



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 318 542**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/42 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05793766 .6**

(96) Fecha de presentación : **02.08.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1776340**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

(54) Título: **Derivados de N-(1*H*-indolil)-1*H*-indol-2-carboxamidas, su preparación y su aplicación en terapéutica.**

(30) Prioridad: **05.08.2004 FR 04 08652**

(73) Titular/es: **Sanofi-Aventis
174, avenue de France
75013 Paris, FR**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

(72) Inventor/es: **Dubois, Laurent;
Evanno, Yannick y
Even, Luc**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 318 542 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de *N*-(1*H*-indolil)-1*H*-indol-2-carboxamidas, su preparación y su aplicación en terapéutica.

5 La invención tiene por objeto los compuestos derivados de *N*-(1*H*-indolil)-1*H*-indol-2-carboxamidas, que presentan una actividad antagonista *in vitro* e *in vivo* por los receptores de tipo TRPV1 (o VR1).

Ya se conocen los compuestos descritos en el documento WO-A-03049702 útiles en el tratamiento de enfermedades en las que están implicados los receptores del tipo VR1.

10 Todavía existe la necesidad de encontrar y desarrollar productos que presenten una buena actividad *in vivo*.

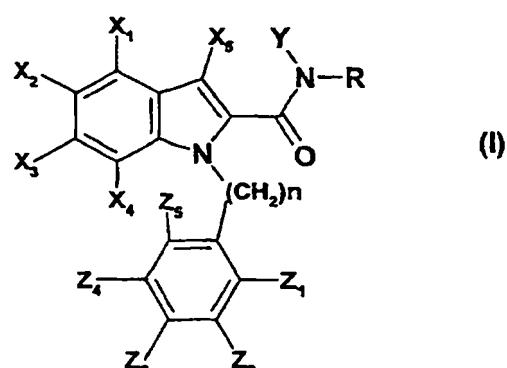
La invención responde a este objetivo proponiendo nuevos compuestos, que presentan una afinidad antagonista *in vitro* e *in vivo* por los receptores de tipo VR1.

15 Un primer objeto de la invención se refiere a los compuestos que responden a la fórmula general (I) descrita más adelante.

Otro objeto de la invención se refiere a procedimientos de preparación de los compuestos de la fórmula general (I).

20 Otro objeto de la invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula general (I), especialmente en medicamentos o en composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I):

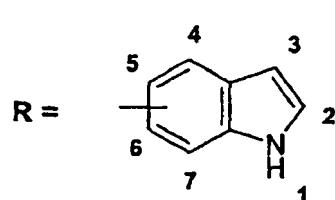


en la que

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, nitrilo, NR₁R₂, tioalquilo-C₁-C₆, -S(O)-alquilo-C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo-C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ o arilo;

50 X₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆;

R representa un grupo 4-, 5-, 6- o 7-indolilo,



65 estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alquilo-C₁-C₆ y fluoroalquilo-C₁-C₆;

ES 2 318 542 T3

estando R opcionalmente sustituido en posición 4, 5, 6 y/o 7 con uno o varios grupos elegidos entre átomos de halógeno, grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆;

Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

5

n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

R₁ y R₂, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₃ o arilo; o formando juntos R₁ y R₂, con el átomo de nitrógeno que los porta, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₃ o arilo;

10 R₃ y R₄ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o arilo;

15

R₅ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o arilo;

En el marco de la presente invención se entiende por:

20 • C_t-C_z en el que t y z pueden tomar los valores de 1 a 6, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo C₁-C₃ una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;

25 • un alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tertibutilo, pentilo, etc;

30 • un cicloalquilo: un grupo carbonado cíclico. Como ejemplos, se pueden citar los grupos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc;

35 • un fluoroalquilo: un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;

40 • un alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;

45 • un fluoroalcoxi: un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;

• un tioalquilo: un radical -S-alquilo o el grupo alquilo es tal como se definió anteriormente;

50 • un arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. Como ejemplos de grupos arilos, se pueden citar los grupos fenilo o naftilo;

• un átomo de halógeno: flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, si bien las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

55 Los compuestos de la fórmula general (I) pueden encontrarse en forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

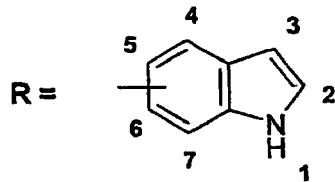
X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno, más particularmente un flúor, bromo o cloro, o un grupo alquilo-C₁-C₆, más particularmente un metilo, propilo, isopropilo, secbutilo, tercbutilo, pentilo, cicloalquilo-C₃-C₇, más particularmente un ciclopentilo o un ciclohexilo, fluoroalquilo-C₁-C₆, más particularmente un CF₃, alcoxi-C₁-C₆, más particularmente un metoxi o un etoxi, fluoroalcoxi-C₁-C₆, más particularmente un OCF₃, nitro, NR₁R₂, tioalquilo-C₁-C₆, más particularmente un tiometilo, -S(O)-alquilo-C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo-C₁-C₆, más particularmente un -S(O)₂-CH₃, o arilo, más particularmente fenilo; y/o

65

X₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, más particularmente un metilo; y/o

ES 2 318 542 T3

R representa un grupo 4-, 5-, 6- o 7-indolilo,



estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos alquilo-C₁-C₆ y más particularmente metilo o isopropilo; y/o

Y representa un átomo de hidrógeno; y/o

n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

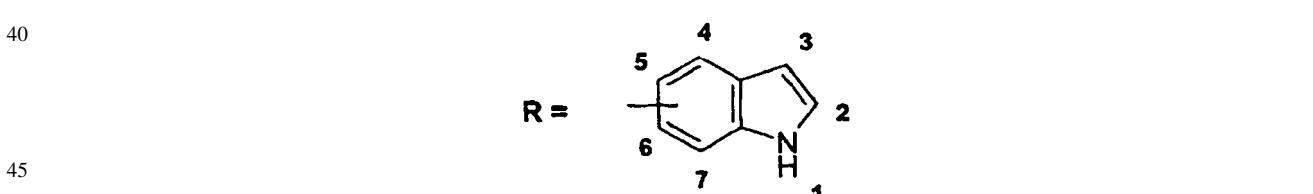
20 R₁ y R₂ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

25 X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno, más particularmente un flúor, bromo o cloro, o un grupo alquilo-C₁-C₆, más particularmente un metilo, propilo, isopropilo, secbutilo, tercbutilo, pentilo, cicloalquilo-C₃-C₇, más particularmente un ciclopentilo o un cíclohexilo, fluoroalquilo-C₁-C₆, más particularmente un CF₃, alcoxi-C₁-C₆, más particularmente un metoxi o un etoxi, fluoroalcoxi-C₁-C₆, más particularmente un OCF₃, nitro, tioalquilo-C₁-C₆, más particularmente un tiometilo, -S(O)-alquilo-C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo-C₁-C₆, más particularmente un -S(O)₂-CH₃, o arilo, más particularmente fenilo; y/o

35 X₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, más particularmente un metilo; y/o

35 R representa un grupo 4-, 5-, 6- o 7-indolilo,



50 estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos alquilo-C₁-C₆ y más particularmente metilo; y/o

Y representa un átomo de hidrógeno; y/o

55 n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

60 X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo-C₁-C₆, -S(O)-alquilo-C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo-C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ o arilo;

65 X₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆;

ES 2 318 542 T3

R representa un grupo 4-, 5-, 6- o 7-indolilo,



estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alquilo-C₁-C₆ y fluoroalquilo-C₁-C₆;

15 estando R opcionalmente sustituido en posición 4, 5, 6 y/o 7 con uno o varios grupos elegidos entre átomos de halógeno, grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆;

20 Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

25 R₁ y R₂, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₃ o arilo; o R₁ y

30 R₂ forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₃ o arilo;

35 R₃ y R₄ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o arilo;

R₅ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o arilo;

40 con la condición de que

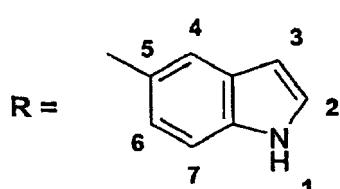
cuando Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ representan simultáneamente átomos de hidrógeno

entonces n es igual a 2 o 3.

45 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

R representa un grupo indol-5-ilo

50



55 estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alquilo-C₁-C₆ y fluoroalquilo-C₁-C₆;

estando R opcionalmente sustituido en posición 4, 5, 6 y/o 7 con uno o varios grupos elegidos entre átomos de halógeno, grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆;

60 Siendo X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ Y, n, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tal como se definen en la fórmula general (I) anterior o tal como se definen en el primero, segundo o tercer subgrupo anterior.

65 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un quinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

X₂ y/o X₃ son diferentes de átomo de hidrógeno;

ES 2 318 542 T3

Siendo $X_1, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, R, Y, n, R_1, R_2, R_3, R_4$ y R_5 tal como se definen en la fórmula general (I) anterior o tal como se definen en el primero, segundo, tercero o cuarto subgrupo anterior.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un sexto subgrupo de compuestos está constituido por 5 los compuestos para los que:

X_5 representa un átomo de hidrógeno;

Siendo $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, R, Y, n, R_1, R_2, R_3, R_4$, y R_5 tal como se definen en la fórmula general (I) 10 anterior o tal como se definen en el primero, segundo, tercero, cuarto o quinto subgrupo anterior.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un séptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

15 Y representa un átomo de hidrógeno;

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, R$; Siendo n, R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tal como se definen en la fórmula general (I) anterior o tal como se definen en el primero, segundo, tercero, cuarto, quinto o sexto subgrupo anterior.

20 Según la invención se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según el procedimiento ilustrado por el esquema 1 siguiente.

Según el esquema 1, los compuestos de fórmula general (IV) pueden obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula general (II) en la que X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 son tal como se han definido en la fórmula general (I) anterior y A 25 representa un grupo alcoxi C_1-C_6 o hidroxi, con un compuesto de fórmula general (III), en la que Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) anterior y R' representa un átomo de bromo, de yodo, un grupo tosilato o cualquier otro grupo equivalente.

30

(Esquema pasa a página siguiente)

35

40

45

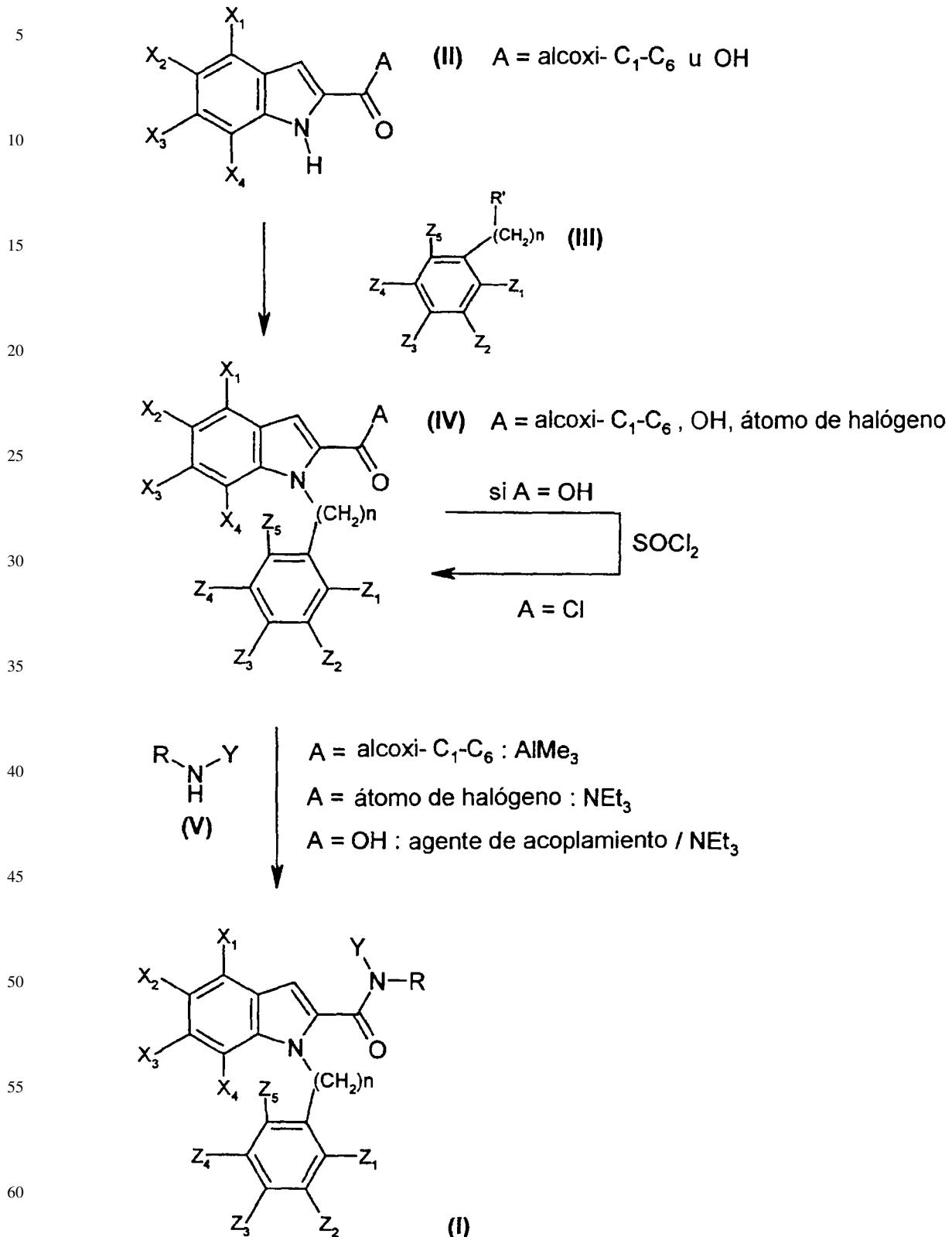
50

55

60

65

Esquema 1



Cuando $n = 1, 2$ ó 3 , el compuesto de fórmula general (III) puede ser un halogenuro de alquilo, tal como un bromuro de bencilo ($n = 1$: Kolasa T., Bioorg. Med. Chem. 1997, 5 (3) 507) o un ioduro de fenetilo ($n = 2$: Abramovitch R., Synth. Commun., 1995, 25 (1), 1), y la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente polar tal como la dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetona.

ES 2 318 542 T3

Cuando n = 0, el compuesto de fórmula general (III) es un yoduro o un bromuro de arilo y la reacción puede realizarse a una temperatura comprendida entre 80°C y 250°C, en presencia de un catalizador a base de cobre tal como bromuro de cobre u óxido de cobre así como de una base tal como carbonato de potasio (Murakami Y., Chem.Pharm.Bull., 1995, 43 (8), 1281). Se pueden utilizar igualmente las condiciones más suaves, descritas en S.L. Buchwald, J.Am.Chem.Soc. 2002, 124, 11684.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general (IV), en la que n = 0, pueden obtenerse por reacción del compuesto de fórmula general (II) con un compuesto de fórmula general (III) de tipo ácido borónico (n = 0, R' = B(OH)₂) en presencia de una base tal como trietilamina o piridina así como diacetato de cobre, por analogía con protocolos descritos en W.W.K.R. Mederski, Tetrahedron, 1999, 55, 12757.

Los compuestos de fórmula general (II) están disponibles en el mercado o se preparan según numerosos procedimientos descritos en la bibliografía (D. Knittel Synthesis 1985, 2, 186 et T.M. Williams J.Med.Chem. 1993, 36 (9), 1291 por ejemplo).

En el caso de indoles de fórmula general (IV), en la que A representa un grupo alcoxi C₁-C₆, el compuesto de fórmula general (I) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula general (IV), tal como se ha obtenido anteriormente, con un amiduro del compuesto de fórmula general (V), en la que R e Y son tal como se han definido en la fórmula general (I) anterior, a refluo de un disolvente tal como tolueno. El amiduro del compuesto de la fórmula general (V) se prepara por acción previa del trimetilaluminio sobre los aminoindoles de la fórmula general (V).

En el caso de indoles de fórmula general (IV), en la que A representa un grupo hidroxi, la función ácido carboxílico puede transformarse previamente en halogenuro de ácido tal como un cloruro de ácido por acción del cloruro de tionilo, a refluo de un disolvente tal como diclorometano o dicloroetano. El compuesto de la fórmula general (I) se obtiene entonces por reacción del compuesto de la fórmula general (IV), en la que A representa un átomo de cloro, con el aminoindol de la fórmula general (V), en presencia de una base tal como trietilamina.

Alternativamente, el indol de fórmula general (IV), en la que A representa un grupo hidroxi, puede acoplarse con el aminoindol de fórmula general (V) en presencia de un agente de acoplamiento tal como dialquilcarbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinofosfonio, dietilcianofosfonato o cualquier otro agente de acoplamiento conocido por el experto en la técnica, en presencia de una base como la trietilamina, en un disolvente tal como dimetilformamida.

Los aminoindoles de fórmula general (V) se preparan según procedimientos descritos en la bibliografía tales como en I.T. Forbes, J.Med.Chem. 1993, 36 (8), 1104 (Y = H), I.T. Forbes, WO9205170 (Y = alquilo).

En el esquema 1, los compuestos de fórmula (II), (III) y (V) y los demás reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que se describen en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmulas generales (II), (IV) y (I), en las que X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y/o Z₅ representan un grupo ciano o un arilo, pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como paladio, realizada sobre los compuestos de fórmulas generales (II), (IV) o (I) correspondientes, en las que X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y/o Z₅ representa un átomo de bromo.

Los compuestos de fórmulas generales (II), (IV) y (I), en las que X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y/o Z₅ representan un grupo C(O)NR₁R₂, pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmulas generales (II), (IV) o (I) correspondientes, en las que X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y/o Z₅ representa un grupo ciano, según métodos que se describen en la bibliografía o que son conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmulas generales (II), (IV) y (I), en las que X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y/o Z₅ representan un grupo -S(O)-alquilo o -S(O)₂-alquilo, pueden obtenerse por oxidación de los compuestos de fórmulas generales (II), (IV) o (I) correspondientes, en las que X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y/o Z₅ representa un grupo tialquilo C₁-C₆, según métodos que se describen en la bibliografía o que son conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmulas generales (II), (IV) y (I), en las que X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y/o Z₅ representan un grupo NR₁R₂, NR₃COR₄ o NR₃SO₂R₄, pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmulas generales (II), (IV) o (I) correspondientes, en las que X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y/o Z₅ representa un grupo nitro, por ejemplo por reducción, luego acilación o sulfonilación, según métodos que se describen en la bibliografía o que son conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmulas generales (II), (IV) y (I), en las que X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y/o Z₅ representan un grupo SO₂NR₁R₂ pueden obtenerse por un método análogo al descrito en Pharmazie 1990, 45, 346, o según métodos que se describen en la bibliografía o que son conocidos por el experto en la técnica.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos remiten a los proporcionados en la tabla 1. Los microanálisis elementales, los análisis CL-EM (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas) los espectros I.R. y R.M.N. confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

ES 2 318 542 T3

Salvo indicación, los reactivos químicos utilizados en los ejemplos están todos disponibles en el mercado.

Ejemplo 1

5

(Compuesto N° 1)

N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxamida

10 1.1 1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Se agita una suspensión de 0,492 g (2,6 mmol) de 1H-indol-2-carboxilato de etilo, 0,683 g (2,86 mmol) de bromuro de 3-trifluorometilbencilo y 0,898 g (6,5 mmol) de carbonato de potasio en 50 ml de dimetilformamida durante 24 h a 60°C. Luego se enfriá la mezcla de reacción, se vierte sobre una mezcla de agua helada y acetato de etilo. Después de 15 decantación, se separa la fase orgánica, luego se lava dos veces con 50 mL de agua luego con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se obtienen 0,8 g de un aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

20 1.2 N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxamida (compuesto n°1)

Se añaden gota a gota a 0°C, una disolución de 0,231 g (1,58 mmol) de 1-metil-1H-5-aminoindol (I.T. Forbes, J.Med.Chem. 1993, 36 (8), 1104) en 15 ml de tolueno a una disolución de 0,93 ml (1,87 mmol) de trimetilaluminio (2M en tolueno) en 6 ml de tolueno. Después de 15 minutos de agitación se añaden 0,5 g (1,44 mmol) de 1-(3-trifluoroetilbencil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 1.1. Se calienta la mezcla a 50°C durante 4 horas. Se hidroliza la mezcla de reacción a continuación por adición de 10 ml de agua y a continuación se recoge con 100 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 100 mL de ácido clorhídrico 1N, con dos veces 50 ml de agua y a continuación con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de diclorometano, a continuación se recristaliza en isopropanol. Se obtienen así 0,33 g de producto.

Punto de fusión: 189 - 190°C

35 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), ppm: δ (ppm): 3,75 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 7,4 (m, 11H), 7,71 (d, 1H), 7,96 (s, 1H).

Ejemplo 2

40

(Compuesto N°2)

N-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-metoxi-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxamida

45 2.1 5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una disolución de 1 g (5,23 mmol) de ácido 5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico en 52 mL de etanol, se añaden gota a gota 1,91 mL (26,15 mmol) de cloruro de tionilo, con agitación a 0°C. Se calienta la mezcla de reacción a refljo durante 2 horas, a continuación se enfriá y se concentra a presión reducida. Se retoma el residuo con 100 mL de acetato de etilo y se lava esta disolución con dos veces 50 mL de agua, a continuación con 50 mL de una disolución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se obtienen 1,2 g de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

55 2.2 5-metoxi-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 0,306 g de hidruro de sodio en 10 mL de dimetilformamida, se añade gota a gota una disolución de 1,2 g (5,47 mmol) de 5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 2.1, en 50 mL de dimetilformamida. Se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación se añaden 1,01 mL (6,57 mmoles) de bromuro de 3-trifluorometilbencilo y se mantiene la agitación durante 4 horas adicionales. Se vierte la mezcla de reacción en 200 ml de agua helada y 100 ml de acetato de etilo. Después de decantación, se separa la fase orgánica y a continuación se lava tres veces con 50 mL de agua y a continuación con 50 mL de una disolución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se obtienen 2 g de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

65

2.3 *N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-metoxi-1-(3-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto nº2)*

Se añaden gota a gota a 0°C, una disolución de 0,278 g (1,91 mmoles) de 1-metil-1*H*-5-aminoindol (I.T. Forbes, J.Med.Chem. 1993, 36 (8), 1104) en 15 ml de tolueno a una disolución de 1,59 ml (3,18 mmol) de trimetilaluminio (2 M en tolueno) en 10 ml de tolueno. Después de 15 minutos de agitación se añaden 0,6 g (1,59 mmoles) de 1-(3-trifluorometilbencil)-5metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 2.2. Se calienta la mezcla a 50°C

- 5 durante 4 horas. Se hidroliza la mezcla de reacción por adición de 10 ml de agua y a continuación se recoge con 100 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 100 mL de ácido clorhídrico 1N, con dos veces 50 ml de agua y a continuación con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, 10 se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el producto resultante por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo, a continuación se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 0,55 g de producto.

Punto de fusión: 176 - 177°C

- 15 R.M.N. ^1H (DMSO D₆), ppm: δ (ppm): 3,8 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,9 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 7,2 (m, 8H), 7,48 (m, 2H), 7,9 (m, 2H).

20 Ejemplo 3

(Compuesto Nº3)

25 *N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida*3.1 *5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo*

- Se agita una suspensión de 0,207 g (1 mmol) de 5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, de 0,173 g (1,2 mmoles) de cloruro de 3-fluorobencilo y de 0,276 g (2 mmoles) de carbonato de potasio en 10 mL de dimetilformamida durante 30 24 horas a 60°C. Luego se enfriá la mezcla de reacción, se vierte sobre una mezcla de agua helada y acetato de etilo. Despues de decantación, se separa la fase orgánica, luego se lava dos veces con 50 mL de agua luego con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se obtienen 0,195 g de un aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

35 3.2 *N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto nº3)*

- Se añaden gota a gota a 0°C, una disolución de 0,146 g (0,7 mmol) de 1-metil-1*H*-5-aminoindol (I.T. Forbes, J.Med.Chem. 1993, 36 (8), 1104) en 15 ml de tolueno a una disolución de 0,7 ml (1,4 mmoles) de trimetilaluminio (2 M en tolueno) en 3 ml de tolueno. Después de 15 minutos de agitación se añaden 0,195 g (0,62 moles) de 5-fluoro-40 1-(3-trifluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 3.1. Se calienta la mezcla a 50°C durante 4 horas. Se hidroliza la mezcla de reacción por adición de 10 ml de agua y a continuación se recoge con 100 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 100 mL de ácido clorhídrico 1N, con dos veces 50 ml de agua y a continuación con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, 45 se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y diclorometano. Se obtienen 0,152 g de producto.

Punto de fusión = 187 – 189°C R.M.N. ^1H (DMSO D₆): δ (ppm): 3,77 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 7 (m, 4H), 7,32 (m, 7H), 7,98 (s, 1 H).

50

Ejemplo 4

(Compuesto Nº30)

55 *N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indol-2-carboxamida*4.1 *Ácido 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico*

- 60 Se agita una suspensión, en 200 mL de dimetilformamida, de 128,8 g (0,8 mol) de ácido 1*H*-indol-2-carboxílico, de 159,2 g (0,8 mol) de 4-bromocumeno, de 111,6 g (0,808 mol) de carbonato de potasio y de 8 g (0,1 mol) de óxido de cobre, a reflujo durante 24 horas. Después de enfriamiento, se añaden 6 L de agua a la suspensión beis obtenida. Se filtra la suspensión, a continuación, se recoge el insoluble con 1 L de una disolución de ácido clorhídrico 5N. Se extrae esta mezcla con 500 mL de diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio y 65 se concentra a presión reducida. Despues de secado a presión reducida, se obtienen 204,4 g de un sólido blanco que se utiliza como tal en la etapa siguiente.

Punto de fusión = 203 - 204°C

ES 2 318 542 T3

4.2 Cloruro de ácido 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Se agita una disolución de 111 mg (0,4 mmol) de ácido 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico, obtenido en la etapa 4.1, y de 90 microlitros (1,2 mmol) de cloruro de tionilo en 2 mL de dicloroetano, durante 3 horas a reflujo. El 5 medio de reacción se concentra a presión reducida. Se obtienen un residuo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

4.3 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto nº 30)

10 Se agita una disolución de 119 mg (0,4 mmol) de cloruro de ácido 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico, obtenido en la etapa 4.2, 70 mg (0,48 mmol) de 1-metil-1*H*-5-aminoindol y 110 microlitros (0,8 mmol) de trietilamina en 2 mL de tetrahidrofurano, durante 18 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, se recoge con 20 mL de agua y 50 mL de diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con 50 mL de ácido clorhídrico 1N, se seca sobre sulfato de magnesio, a continuación se concentra a presión reducida. Se purifica 15 el residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 0,133 g de producto.

Punto de fusión: 178 - 179°C

20 R.M.N. ¹H (CDCl₃): δ (ppm): 1,39 (d, 6H), 3,05 (sept., 1H), 3,8 (s, 3H), 6,4 (d, 1H), 7,29 (m, 11H), 7,78 (m, 3H).

Ejemplo 5

25 (Compuesto Nº4)

N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-indol-2-carboxamida

5.1 Ácido 1-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico

30 El compuesto puede prepararse según un método análogo al descrito en la etapa 4.1 del ejemplo 4, reemplazando el 4-bromocumeno con el 3-bromo- α,α,α -trifluorotolueno.

35 5.2 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Se agita una disolución de 2 g (6,55 mmol) de ácido 1-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (preparado por analogía al método descrito en la etapa 4.1 del ejemplo 4, 1,14 g (7,86 mmol) de 1-metil-1*H*-5-aminoindol (I.T. Forbes, J.Med.Chem. 1993, 36 (8), 1104), 1,2 mL (7,86 mmol) de dietilcianofosfonato y 2,03 mL (14,41 mmol) de 40 trietilamina, en 20 mL de dimetilformamida, durante 18 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, a continuación se recoge con 50 mL de agua. Se extrae esta disolución con dos veces 50 mL de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio, y a continuación se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo.

45 Se aíslan 1,97 g de producto.

Punto de fusión: 225 - 226°C

50 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), ppm: δ (ppm): 3,79 (s, 3H), 6,41 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,7 (m, 7H).

Ejemplo 6

55 (Compuesto Nº41)

N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-isopropilfenil)-5-trifluorometiloxi-1*H*-indol-2-carboxamida

6.1 1-(3-isopropilfenil)-5-trifluorometiloxi-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo

60 Se agita una mezcla de 0,2 g (0,73 mmol) de 5-trifluorometiloxi-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, de 0,24 g (1,46 mmol) de ácido 3-isopropilfenilborónico, de 0,2 g (1,1 mmol) de diacetato de cobre y de 0,12 mL (1,46 mmol) de piridina en 5 mL de diclorometano, en presencia de tamiz molecular de 4 Å, durante 4 días a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre 100 ml de agua y 50 ml de diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con ácido 65 clorhídrico 1N, se seca sobre sulfato de magnesio, a continuación se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 0,1 g de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

ES 2 318 542 T3

6.2 *N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(3-isopropilfenil)-5-trifluorometiloxi-1H-indol-2-carboxamida (compuesto nº41)*

Se añaden gota a gota 0°C, una disolución de 0,0493 g (0,34 mmol) de 1-metil-5-amino-1H-indol (I.T. Forbes, J.Med.Chem. 1993, 36 (8), 1104) en 5 mL de tolueno a una disolución de 0,28 mL (0,56 mmol) de trimetilaluminio

- 5 (2M en tolueno) en 2 mL de tolueno. Después de 15 minutos de agitación, se añaden 0,1 g (0,28 mol) de 1-(3-isopropilfenil)-5-trifluorometiloxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 6.1. Se calienta la mezcla a 50°C durante 4 horas. Se hidroliza la mezcla de reacción por adición de 10 ml de agua y a continuación se recoge con 100 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 100 mL de ácido clorhídrico 1N, con dos veces 50
- 10 ml de agua y a continuación con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo, a continuación se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 0,136 g de producto.

Punto de fusión: 164 - 165°C

15 R.M.N. ^1H (DMSO D₆), ppm: δ (ppm): 1,22 (dxs, 6H), 2,98 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,38 (d, 1H), 7,4 (m, 11H), 7,9 (m, 2H).

20 Ejemplo 7

(Compuesto Nº70)

N-(1H-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1H-indol-2-carboxamida

25 Se añade, gota a gota a 0°C, una disolución de 0,46 g (3,49 mmoles) de 5-amino-1H-indol en 50 mL de tolueno a una disolución de 4,76 mL (9,51 mmoles) de trimetilaluminio (2M en tolueno) en 10 mL de tolueno. Después de 15 minutos de agitación se añade 1g (3,17 moles) de 5-fluoro-1-(3-trifluorobencil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 3.1 del ejemplo 3. Se calienta la mezcla a 50°C durante 4 horas. Se hidroliza la mezcla de reacción por adición de 10 ml de agua y a continuación se recoge con 100 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 100 mL de ácido clorhídrico 1N, con dos veces 50 ml de agua y a continuación con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y diclorometano. Se obtienen 0,7 g de producto.

35 Punto de fusión = 158 – 163°C

40 R.M.N. ^1H (DMSO D₆), ppm: δ (ppm): 5,87 (s, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

45 La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de fórmula general (I) según la invención. En esta tabla:

- la columna “PF” incluye los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C). Cuando los productos se han aislado en forma de sólido amorf o de aceite, se caracterizan en la columna por su masa ([MH]⁺).
- Me, MeO, EtO, n-Pr, i-Pr, s-Bu, t-Bu representan respectivamente grupos metilo, metoxi, etoxi, propilo, isopropilo, secbutilo, terbutilo.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

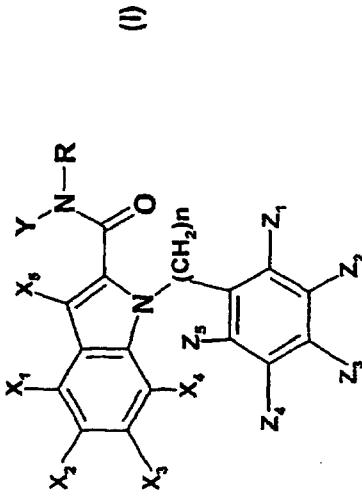
55

60

65

Tabla 1

Nº	X_1, X_2, X_3, X_4, X_5	R	Y	N	Z_1	Z_2	Z_3	Z_4	Z_5	PF (°C)
			H	1	H	CF ₃	H	H	H	189 - 190
1	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	1	H	CF ₃	H	H	H	189 - 190
2	H, MeO, H, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	1	H	CF ₃	H	H	H	176 - 177
3	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	1	H	F	H	H	H	187 - 189
4	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	0	H	CF ₃	H	H	H	225 - 226
5	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	0	H	Me	H	Me	H	142 - 144
6	H, Me, H, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	1	H	CF ₃	H	H	H	195 - 196
7	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	0	H	H	H	H	H	182 - 184



ES 2 318 542 T3

Nº	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	N	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
8	H, H, HeO, H,	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H		H	160 - 161
9	H, Cl, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H		H	205 - 206
10	MeO, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H		H	215 - 217
11	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H		H	188 - 191
12	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H		CF ₃		H	220 - 221
13	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H		H	199 - 200
14	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	Me	H		H	161 - 163
15	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	MeO	H		H	[MH] ⁺ : 428
16	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃ O	H		H	173 - 174
17	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	H	t-Bu		H	217 - 218
18	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	Cl	H		H	171 - 172
19	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	F		H	224 - 225
20	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	SMe		H	73 - 74

ES 2 318 542 T3

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

Nº	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	N	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
21	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H		s-Bu		H	191 - 192
22	H, H, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H	H		H	H	166 - 168
23	H, H, Me, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H		i-Pr		H	147 - 148
24	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H	H	n-pentilo		H	[MH] [†] : 436
25	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H	H	ciclopentilo		H	221 - 222
26	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H	H	Ph		H	194 - 195
27	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H	H	CF ₃		H	233- 235
28	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H	H	n-Pr		H	144-146
29	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H	Me	H		H	86-88
30	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H	H	i-Pr		H	178 - 179
31	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H	H	t-Bu		H	169 - 170
32	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H	H	ciclohexilo		H	227 - 229
33	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilO	H	O	H	H	EtO		H	94 - 95

ES 2 318 542 T3

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	N	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
34	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	O	H	H	Ci	H	H	[MH] [†] : 400
35	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	F	H	[MH] [†] : 434
36	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	F	H	H	H	H	204 - 206
37	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	H	CF ₃ O	H	H	198 - 199
38	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	H	Br	H	H	209 - 210
39	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	O	H	Me	Me	H	H	148 - 150
40	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	2	H	H	H	H	H	158 - 159
41	H, CF ₃ O, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	O	H	iPr	H	H	H	164 - 165
42	H, CF ₃ , H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	197 - 198
43	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	O	H	CF ₃	H	H	H	131 - 132
44	H, CF ₃ , H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	181 - 182
45	H, H, H, H, H	1-metilindol-6-ilo	H	O	H	Me	H	Me	H	161 - 163
46	H, H, H, H, H	1,2,3-(trimetil)indol-5-ilo	H	O	H	Me	H	Me	H	179 - 181

ES 2 318 542 T3

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

Nº	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₆	R	Y	N	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₆	PF (°C)	
47	H, H, H, H, H	1-metilindol-4-ilο	H	O	H	Me	H		Me	H	94 - 106
48	H, F, H, H, H	1-metilindol-6-ilο	H	1	H	F	H		H	H	173 - 175
49	H, F, H, H, H	1-metilindol-7-ilο	H	1	H	F	H		H	H	153 - 155
50	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	2	F	H	H		H	H	187 - 188
51	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	2	H	H	F		H	H	198 - 199
52	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	3	H	H	H		H	H	177 - 178
53	H, MeO, H, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	1	H	F	H		H	H	165 - 166
54	H, H, H, H, H	1-metilindol-7-ilο	H	O	H	Me	H		Me	H	180 - 182
55	H, F, H, H, H	1,2,3-(trimetil)indol-5-ilο	H	1	H	F	H		H	H	183 - 185
56	H, F, H, H, H	1-metilindol-4-ilο	H	1	H	F	H		H	H	197 - 199
57	H, F, H, H, H	1,2-(dimetil)indol-5-ilο	H	1	H	F	H		H	H	206 - 208
58	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	2	H	H	t-Bu		H	H	182 - 184
59	H, H, MeO, H, H	1-metilindol-5-ilο	H	1	H	F	H		H	H	202 - 205

ES 2 318 542 T3

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

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	N	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
60	MeO, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	177 - 179
61	MeO, H, OMe, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	183 - 185
62	H, Cl, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	201 - 202
63	H, Me, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	[MH] ⁺ : 412
64	H, SO ₂ Me, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	221 - 223
65	H, NO ₂ , H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	[MH] ⁺ : 443
66	H, F, H, H, H	1-sopropilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	167 - 168
67	F, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	184 - 185
68	H, Pr, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	190 - 191
69	H, CF ₃ , H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	H	H		H	193 - 194
70	H, F, H, H, H	Indol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	158 - 163
71	H, OCF ₃ , H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	188 - 189
72	Me, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	204 - 205

ES 2 318 542 T3

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

Nº	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	N	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
73	H, tBu, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	209 - 210
74	H, NH ₂ , H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	189 - 191
75	H, H, Me, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	206 - 208
76	H, H, F, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	230 - 231
77	H, OMe, OMe, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	243 - 246
78	H, H, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H		H	185 - 186
79	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	H	H		H	193 - 194
80	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	2	H	CF ₃	H		H	172 - 173
81	H, F, H, H, H	1-metilindol-5-ilo	H	2	H	F	H		H	178 - 180

ES 2 318 542 T3

Los compuestos de la invención se han sometido a ensayos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* que han puesto de manifiesto su interés como sustancias con actividades terapéuticas.

Ensayo de inhibición de la corriente inducida por capsaicina sobre los GRD de rata

- 5 - *Cultivo primario de células de ganglios de la raíz dorsal (DRG) de rata*

Las neuronas de DRG expresan de forma natural el receptor TRPV1.

10 Los cultivos primarios de DRG de ratas recién nacidas se preparan a partir de ratones de 1 día. Brevemente, después de disección, los ganglios se tratan con tripsina y las células se disocian mecánicamente por trituración controlada. Las células se resuspenden en un medio de cultivo basal de Eagle que contiene 10% de suero de ternera fetal, KCl 25 mM, glutamina 2 mM, gentamicina 100 µg/ml y 50 ng/ml de NGF, después se depositan sobre cubreobjetos de vidrio recubiertos de laminina (0,25 x 106 células por cubreobjeto) que se ponen a continuación en cajas de 12 pocillos
15 Corning. Las células se incuban a 37°C en atmósfera humidificada que contiene 5% de CO₂ y 95% de aire. Se añade β-D-arabinósido de citosina (1 µM) 48 h después de la puesta en cultivo, para prevenir el desarrollo de células no neuronales. Los cubreobjetos se transfieren en las cámaras experimentales para los estudios de pinzamiento zonal de membrana tras 7-10 días de cultivo.

20 - *Electrofisiología*

Las cámaras de medida (volumen 800 µl) que contienen la preparación celular se colocan sobre la platina de un microscopio invertido (Olympus IMT2) equipado con ópticas Hoffman (Contraste de Modulación, Nueva York) y se observan con aumento de 400X. Las cámaras son continuamente perfundidas por gravedad (2,5 mL/min) con ayuda de un distribuidor de soluciones que aceptaba 8 entradas y cuya única salida, constituida por un tubo de polietileno (abertura 500 µm) está situada a menos de 3 mm de la célula estudiada. Se utilizó la configuración de "célula completa" de la técnica de pinzamiento zonal de membrana. Las pipetas de vidrio borosilicatado (resistencia 5-10 MΩms) se acercan a la célula gracias a un micromanipulador piezoeléctrico 3D (Burleigh, PC1000). Las corrientes globales (potencial de membrana fijado a -60 mV) se registraron con un amplificador Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, California), conectado a un PC pilotado por los programas informáticos de Pclamp8 (Axon Instrument). Las señales de corriente se registran sobre papel y se digitalizan simultáneamente (frecuencia de muestreo 15 a 25 Hz) y se adquieren sobre el disco duro del PC.

La aplicación de una solución de capsaicina 300 nM, provocó sobre las células de DRG (voltaje fijado a -70 mV) una corriente catiónica entrante. Con el fin de minimizar la desensibilización de los receptores, se respeta el intervalo de un minuto mínimo entre dos aplicaciones de capsaicina. Después de un período de control (estabilización de la respuesta de capsaicina sola), los compuestos a ensayar se aplican solos a la concentración de 10 nM durante 4 a 5 minutos, a lo largo de los cuales se realizan varios ensayos de capsaicina + compuesto (obtención de la inhibición máxima). Los resultados se expresan en % de inhibición de la respuesta de capsaicina control.

40 Los porcentajes de inhibición de la respuesta de capsaicina (300 nM) están comprendidos entre 20% y 100% para los compuestos más activos de la invención ensayados a la concentración de 10 nM (véanse algunos ejemplos en la tabla 2).

45 Los compuestos de la invención son por lo tanto antagonistas eficaces *in vitro* de los receptores de tipo TRPV1.

TABLA 2

Nº de compuesto	% de inhibición en pinzamiento del DRG
1	56
11	48

60

Ensayo de irritación corneal en ratón

El carácter irritante de la capsaicina se aprecia fácilmente a nivel de la córnea porque este órgano es uno de los más inervados por las fibras C. En este contexto, después de experiencias preliminares, la aplicación de una cantidad muy débil de capsaicina (2 µl a una concentración de 160 µM) a la superficie de la córnea de un animal entraña un cierto número de comportamientos estereotipados ligados a la irritación y de los que es fácil preparar índices. Entre estos, se nota: guiño de ojo, frotamiento del ojo instilado por la pata delantera ipsilateral, frotamiento de la cara con las

ES 2 318 542 T3

dos patas delanteras, rascamiento de la cara ipsilateral con la pata trasera. La duración de estos comportamientos no sobrepasa los 2 minutos de observación, y el animal retoma entonces su actividad normal. Su aspecto es por otra parte igualmente normal. El ratón no se recluye en un rincón con los pelos erizados y no desarrolla ningún signo observable de sufrimiento. Se puede concluir que la duración de la acción de la capsaicina a estas dosis es inferior a 2 minutos.

5

Resumen de la metodología

El principio de la serie de experiencias es determinar si los compuestos de la invención pueden influir en la respuesta de comportamiento inducida por una cantidad dada de capsaicina. La capsaicina se diluyó inicialmente a 25
10 mM en DMSO y se diluyó, para su utilización final, en Tween 80 al 10% en suero fisiológico. Parece, a partir de los estudios controles, que en estas condiciones, el disolvente no tiene ningún efecto.

En la práctica, el producto a ensayar se administra por vía oral, y, con un plazo (tiempo de pretratamiento: t) que depende de los datos de farmacocinética, el animal recibe la instilación ocular de 2 μ l de una solución de capsaicina
15 a 160 μ M preparada como se ha indicado anteriormente. A lo largo de una observación de 2 minutos después de la instilación, se registra el número de frotamientos del ojo instilado por la pata anterior ipsilateral.

Para un animal dado, el porcentaje de protección se calculó como sigue:

20

$$P = 100 - ((\text{número observado de rascados} / \text{número medio de rascados del grupo tratado}) \times 100)$$

25 Se hace la media de este porcentaje de protección para cada grupo de animales (n = número de animales ensayados con el compuesto de la invención).

Los porcentajes de protección evaluados, en este modelo, para los compuestos de la invención más activos, utilizados a la dosis de 60 mg/kg (po), están comprendidos entre 8% y 100% (véanse algunos ejemplos en la tabla 3):

30

TABLA 3

nº compuesto	% P - (t) a 60 mg/kg (po) - (n = 8)
1	26% - (1h)
14	60 % - (1 h)

45 Los resultados de estos ensayos muestran que los compuestos más activos de la invención bloquean los efectos inducidos por la estimulación de los receptores TRPV1.

50 Los compuestos de la invención se pueden utilizar por tanto para la preparación de medicamentos, principalmente para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato de dicho compuesto.

55 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en la prevención y/o tratamiento del dolor y de la inflamación, dolor crónico, neuropático (traumático, diabético, metabólico, infeccioso, tóxico, inducido por un tratamiento anticanceroso o hiatrógeno), (osteо-) artrítico, reumático, fibromialgias, dolor de espalda, dolor ligado al cáncer, neuralgia facial, cefaleas, migraña, dolor dental, quemaduras, golpes de sol, mordeduras o picaduras, neuralgia post-herpética, dolor muscular, compresión nerviosa (central y/o periférica), traumatismos de la médula y/o del cerebro, isquemia (de la médula y/o del cerebro), neurodegeneración, accidentes vasculares hemorrágicos (de la médula y/o del cerebro), dolor después de apoplejía.

60 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y/o a tratar trastornos urológicos tales como hiperactividad de la vejiga, hiperreflexia vesical, inestabilidad vesical, incontinencia, micción urgente, incontinencia urinaria, cistitis, cólico nefrítico, hipersensibilidad pélvica y dolor pélvico.

65 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y/o a tratar los trastornos ginecológicos como vulvodinia, dolores ligados a salpingitis, a dismenorreas.

ES 2 318 542 T3

Se pueden utilizar igualmente estos productos para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y/o a tratar los desórdenes gastrointestinales tales como: desorden del reflejo gastroesofágico, úlcera de estomago, úlcera de duodeno, dispepsia funcional, colitis, SII (síndrome del intestino irritable), enfermedad de Crohn, pancreatitis, esofagitis, cólico hepático.

Igualmente, los productos de la presente invención pueden ser útiles en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos respiratorios tales como asma, tos, COPD, broncoconstricción y trastornos inflamatorios. Estos productos pueden utilizarse igualmente para prevenir y/o tratar la psoriasis, prurito, irritaciones dérmicas, de los ojos o de las mucosas, herpes, zona.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse igualmente para la preparación de un medicamento destinado a tratar la depresión.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades citadas anteriormente.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Esterato de magnesio	3,0 mg

Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,001 a 30 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis mayores o menores; tales dosis no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):

5

10

15

20

en la que

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₈, cicloalquilo-C₃-C₇, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo-C₁-C₆, -S(O)-alquilo-C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo-C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ o arilo;

25

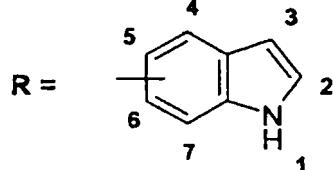
X₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆;

30

R representa un grupo 4-, 5-, 6- o 7-indolilo,

35

40



estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alquilo-C₁-C₆ y fluoroalquilo-C₁-C₆;

45

estando R opcionalmente sustituido en posición 4, 5, 6 y/o 7 con uno o varios grupos elegidos entre átomos de halógeno, grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆;

50

Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

55

n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

60

R₁ y R₂, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₃ o arilo; o formando juntos R₁ y R₂, y con el átomo de nitrógeno que los porta, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₃ o arilo;

R₃ y R₄ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o arilo;

65

R₅ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o arilo;

en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

70

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** por que X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro, NR₁R₂, tioalquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆ o arilo;

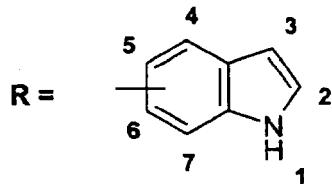
ES 2 318 542 T3

X₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

R representa un grupo 4-, 5-, 6- o 7-indolilo,

5

10



15

estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos alquilo-C₁-C₆;

Y representa un átomo de hidrógeno;

20

n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

25

R₁ y R₂ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno;

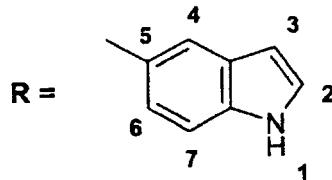
en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

30

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque

R representa un grupo indol-5-ilo

35



40

estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alquilo-C₁-C₆ y fluoroalquilo-C₁-C₆;

45

estando R opcionalmente sustituido en posición 4, 5, 6 y/o 7 con uno o varios grupos elegidos entre átomos de halógeno, grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆;

en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

50

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque X₂ y/o X₃ son diferentes de un átomo de hidrógeno;

en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

55

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque X₅ representa un átomo de hidrógeno;

en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

60

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque Y representa un átomo de hidrógeno;

en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

65

7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado entre:

N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-1H-indol-2-carboxamida;

ES 2 318 542 T3

N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-metoxi-1-(3-trifluorometil-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluoro-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
5 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3,5-dimetil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
10 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-metil-1-(3-trifluorometil-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-fenil-1*H*-indol-2-carboxamida
15 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-6-metoxi-1-(3-trifluorometil-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-cloro-1-(3-trifluorometil-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
20 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-4-metoxi-1-(3-trifluorometil-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-trifluorometil-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(4-trifluorometil-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
25 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(6-cloro-3-trifluorometil-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-metil-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
30 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-metoxi-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-trifluorometoxi-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-*terc*-butil-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
35 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-cloro-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-metilthio-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
40 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-sec-butyl-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-metoxi-1-fenil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-isopropil-fenil)-6-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
45 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-n-pentil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-ciclopentil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(bifenil-4-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;
50 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-n-propil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-metil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
55 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-isopropil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-*terc*-butyl-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
60 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-ciclohexil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-etoxy-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
65 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3,5-difluoro-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;

ES 2 318 542 T3

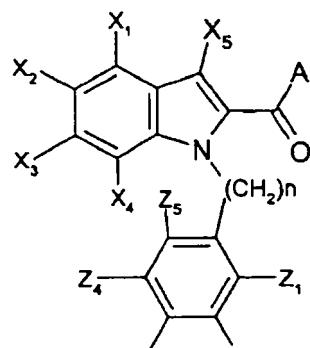
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(2-fluoro-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
5 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-bromo-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3,4-dimetil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
10 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(fenetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-isopropil-fenil)-5-trifluorometoxi-1*H*-indol-2-carboxamida;
15 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
20 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-6-il)-1-(3,5-dimetil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
25 *N*-(1,2,3-Trimetil-1*H*-indol-5-il)-1-(3,5-dimetil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(3,5-dimetil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
30 *N*-(1-metil-1*H*-indol-6-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-7-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
35 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-[2-(2-fluoro-fenil)etil]-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-[2-(4-fluoro-fenil)etil]-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
40 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fenilpropil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida;
45 *N*-(1-metil-1*H*-indol-7-il)-1-(3,5-dimetil-fenil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1,2,3-Trimetil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-4-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
50 *N*-(1,2-Dimetil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-[2-(4-*tert*-butilifenil)etil]-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida;
55 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-4,6-dimetoxi-1*H*-indol-2-carboxamida;
60 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-metilsulfonil-1*H*-indol-2-carboxamida;
65 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-nitro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-Isopropil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-4-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
70 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-isopropil-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-carboxamida;

ES 2 318 542 T3

N-(1*H*-Indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluoro-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-trifluorometoxi-1*H*-indol-2-carboxamida;
 5 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-4-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-*terc*-butil-1*H*-indol-2-carboxamida;
 10 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5-amino-1*H*-indol-2-carboxamida;
 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-6-metil-1*H*-indol-2-carboxamida;
 15 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-6-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-5,6-dimetoxi-1*H*-indol-2-carboxamida;
 20 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida;
 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-bencil-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
 25 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-[2-(3-trifluorometil-fenil)etil]-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida;
 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-[2-(3-fluoro-fenil)etil]-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida.

25 8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (IV)

30



35

40

45

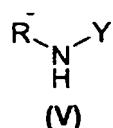
(IV)

en la que X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y A representa un grupo alcoxi C₁-C₄,

50

con un amiduro del compuesto de la fórmula general (V)

55



60

en la que R e Y son tales como los definidos en la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

65 a reflujo de un disolvente, preparándose el amiduro del compuesto de fórmula general (V) por acción previa de trimetilaluminio sobre los aminoindoles de fórmula general (V).

ES 2 318 542 T3

9. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se transforma un compuesto de fórmula general (IV)

5

10

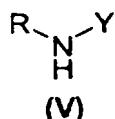
15

en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y A representa un grupo hidroxi,

en cloruro de ácido por acción del cloruro de tionilo a refluxo de un disolvente,

25 luego porque se hace reaccionar, en presencia de una base, el compuesto de fórmula general (IV) obtenido, en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y A representa un átomo de cloro, con el aminoindol de fórmula general (V),

30



35

en la que R e Y son tales como los definidos en la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

40 o bien porque se efectúa una reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula general (IV) en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y A representa un grupo hidroxi,

45 y el aminoindol de fórmula general (V), en la que R e Y son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento y de una base, en un disolvente.

50

10. Medicamento, **caracterizado** porque comprende un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o incluso un hidrato o un solvato del compuesto de la fórmula (I).

55 11. Composición farmacéutica, **caracterizada** porque comprende un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Utilización de un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1.

60 13. Utilización de un compuesto de la fórmula (I), según la reivindicación 12, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar el dolor y la inflamación, los trastornos urológicos, los trastornos ginecológicos, los trastornos gastrointestinales, los trastornos respiratorios, la psoriasis, el prurito, las irritaciones dérmicas, de los ojos o de las mucosas, el herpes, el zona, o a tratar la depresión.

65 14. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, **caracterizado** por que el dolor es de naturaleza crónica, neuropático (traumático, metabólico, infeccioso, tóxico, inducido por un tratamiento antocancerígeno o hiatrógeno), (osteo-) artrítico, reumático o bien de tipo fibromialgia, dolor de espalda, dolor asociado al cáncer, neuralgia facial, cefaleas, migraña, dolor de dientes, quemaduras, golpe de calor, mordedura o picadura, neuralgia post-herpética, dolor muscular, compresión nerviosa (central y/o periférica), traumatismos de la médula y/o del cerebro, isquemia (de la médula y/o del cerebro), neurodegeneración, accidentes vasculares hemorrágicos (de la médula y/o del cerebro), dolor después de apoplejía.

ES 2 318 542 T3

15. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, **caracterizado** por que los trastornos urológicos se eligen entre la hiperactividad de la vejiga, hiperreflexia vesical, inestabilidad vesical, incontinencia, micción urgente, incontinencia urinaria, cistitis, cólico nefrítico, hipersensibilidad pélvica y dolor pélvico.

5 16. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, **caracterizado** por que los trastornos ginecológicos se eligen entre la vulvodinia, los dolores asociados a salpingitis, a las dismenorreas.

10 17. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, **caracterizado** por que los trastornos gastrointestinales se eligen entre el trastorno del reflejo gastroesofágico, úlcera de estómago, úlcera de duodeno, dispepsia funcional, colitis, SII, enfermedad de Crohn, pancreatitis, esofagitis, cólico hepático.

18. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, **caracterizado** por que los trastornos respiratorios se eligen entre el asma, la tos, la EPOC, broncoconstricción y los trastornos inflamatorios.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65