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo |
| 73 | etil | 2,4-difluorobenzoil | (2,4-difluorofenil)-[3-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona |
| 74 | 4-trifluorometilbencil | 2,3-dimetilbenzoil | (2,3-dimetilfenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 75 | n-butil | 3-nitro-4-metilbenzoil | [3-(1-butil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-metil-3-nitrofenil)-metanona |
| 76 | 3-metoxibencil | 4-bromo-3-metilbenzoil | (4-bromo-3-metilfenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 77 | n-butil | (4-clorofenoxi)acetil | 1-[3-(1-butil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-(4-clorofenoxi)-etanona |
| 78 | 3-fluorobencil | (4-clorofenil)acetilo | 2-(4-clorofenil)-1-{3-[1-(3-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-etanona |
| 79 | 4-trifluorometilbencil | 4-clorobenzoil | (4-clorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 80 | bencil | 5-metilisoxazol-3-carbonil | [3-(1-bencil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(5-metilisoxazol-3-il)-metanona |
| 81 | bencil | (4-clorofenoxi)acetil | 1-[3-(1-bencil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-(4-clorofenoxi)-etanona |
| 82 | metilnaftil | 4-trifluorometilbenzoil | [3-(1-naftalen-2-ilmetil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-trifluorometilfenil)-metanona |
| 83 | 4-trifluorometilbencil | 3-metoxibenzoil | (3-metoxifenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 84 | n-butil | 3-(2-clorofenil)acriloil | 1-[3-(1-butil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-(2-clorofenil)-propenona |
| 85 | metil | 2-fenilbutiril | 1-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-fenilbutan-1-ona |
| 86 | metil | 2-cloro-6-fluor-3-metilbenzoil | (2-cloro-6-fluor-3-metilfenil)-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona |

ES 2 279 421 T3

| Comp. | R ¹ | R ² | Nombre |
|-------|-------------------------------------|---|---|
| 87 | 2- <i>N,N</i> - dimetilacetamida | 3-metoxibenzoil | 2-{3-[1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}- <i>N,N</i> -dimetilacetamida |
| 88 | 2- <i>N,N</i> - dimetilacetamida | 2-fluorobenzoil | 2-{3-[1-(2-fluorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}- <i>N,N</i> -dimetilacetamida |
| 89 | metilnaftil | 3- difluorometilsulfanil- benzoil | (3-difluorometilsulfanilfenil)-{3-(1-naftalen-2-ilmetil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il}-metanona |
| 90 | 3-fluorobencil | benzo[1,2,5] oxadiazol-5-carbonil | benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-{3-[1-(3-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 91 | 4- trifluorometilbencil | 2-metilbenzoil | <i>o</i> -tolil-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 92 | 2- <i>N,N</i> - dimetilacetamida | 2-trifluorometilbencil sulfonil | <i>N,N</i> -dimetil-2-{3-[1-(2-trifluorometilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida |
| 93 | <i>n</i> -butil | 2-fenoxipropionil | 1-[3-(1-butil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-fenoxipropan-1-ona |
| 94 | metilnaftil | 2-cloro-6-fluor-3- metilbenzoil | (6-cloro-2-fluor-3-metilfenil)-{3-(1-naftalen-2-ilmetil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il}-metanona |
| 95 | 2-propenil | 4-trifluorometil-2- metilnicotinoil | {3-(1-alil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il}-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanona |
| 96 | <i>n</i> -butil | 4-propilbenzoil | {3-(1-butil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il}-(4-propilfenil)-metanona |
| 97 | 2- <i>N,N</i> - dimetilacetamida | 4-clorobenzoil | 2-{3-[1-(4-clorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}- <i>N,N</i> -dimetilacetamida |
| 98 | 3-fluorobencil | 3-fenilpropionil | 1-{3-[1-(3-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3-fenilpropan-1-ona |
| 99 | 2-fluorobencil | 1-fenil-5-propil-1 <i>H</i> - pirazol-4-carbonil | {3-[1-(2-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-(1-fenil-5-propil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-metanona |
| 100 | 3-cianobencil | 5- <i>terc</i> -butil-2- metilfuran-3-carbonil | 3-{3-[1-(5- <i>terc</i> -butil-2-metilfuran-3-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo |
| 101 | 2-fluorobencil | 2,4-difluorosulfanil | 3-[1-(2,4-difluorobencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1-(2-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indol |
| 102 | 2- <i>N,N</i> - dimetilacetamida | 2,6- difluorobencilsulfanil | 2-{3-[1-(2,6-difluorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}- <i>N,N</i> -dimetilacetamida |

ES 2 279 421 T3

| Comp. | R ¹ | R ² | Nombre |
|-------|---------------------------------|---------------------------------------|---|
| 103 | n-butil | butiril | 1-[3-(1-butil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]butan-1-ona |
| 104 | 4-cianobencil | 2-propilpentanoil | 4-{3-[1-(2-propilpentanoil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo |
| 105 | 2-propinil | (4-clorofenoxi)acetil | 2-(4-clorofenoxi)-1-[3-(1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-etanona |
| 106 | metil | nicotinoil | [3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-piridin-3-il-metanona |
| 107 | 3-cianobencil | benzo[1,3]dioxol-5-carbonil | 3-{3-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo |
| 108 | n-butil | 2-cloro-5-trifluorometilbenzoil | [3-(1-butil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-metanona |
| 109 | 4-trifluorometilbencil | 3-clorobenzoil | (3-clorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona |
| 110 | 2- <i>N,N</i> -dimetilacetamida | 4-bromobenzoil | 2-{3-[1-(4-bromobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}- <i>N,N</i> -dimetilacetamida |
| 111 | 2-propinil | 3-fenilacriloil | 3-fenil-1-[3-(1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-propenona |
| 112 | 3-cianobencil | 3-cloro-2-fluorobenzoil | 3-{3-[1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo |
| 113 | 3-cianobencil | 2-fenilciclopropano carbonil | 3-{3-[1-(2-fenilciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo |
| 114 | 3-cianobencil | 3-clorotiofen-2-carbonil | 3-{3-[1-(3-clorotiofen-2-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo |
| 115 | 2-propinil | 2-trifluorometilbencilsulfanil | 1-prop-2-inil-3-[1-(2-trifluorometilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol |
| 116 | 2-fluorobencil | 3-trifluorometilbencil sulfanil | 1-(2-fluorobencil)-3-[1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol |
| 117 | bencil | 6-cloro-2 <i>H</i> -cromen-3-carbonil | [3-(1-bencil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(6-cloro-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-metanona |

ES 2 279 421 T3

| Comp. | R ¹ | R ² | Nombre |
|-------|----------------|---------------------|---|
| 118 | bencil | 3,4-difluorobenzoil | [3-(1-bencil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(3,4-difluorofenil)-metanona |

5

Ejemplo 2

10

Ensayos biológicos

a) *Análisis de inhibición de reabsorción de serotonina (inhibición de reabsorción de 5HT)*

15

Para poder realizar estos estudios *in vitro* se aíslan sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata. En cada caso se utiliza la llamada fracción "P₂", que se prepara de acuerdo con las instrucciones de Gray y Whittaker (E.G. Gray y V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Para la reabsorción de 5HT, estas partículas vesiculares se aíslan del hipotálamo de cerebros de ratas macho.

20

En la literatura se puede obtener una descripción detallada del método (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 1029-1036).

b) *Análisis de inhibición de reabsorción de noradrenalina (inhibición de reabsorción de NA)*

25

Para poder realizar estos estudios *in vitro* se aíslan sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata. En cada caso se utiliza la llamada fracción "P₂", que se prepara de acuerdo con las instrucciones de Gray y Whittaker (E.G. Gray y V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Para la reabsorción de NA, estas partículas vesiculares se aíslan del hipotálamo de cerebros de ratas macho.

30

En la literatura se puede obtener una descripción detallada del método (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 1029-1036).

35

c) *Análisis de unión en el canal de sodio*

Sitio de unión 2 (unión de BTX)

40

El sitio de unión 2 del canal de sodio es el denominado sitio de unión de batracotoxina (BTX). Como ligando se utilizó α -benzoato de [³H]-batracotoxinina A20 (10 nM en la carga). Estas partículas del canal de iones (sinaptosomas) se enriquecieron a partir de corteza cerebral de rata según Gray y Whittaker (E.G. Gray y V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Como unión no específica se define la radiactividad medida en presencia de veratridina (0,3 mM en la carga). Incubación a 25°C durante 120 minutos. Las condiciones de ensayo se establecieron de acuerdo con la publicación de Pauwels, Leysen y Laduron (P.J. Pauwels, J.E. Leysen y P.M. Laduron (1986), *Eur. J. Pharmacol.* 124, 291-298).

45

El valor K_D para este sitio de unión es de aproximadamente 24,63 ± 1,56 nM (N = 3, es decir, valores medios ± SEM de 3 series de ensayos independientes realizados en ensayos triples paralelos).

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 279 421 T3

a) *Inhibición de la reabsorción de serotonina*

| Compuesto | Reabsorción de 5HT % de inhibición [10 µM] |
|-----------|---|
| 17 | 43 |
| 18 | 49 |
| 19 | 86 |
| 20 | 89 |
| 21 | 84 |
| 22 | 58 |
| 23 | 49 |
| 24 | 53 |
| 25 | 80 |
| 26 | 62 |
| 27 | 70 |
| 28 | 41 |
| 29 | 63 |
| 30 | 47 |
| 31 | 62 |
| 33 | 87 |
| 34 | 57 |
| 35 | 68 |
| 36 | 42 |
| 37 | 64 |
| 39 | 43 |
| 40 | 66 |
| 41 | 44 |
| 42 | 82 |
| 43 | 48 |
| 44 | 60 |
| 45 | 80 |
| 46 | 46 |
| 47 | 46 |
| 48 | 43 |
| 49 | 68 |
| 50 | 83 |
| 52 | 79 |
| 53 | 55 |

ES 2 279 421 T3

b) *Inhibición de la reabsorción de noradrenalina*

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

| Compuesto | Reabsorción de NA % de inhibición [10 µM] |
|------------------|--|
| 16 | 50 |
| 18 | 49 |
| 20 | 43 |
| 24 | 59 |
| 26 | 44 |
| 28 | 52 |
| 31 | 41 |
| 32 | 44 |
| 34 | 49 |
| 35 | 48 |
| 37 | 43 |
| 38 | 49 |
| 39 | 41 |
| 40 | 43 |
| 41 | 43 |
| 42 | 58 |
| 44 | 49 |
| 45 | 43 |
| 46 | 20 |
| 48 | 40 |
| 49 | 100 |
| 51 | 57 |
| 52 | 54 |

ES 2 279 421 T3

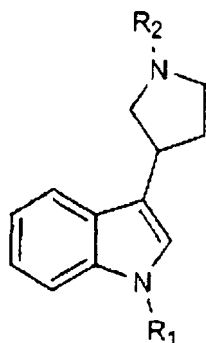
c) Unión en el sitio de unión 2 del canal de sodio

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

| Compuesto | Unión de BTX % de inhibición [10 µM] |
|-----------|---|
| 1 | 95 |
| 2 | 93 |
| 3 | 93 |
| 4 | 92 |
| 5 | 92 |
| 6 | 91 |
| 7 | 89 |
| 8 | 88 |
| 9 | 84 |
| 10 | 83 |
| 11 | 83 |
| 12 | 83 |
| 13 | 82 |
| 14 | 80 |
| 15 | 80 |
| 20 | 91 |
| 26 | 93 |
| 31 | 92 |
| 33 | 89 |
| 34 | 91 |
| 35 | 84 |
| 36 | 96 |
| 38 | 89 |
| 39 | 90 |
| 42 | 96 |
| 43 | 92 |
| 45 | 82 |
| 46 | 88 |

REIVINDICACIONES

1. Derivados de 3-pirrolinindol sustituidos de fórmula general I



I

donde

el grupo R^1 representa H; alquilo(C_{1-8}) en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; $CH_2CONR^3R^4$;

el grupo R^2 representa COR^5 ; SO_2R^6 ; $CSNHR^7$; $CONHR^8$;

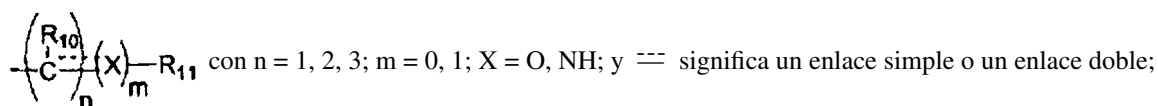
los grupos R^3 y R^4 representan, independientemente entre sí, alquilo(C_{1-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

o

los grupos R^3 y R^4 significan conjuntamente $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$;

el grupo R^5 representa alquilo(C_{1-8}) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; cicloalquilo o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o



el grupo R^6 representa arilo, en cada caso sustituido o no sustituido; heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; alquilo(C_{1-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}) sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

el grupo R^7 representa arilo, en cada caso sustituido o no sustituido; heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; alquilo(C_{1-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}) sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

el grupo R^8 representa alquilo(C_{1-8}) ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; cicloalquilo(C_{3-8}) sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; fenilo sustituido con trifluorometilo o nitro, pirrolilo, indolilo, furilo, benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, cromenilo, oxadiazolilo, isoxazoilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazínilo, fenotiazínilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R^{10} representa H, alquilo(C_{1-8}), ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido o no sustituido;

ES 2 279 421 T3

R^{11} representa H, alquilo(C_{1-8}), ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

5 pudiendo el alquilo, alcanilo, alqueno y alquino estar sustituidos con F, Cl, Br, I, -CN, -N≡C, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-heterociclilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquilheteroarilo)₂, N(heterociclilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-heterociclilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-heterociclilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C_{1-6}), C(=S)alquilo(C_{1-6}),
10 C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)alquil(C_{1-6})arilo, C(=S)alquil(C_{1-6})arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-heterociclilo, C(=S)-heterociclilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-heterociclilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquilheteroarilo)₂, C(=O)N(heterociclilo)₂, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H, PO(O-alquilo(C_{1-6}))₂, Si(alquilo(C_{1-6}))₃, Si(cicloalquilo(C_{3-8}))₃, Si(CH₂-cicloalquilo(C_{3-8}))₃, Si(fenilo)₃, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo,

15 y pudiendo el arilo, heterociclilo, heteroarilo y cicloalquilo estar sustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-heterociclilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquilheteroarilo)₂, N(heterociclilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-heterociclilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-heterociclilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C_{1-6}), C(=S)alquilo(C_{1-6}), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)-alquil(C_{1-6})arilo, C(=S)alquil(C_{1-6})arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-heterociclilo, C(=S)-heterociclilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-heterociclilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquilheteroarilo)₂, C(=O)N(heterociclilo)₂, S(O)-alquilo, S(O)-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y/o heterociclilo;

con la condición de que cuando R² sea ciclohexilo, el anillo ciclohexilo no puede estar sustituido en la posición 4 con NR^xR^y y R^z;

30 representando R^x y R^y, independientemente entre sí, H; alquilo(C_{1-8}) o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo (C_{3-8}) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

35 o los grupos R^x y R^y forman juntos un anillo y significan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NRⁿCH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆, siendo Rⁿ igual a H, alquilo(C_{1-8}) o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

y

45 R^z representa alquilo(C_{1-8}) o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unidos a través de un grupo alquilo(C_{1-4}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

50 en forma de racematos; enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; las bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.

2. Derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque el grupo R² representa COR⁵, SO₂R⁶ o CSNHR⁷.

55 3. Derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque el grupo R² representa CONHR⁸.

60 4. Derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos según las reivindicaciones 1-3, **caracterizados** porque el grupo R¹ representa H, alquilo(C_{1-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; bencilo o metilnaftilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, en particular bencilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con CF₃, Br, F, CN, OCH₃ o CH₃; CH₂CONR³R⁴.

65 5. Derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos según las reivindicaciones 1, 2 ó 4, **caracterizados** porque el grupo R² representa COR⁵ y R⁵ significa 4-propilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-metil-4-trifluorometilfenil-3-piridina, etenilfenilo, 2,3-difluorfenilo, 4-terc-butilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-fluor-4-trifluorometilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, fenoxietilo, fenoximetilo, 3,4-diclorofenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2-cloro-4-nitrofenilo, 2-clorofeni-

ES 2 279 421 T3

- lo, 4-metil-N-fenetilbencilsulfonamida, 2-cloro-5-fluor-3-metilfenilo, 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol, 5-terc-butil-2-metilfurano, benzo[1,2,5]oxadiazol, fenilpropilo, 2-metilsulfanil-3-piridina, 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, metoximetilo, 4-metilfenilo, bifenilo, 4-clorobencilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,6-difluor-3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 6-clorocromeno, 2-cloro-6-fluorofenilo, etilciclopentilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometilpirazol, 2,4-diclorofenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3-nitro-4-metilfenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, (4-clorofenoxi)metilo, 4-clorofenilo, 5-metilisoxazol, 3-metoxifenilo, 2-clorofeniletlenilo, 2-cloro-4-fluor-3-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-difluorometilsulfanilfenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, ciclopropilfenilo, 1-fenil-5-propilpirazol, 2,6-difluorofenilo, benzo[1,3]dioxol, 4-bromofenilo, 3-clorotiofenilo, 2-, 3- o 4-piridina, fenilo o 3,4-difluorofenilo.
6. Derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos según las reivindicaciones 1, 2 ó 4, **caracterizados** porque el grupo R² representa SO₂R⁶ y R⁶ significa 2,4,6-dimetilfenilo, 4-nitrofenilo, bencilo, 4-propilfenilo, 4-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,4-difluorofenilo o 3-trifluorometilfenilo.
7. Derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos según las reivindicaciones 1, 2 ó 4, **caracterizados** porque el grupo R² representa CSNHR⁷ y el grupo R⁷ significa 3-trifluorometilfenilo.
8. Derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos según las reivindicaciones 1, 3 ó 4, **caracterizados** porque el grupo R² representa CONHR⁸ y el grupo R⁸ significa 3,4-diclorobencilo.
9. Derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos según las reivindicaciones 1-8 seleccionados de entre el siguiente grupo:
- (4-propilfenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
 - (3,4-dimetoxifenil)-{3-[1-(3-metilbutil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
 - [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanona
 - 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3-fenil-propenona
 - (2,3-difluorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
 - (4-terc-butilfenil)-{3-[1-(3-metilbutil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
 - {3-[1-(4-bromobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-(4-propilfenil)-metanona
 - (2-etoxifenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
 - [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(3-fluor-4-trifluorometilfenil)-metanona
 - (2,3-dimetilfenil)-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
 - 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-2-fenoxi-propan-1-ona
 - 2-(3-clorofenoxi)-1-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-etanona
 - 4-{3-[1-(2-fenoxipropionil)pirrolidin-3-il]-indol-1-ilmetil}benzonitrilo
 - N,N-dimetil-2-{3-[1-(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
 - (3,4-diclorofenil)-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
 - N,N-dimetil-2-{3-[1-(3-trifluorometil-feniltiocarbamoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
 - 3,4-diclorobencilamida de ácido 3-(1-dimetilcarbamoilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-carboxílico
 - [3-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-trifluorometilsulfanilfenil)-metanona
 - 2-(3-{1-[2-(2,5-dimetoxifenil)acetil]pirrolidin-3-il}indol-1-il)-N,N-dimetilacetamida
 - (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
 - N,N-dimetil-2-{3-[1-(piridin-2-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
 - ciclobutil-[3-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
 - N,N-dietil-2-[3-(1-pentanoilpirrolidin-3-il)indol-1-il]acetamida

ES 2 279 421 T3

- 3-[1-(4-nitrobenzenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-indol
- 2-[3-(1-ciclopentanocarbonilpirrolidin-3-il)indol-1-il]-N,N-dietilacetamida
- 5 • 1-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-fenil-propenona
- (2-clorofenil)-[3-(1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 10 • [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-piridin-3-il-metanona
- N,N-dimetil-2-{3-[1-[3-fenil-2-(toluen-4-sulfonilamino)propionil] pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
- N,N-dimetil-2-[3-(1-fenilmetanosulfonilpirrolidin-3-il)indol-1-il]acetamida
- 15 • 4-{3-[1-(2-cloro-6-fluor-3-metilbenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- [3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 20 • 2-{3-[1-(5-terc-butil-2-metilfuran-3-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- 4-{3-[1-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- 1-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona
- 25 • 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3-fenil-propan-1-ona
- [3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-metilsulfanilpiridin-3-il)-metanona
- (2-cloro-5-trifluorometilfenil)-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 30 • (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- (2-cloropiridin-3-il)-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 35 • 2-metoxi-1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-etanona
- {3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-(2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanona
- 40 • {3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-*p*-tolil-metanona
- (2-metilsulfanilpiridin-3-il)-[3-(1-prop-2-inil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- bifenil-4-il-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- 45 • 2-(4-clorofenil)-1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-etanona
- [3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-pentafluorofenil-metanona
- 50 • [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-trifluorometilfenil)-metanona
- N,N-dimetil-2-{3-[1-(4-propilbenzenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
- (2-cloro-4-nitrofenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 55 • 3-{3-[1-(4-clorobenzenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- 1-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-1-ona
- 60 • 2-(4-clorofenil)-1-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-etanona
- (2,6-difluor-3-metilfenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-*o*-tolil-metanona
- 65 • [3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(4-fluorofenil)-metanona
- [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(6-cloro-2*H*-cromen-3-il)-metanona

ES 2 279 421 T3

- (2-cloro-6-fluorofenil)-[3-(1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 2-{3-[1-(3-ciclopentilpropionil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- 5 • [3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- [1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-il]-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 10 na
- [3-(1-alil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-*p*-tolil-metanona
- {3-[1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-piridin-2-il-metanona
- (3,4-diclorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 15 • 1-butil-3-[1-(2,5-dimetoxibencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-indol
- 1-[3-(1-alil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-butanon-1-ona
- 20 • 4-{3-[1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonnitrilo
- (2,4-difluorofenil)-[3-(1-etil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- (2,3-dimetilfenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 25 • [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-metil-3-nitrofenil)-metanona
- (4-bromo-3-metilfenil)-{3-[1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 30 • 1-[3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-(4-clorofenoxi)-etanona
- 2-(4-clorofenil)-1-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-etanona
- (4-clorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 35 • [3-(1-bencil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-5-metilisoxazol-3-il)-metanona
- 1-[3-(1-bencil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-(4-clorofenoxi)-etanona
- 40 • [3-(1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-trifluorometilfenil)-metanona
- (3-metoxifenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 45 • 1-[3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-(2-clorofenil)-propenona
- 1-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-fenil-butan-1-ona
- (2-cloro-6-fluor-3-metilfenil)-[3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 50 • 2-{3-[1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- 2-{3-[1-(2-fluorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- (3-difluorometilsulfanilfenil)-[3-(1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 55 • benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- *o*-tolil-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 60 • N,N-dimetil-2-{3-[1-(2-trifluorometilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}acetamida
- 1-[3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-fenoxi-propan-1-ona
- (6-cloro-2-fluor-3-metilfenil)-[3-(1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-metanona
- 65 • [3-(1-alil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-il)-metanona
- [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-propilfenil)-metanona

ES 2 279 421 T3

- 2-{3-[1-(4-clorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- 1-{3-[1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-3-fenil-propan-1-ona
- 5 • {3-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-(1-fenil-5-propil-1*H*-pirazol-4-il)-metanona
- 3-{3-[1-(5-terc-butil-2-metilfuran-3-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 3-[1-(2,4-difluorobencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol
- 10 • 2-{3-[1-(2,6-difluorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- 1-[3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-1-butanona
- 15 • 4-{3-[1-(2-propilpentanoil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 2-(4-clorofenoxi)-1-[3-(1-prop-2-inil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-etanona
- [3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-piridin-3-il-metanona
- 20 • 3-{3-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- [3-(1-butil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-metanona
- 25 • (3-clorofenil)-{3-[1-(4-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-3-il]pirrolidin-1-il}-metanona
- 2-{3-[1-(4-bromobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- 3-fenil-1-[3-(1-prop-2-inil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-propenona
- 30 • 3-{3-[1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 3-{3-[1-(2-fenilciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 35 • 3-{3-[1-(3-clorotiofen-2-carbonil)pirrolidin-3-il]indol-1-ilmetil}benzonitrilo
- 1-prop-2-inil-3-[1-(2-trifluorometilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-indol
- 1-(2-fluorobencil)-3-[1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-indol
- 40 • [3-(1-bencil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(6-cloro-2*H*-cromen-3-il)-metanona
- [3-(1-bencil-1*H*-indol-3-il)pirrolidin-1-il]-(3,4-difluorofenil)-metanona

45 en forma de racematos; sus enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros o de enantiómeros o diastereoisómeros individuales; sus bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.

50 10. Medicamento que contiene como mínimo un derivado de 3-pirrolidinindol sustituido de fórmula general I, en caso dado en forma de racematos, estereoisómeros puros, en particular enantiómeros y diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos, en particular de hidratos; y que en caso dado también contiene aditivos y/o materiales auxiliares y/o dado el caso otros principios activos.

55 11. Utilización de un derivado de 3-pirrolidinindol sustituido de fórmula general I, en caso dado en forma de racematos, estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros y diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos, en particular de hidratos; para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

60 12. Utilización de un derivado de 3-pirrolidinindol sustituido de fórmula general I, en caso dado en forma de racematos, estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros y diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos, en particular de hidratos; para producir un medicamento para el tratamiento de la depresión y/o para el tratamiento ansiolítico.

65 13. Utilización de un derivado de 3-pirrolidinindol sustituido de fórmula general I, en caso dado en forma de racematos, estereoisómeros puros, enantiómeros y diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma

ES 2 279 421 T3

de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos, en particular de hidratos; para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, abuso de alcohol y drogas, dependencia medicamentosa, inflamaciones, letargo, bulimia, anorexia, catalepsia, para ser utilizados como anestésicos locales antiarrítmicos, antieméticos, nootrópicos, y para aumentar la vigilancia y la libido.

14. Procedimiento para la preparación de derivados de 3-pirrolidinindol sustituidos de fórmula general I según una o más de las reivindicaciones 1-9 a partir de 3-pirrolidin-3-ilindol, **caracterizado** porque

- a) el nitrógeno de la pirrolidina en el 3-pirrolidin-3-ilindol se provee de un grupo protector;
- b) el nitrógeno indólico se alquila;
- c) el grupo protector se elimina; y
- d) el nitrógeno de la pirrolidina se somete a reacción con una 2-cloroacetamida o con una 2-bromoacetamida, con un cloruro de ácido, un isocianato o un isotiocianato.