(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 397 125**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2008** **E 08858294 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012** **EP 2231645**

(54) Título: **Derivados de oxindol sustituidos con halógeno en la posición 5 y su uso para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades dependientes de la vasopresina**

(30) Prioridad:

07.12.2007 US 12234

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2013

(73) Titular/es:

ABBOTT GMBH & CO. KG (100.0%)
MAX-PLANCK-RING 2
65205 WIESBADEN, DE

(72) Inventor/es:

BRAJE, WILFRIED;
OOST, THORSTEN;
NETZ, ASTRID;
WERNET, WOLFGANG;
UNGER, LILIANE;
HORNBERGER, WILFRIED y
LUBISCH, WILFRIED

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 397 125 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 oxindol sustituidos con halógeno en la posición 5 y su uso para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades dependientes de la vasopresina.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de oxindol sustituidos, a agentes farmacéuticos que los contienen y a su uso para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades dependientes de la vasopresina.

La vasopresina es una hormona endógena que tiene diferentes efectos en los órganos y tejidos. Se sospecha que el sistema de vasopresina desempeña un papel en diferentes estados patológicos tales como, por ejemplo, insuficiencia cardiaca e hipertensión arterial. En la actualidad, se conocen tres receptores (V1a, V1b o V3 y V2) por medio de los cuales la vasopresina proporciona sus numerosos efectos. Por tanto, están investigándose los antagonistas de estos receptores como posibles nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de enfermedades (M. Thibonnier, Exp. Opin. Invest. Drugs 1998, 7(5), 729-740).

Por la presente se describen nuevos oxindoles sustituidos que tienen un grupo fenilsulfonilo en la posición 1. Las 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas ya se han descrito como ligandos de los receptores de vasopresina. Los documentos WO 93/15051, WO 95/18105, WO 98/25901, WO 01/55130, WO 01/55134, WO 01/164668 y WO 01/98295 también describen derivados que tienen grupos arilsulfonilo en la posición 1 de la estructura de oxindol. Estos compuestos difieren de los compuestos según la invención esencialmente por los sustituyentes en la posición 3.

Así en los documentos WO 93/15051 y WO 98/25901 se describen 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas como ligandos de los receptores de vasopresina, en las que la estructura de oxindol está sustituida en la posición 3 con dos restos alquilo, que también pueden formar juntos un resto cicloalquilo (enlace espiro). Como alternativa, el anillo espiro puede contener heteroátomos, tales como oxígeno y nitrógeno (opcionalmente con sustituyentes).

El documento WO 95/18105 describe 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas como ligandos de los receptores de vasopresina, que tienen un átomo de nitrógeno en la posición 3. Además, en la posición 3 están unidos restos seleccionados de restos alquilo, cicloalquilo, fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos.

En el documento WO 03/008407 se describen 1-fenilsulfoniloxindoles, en los que en la posición 3 están unidas piridilpiperazinas por medio de un grupo urea, carbamato o 2-oxoetilo al oxindol.

En el documento WO 2005/030755 se describe como ejemplo 105 el éster 5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ílico del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico.

En el documento WO 2006/005609 se describe como ejemplo 66 el diclorhidrato de la [5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico.

Además de la afinidad de unión al receptor de vasopresina V1b, otras propiedades pueden ser ventajosas para el tratamiento y/la o profilaxis de enfermedades dependientes de la vasopresina, tales como, por ejemplo:

1.) una selectividad por el receptor de vasopresina V1b en comparación con el receptor de vasopresina V1a, es decir, el cociente de la afinidad de unión al receptor V1a (Ki(V1a) (determinada en la unidad “nanomolar (nM)”) y la afinidad de unión al receptor V1b (Ki(V1b)) (determinada en la unidad “nanomolar (nM)”). A mayor cociente Ki(V1a)/Ki(V1b), mayor selectividad por el V1b;

2.) una selectividad por el receptor de vasopresina V1b en comparación con el receptor de vasopresina V2, es decir, el cociente de la afinidad de unión al receptor V2 (Ki(V2) (determinada en la unidad “nanomolar (nM)”) y la afinidad de unión al receptor V1b (Ki(V1b)) (determinada en la unidad “nanomolar (nM)”). A mayor cociente Ki(V2)/Ki(V1b), mayor selectividad por el V1b;

3.) una selectividad por el receptor de vasopresina V1b en comparación con el receptor de oxitocina OT, es decir, el cociente de la afinidad de unión al receptor OT (Ki(OT) (determinada en la unidad “nanomolar (nM)”) y la afinidad de unión al receptor V1b (Ki(V1b)) (determinada en la unidad “nanomolar (nM)”). A mayor cociente Ki(OT)/Ki(V1b), mayor selectividad por el V1b;

4.) la estabilidad metabólica, por ejemplo, determinada a partir de las vidas medias, medidas *in vitro*, en microsomas del hígado de diferentes especies (por ejemplo, rata o ser humano);

5.) ninguna o sólo una inhibición baja de las enzimas citocromo P450 (CYP): citocromo P450 (CYP) es el nombre de una superfamilia de hemoproteínas con actividad enzimática (oxidasa). Son especialmente importantes para la degradación (metabolismo) de sustancias extrañas tales como fármacos y xenobióticos en

los organismos de mamíferos. Los representantes más importantes de los tipos y subtipos de CYP en el organismo humano son: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 y CYP 3A4. En el caso de una aplicación simultánea de inhibidores de CYP 3A4 (por ejemplo, jugo de pomelo, cimetidina, eritromicina) y fármacos, que se degradan a través de este sistema de enzimas y por tanto compiten por el mismo sitio de unión en la enzima, su degradación puede ralentizarse y de ese modo reforzarse los efectos y efectos secundarios del fármaco administrado de manera no deseada.

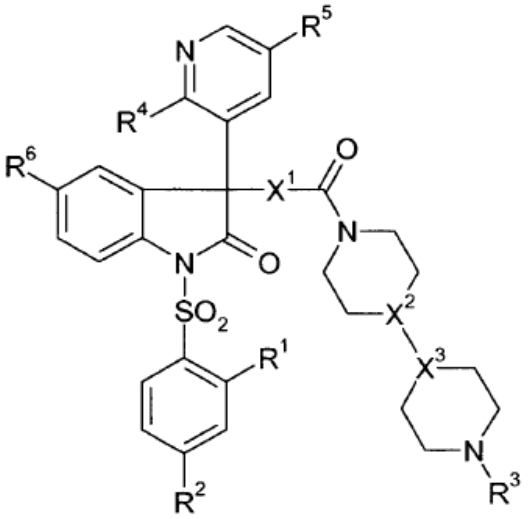
6.) una solubilidad adecuada en agua (en mg/ml);

7.) una farmacocinética adecuada (evolución temporal de la concentración del compuesto según la invención en el plasma o en tejidos, por ejemplo, el cerebro). La farmacocinética puede describirse mediante los siguientes parámetros: vida media (en h), volumen de distribución (en $l \cdot kg^{-1}$), aclaramiento del plasma (en $l \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$), AUC ("*area under the curve*", área bajo la curva de concentración-tiempo, en $ng \cdot h \cdot l^{-1}$), biodisponibilidad oral (la proporción normalizada respecto a la dosis de AUC tras la administración oral y AUC tras la administración intravenosa), la denominada razón de cerebro-plasma (la proporción de AUC en el tejido del cerebro y AUC en el plasma);

8.) ningún o sólo un bloqueo muy reducido del canal hERG: los compuestos que bloquean el canal hERG pueden provocar una prolongación del intervalo QT y de este modo conducir a perturbaciones serias del ritmo cardíaco (por ejemplo, la denominada "*torsade de pointes*"). El potencial de los compuestos para bloquear el canal hERG puede determinarse por medio de un ensayo de desplazamiento con dofetilida marcada radiactivamente descrito en la bibliografía (G.J. Diaz *et al*, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199). A menos CI50 en este "ensayo de dofetilida", más probable es un bloqueo potente del hERG. Además, el bloqueo del canal hERG puede medirse mediante experimentos electrofisiológicos en células que se transfectaron con el canal hERG, mediante el denominado "registro electrofisiológico de fijación de tensión de células completas" (G.J. Diaz *et al*, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199).

El objetivo de la presente invención era poner a disposición compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de diferentes enfermedades dependientes de la vasopresina. Los compuestos deben tener una actividad y selectividad altas, sobre todo una afinidad y selectividad altas con respecto al receptor de vasopresina V1b. Además, la sustancia según la invención debe tener una o más de las ventajas 1.) a 8.) mencionadas anteriormente.

El objetivo se soluciona mediante compuestos de fórmula I



(I)

en la que

R^1 representa hidrógeno, metoxilo o etoxilo;

R^2 representa hidrógeno o metoxilo;

R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

R^4 representa etoxilo o isopropoxilo;

R^5 representa H o metilo;

R^6 representa Cl o F;

X^1 representa O, NH o CH_2; y

X^2 y X^3 representan N o CH, con la condición de que X^2 y X^3 no representen simultáneamente N;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I (también "compuestos I" a continuación), así como a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos I.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, que también se denominan sales fisiológicamente aceptables, pueden obtenerse por regla general mediante la reacción de la base libre de los compuestos I según la invención (es decir, de los compuestos I según la fórmula estructural I) con ácidos adecuados. Ácidos adecuados se exponen por ejemplo en "Fortschritte der Arzneimittelforschung", 1966, Birkhäuser Verlag, tomo 10, págs. 224-285. A éstos pertenecen por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido maleico y ácido fumárico.

Alquilo C_1-C_4 en el contexto de la presente invención representa un resto alquilo lineal o ramificado con de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo.

Alcoxilo C_1-C_3 en el contexto de la presente invención representa un resto alquilo lineal o ramificado unido a través de un átomo de oxígeno con de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos son metoxilo, etoxilo, n-propoxilo e isopropoxilo.

Los compuestos de fórmula I según la invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden estar presentes en forma de solvatos o hidratos. Por solvatos se entiende en el contexto de la presente invención formas cristalinas de los compuestos I o de sus sales farmacéuticamente aceptables que contienen moléculas de disolvente incorporadas en la estructura cristalina. Preferiblemente, las moléculas de disolvente están incorporadas en proporciones estequiométricas. Los hidratos son una forma especial de los solvatos; el disolvente en este caso es agua.

Las indicaciones realizadas a continuación con respecto a las características adecuadas y preferidas de la presente invención, en particular con respecto a los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X^1, X^2 y X^3 del compuesto I, pero también con respecto a las características del procedimiento según la invención y del uso según la invención son válidas tanto por sí mismas como preferiblemente en cualquier combinación posible entre ellas.

Los compuestos I se proporcionan preferiblemente en forma de una base libre (es decir, según la fórmula estructural I) o en forma de sus sales de adición de ácido.

En una forma de realización preferida, R^1 representa hidrógeno o metoxilo.

En una forma de realización especialmente preferida, R^1 y R^2 representan metoxilo.

En una forma de realización preferida, R^3 representa hidrógeno, metilo o etilo, en particular hidrógeno o metilo y especialmente metilo.

En una forma de realización preferida, R^4 representa etoxilo y R^5 representa H.

En una forma de realización preferida de manera alternativa, R^4 representa etoxilo y R^5 representa metilo.

En una forma de realización preferida de manera alternativa, R^4 representa isopropoxilo y R^5 representa H.

De manera especialmente preferida R^4 representa etoxilo y R^5 representa H.

En una forma de realización preferida, R^6 representa Cl.

En una forma de realización preferida de manera alternativa, R^6 representa F.

De manera especialmente preferida, R^6 representa Cl.

En una forma de realización preferida, X^1 representa NH.

En una forma de realización preferida de manera alternativa, X^1 representa O.

En una forma de realización preferida de manera alternativa, X^1 representa CH_2.

De manera especialmente preferida, X^1 representa NH o CH_2 y en particular NH.

En una forma de realización preferida, una de las variables X^2, X^3 representa N y la otra representa CH.

En una forma de realización especialmente preferida a este respecto, X^2 representa N y X^3 representa CH.

En una forma de realización especialmente preferida de manera alternativa, X^2 representa CH y X^3 representa N.

En una forma de realización especialmente preferida de manera alternativa, ambas variables X^2, X^3 representan CH.

Un objeto preferido de la invención son compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es hidrógeno o metoxilo;

R^2 es hidrógeno o metoxilo;

R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es Cl;

X^1 es NH, O o CH_2;

X^2 es N o CH;

X^3 es N o CH;

en la que X^2 y X^3 no representan simultáneamente N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un objeto especialmente preferido de la invención son compuestos de fórmula I en la que

R^1 es hidrógeno o metoxilo;

R^2 es hidrógeno o metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es Cl;

X^1 es NH, O o CH_2;

X^2 es N o CH;

X^3 es N o CH;

en la que X^2 y X^3 no representan simultáneamente N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un objeto más preferido de la invención son compuestos de fórmula I en la que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es Cl;

X^1 es NH, O o CH_2;

X^2 es N o CH;

X^3 es N o CH;

en la que X^2 y X^3 no representan simultáneamente N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un objeto aún más preferido de la invención son compuestos de fórmula I en la que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es Cl;

X^1 es NH;

X^2 es N o CH;

X^3 es N o CH;

en la que X^2 y X^3 no representan simultáneamente N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un objeto aún más preferido de manera alternativa de la invención son compuestos alternativos de fórmula I, en la que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es Cl;

X^1 es CH_2;

X^2 es N o CH;

X^3 es N o CH;

en la que X^2 y X^3 no representan simultáneamente N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular son objeto de la invención compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es Cl;

X^1 es NH;

X^2 es N;

X^3 es CH;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular también son objeto de la invención compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es Cl;

X^1 es NH;

X^2 es CH;

X^3 es N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular también son objeto de la invención compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es Cl;

X^1 es NH;

X^2 es CH;

X^3 es CH;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un objeto preferido de manera alternativa de la invención son compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es hidrógeno o metoxilo;

R^2 es hidrógeno o metoxilo;

R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es metilo;

R^6 es Cl;

X^1 es NH, O o CH_2;

X^2 es N o CH;

X^3 es N o CH;

en la que X^2 y X^3 no representan simultáneamente N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un objeto especialmente preferido de manera alternativa de la invención son compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es hidrógeno o metoxilo;

R^2 es hidrógeno o metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es metilo;

R^6 es Cl;

X^1 es NH, O o CH_2;

X^2 es N o CH;

X^3 es N o CH;

en la que X^2 y X^3 no representan simultáneamente N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un objeto más preferido de manera alternativa de la invención son compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es metilo;

R^6 es Cl;

X^1 es NH, O o CH_2;

X^2 es N o CH;

X^3 es N o CH;

en la que X^2 y X^3 no representan simultáneamente N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un objeto aún más preferido de manera alternativa de la invención son compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es metilo;

R^6 es Cl;

X^1 es NH;

X^2 es N o CH;

X^3 es N o CH;

en la que X^2 y X^3 no representan simultáneamente N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un objeto aún más preferido de manera alternativa de la invención son compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es metilo;

R^6 es Cl;

X^1 es CH_2;

X^2 es N o CH;

X^3 es N o CH;

en la que X^2 y X^3 no representan simultáneamente N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular son objeto de la invención los compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es metilo;

R^6 es Cl;

X^1 es NH;

X^2 es N;

X^3 es CH;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular también son objeto de la invención los compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es metilo;

R^6 es Cl;

X^1 es NH;

X^2 es CH;

X^3 es N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular también son objeto de la invención los compuestos de fórmula I, en la que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo o etilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es metilo;

R^6 es Cl;

X^1 es NH;

X^2 es CH;

X^3 es CH;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se prefiere especialmente el compuesto I, en el que

R^1 es metoxilo;

R^2 es metoxilo;

R^3 es metilo;

R^4 es etoxilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es Cl;

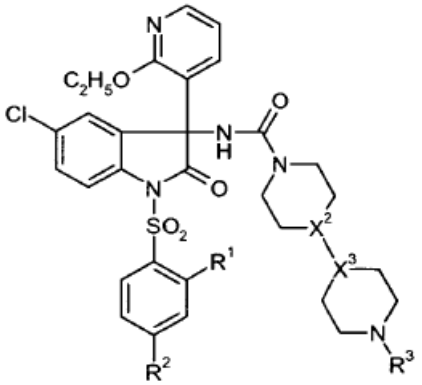
X^1 es NH;

X^2 es N;

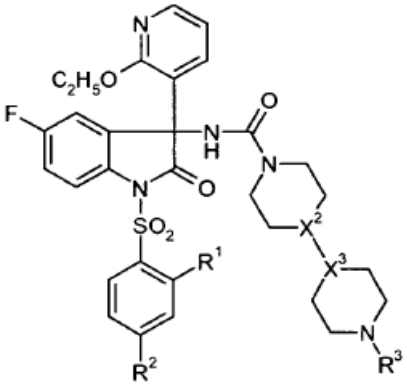
X^3 es CH;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

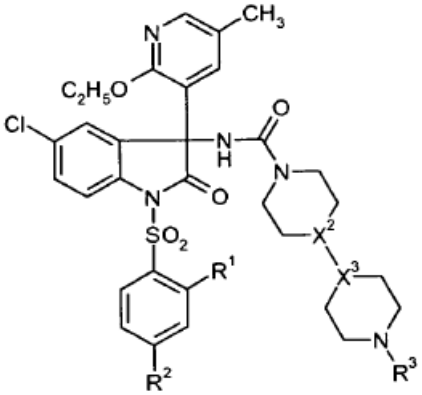
Ejemplos de la forma de realización preferida de la presente invención son compuestos de fórmulas I.1 a I.18 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que los restos X^2, X^3, R^1, R^2 y R^3 adoptan en cada caso los significados mencionados en cada línea en la siguiente tabla 1.



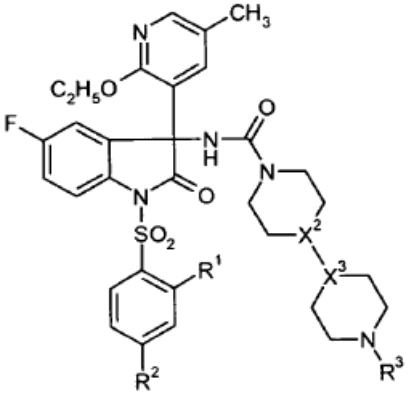
(I.1)



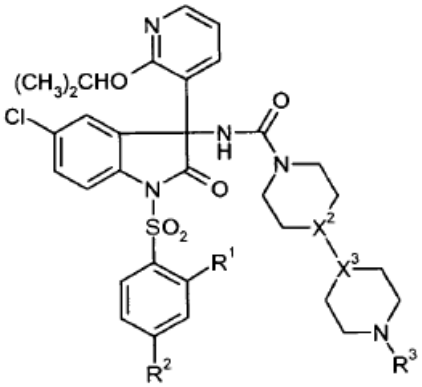
(I.2)



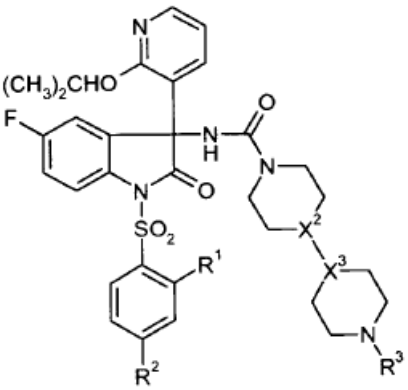
(I.3)



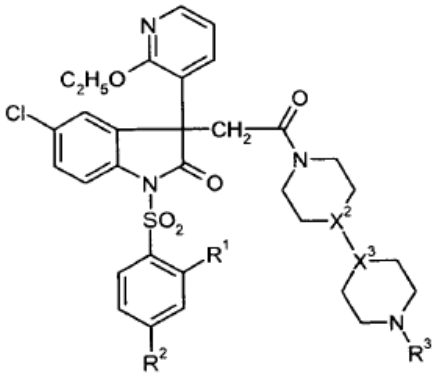
(I.4)



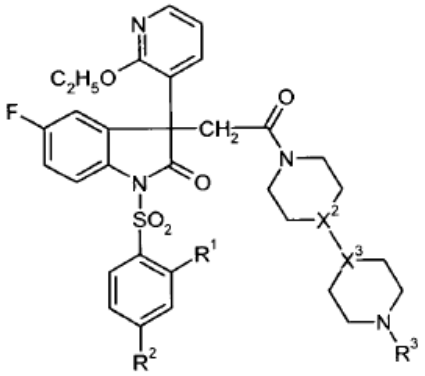
(I.5)



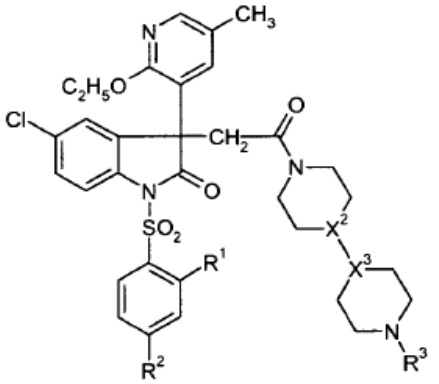
(I.6)



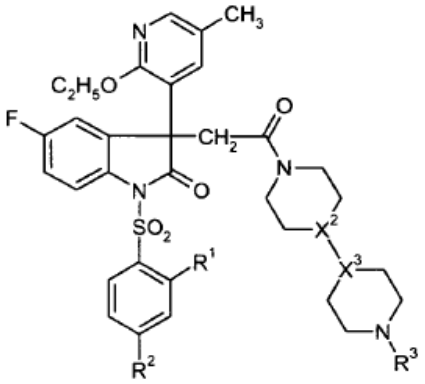
(I.7)



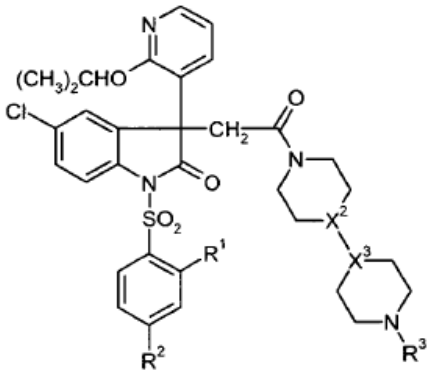
(I.8)



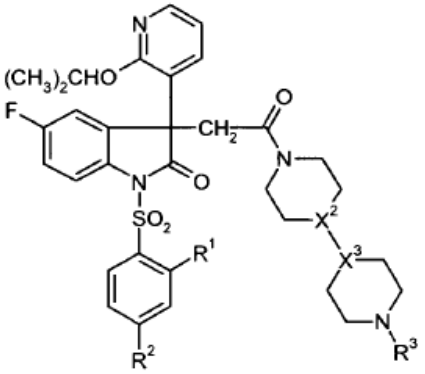
(I.9)



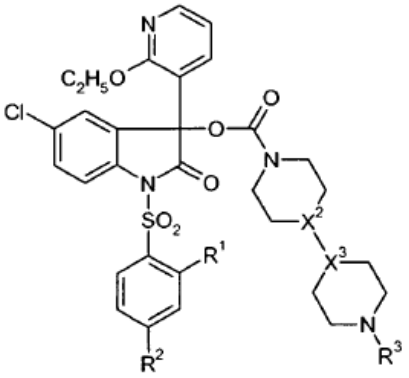
(I.10)



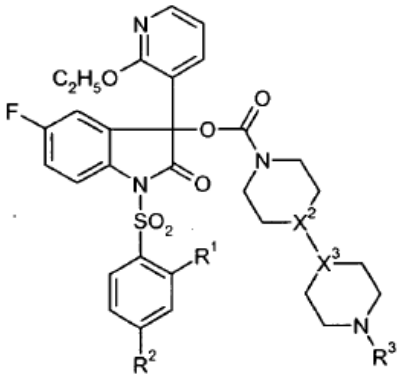
(I.11)



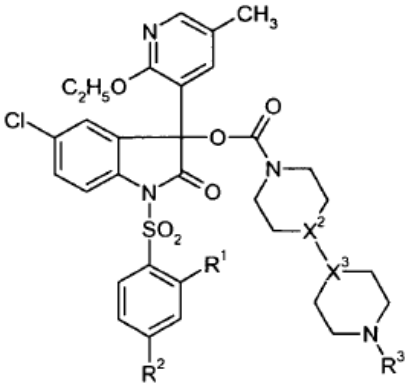
(I.12)



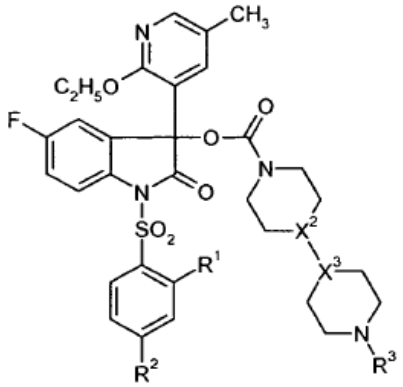
(I.13)



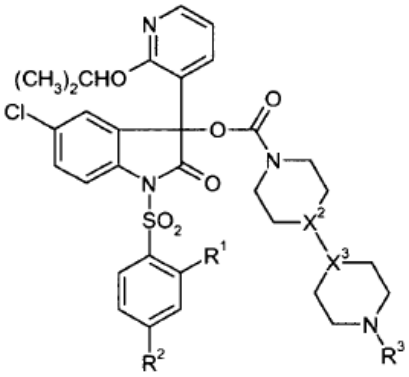
(I.14)



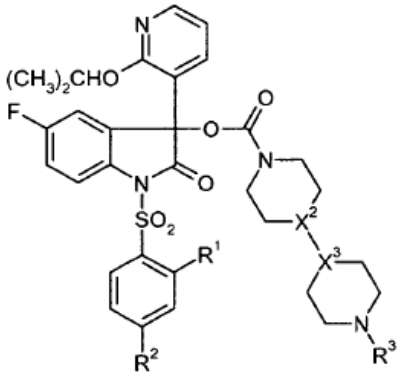
(I.15)



(I.16)



(I.17)



(I.18)

Tabla 1:

N.º de ejemplo.	X^2	X^3	R^1	R^2	R^3
A-1.	N	CH	metoxilo	metoxilo	metilo
A-2.	N	CH	metoxilo	H	metilo
A-3.	N	CH	etoxilo	H	metilo
A-4.	N	CH	H	H	metilo
A-5.	N	CH	H	metoxilo	metilo
A-6.	N	CH	etoxilo	metoxilo	metilo
A-7.	N	CH	metoxilo	metoxilo	etilo
A-8.	N	CH	metoxilo	H	etilo
A-9.	N	CH	etoxilo	H	etilo
A-10.	N	CH	H	H	etilo
A-11.	N	CH	H	metoxilo	etilo
A-12.	N	CH	etoxilo	metoxilo	etilo
A-13.	N	CH	metoxilo	metoxilo	n-propilo
A-14.	N	CH	metoxilo	H	n-propilo
A-15.	N	CH	etoxilo	H	n-propilo
A-16.	N	CH	H	H	n-propilo
A-17.	N	CH	H	metoxilo	n-propilo
A-18.	N	CH	etoxilo	metoxilo	n-propilo
A-19.	N	CH	metoxilo	metoxilo	isopropilo
A-20.	N	CH	metoxilo	H	isopropilo
A-21.	N	CH	etoxilo	H	isopropilo
A-22.	N	CH	H	H	isopropilo
A-23.	N	CH	H	metoxilo	isopropilo
A-24.	N	CH	etoxilo	metoxilo	isopropilo

(continuación)

N.º de ejemplo.	X^2	X^3	R^1	R^2	R^3
A-25.	N	CH	metoxilo	metoxilo	H
A-26.	N	CH	metoxilo	H	H
A-27.	N	CH	etoxilo	H	H
A-28.	N	CH	H	H	H
A-29.	N	CH	H	metoxilo	H
A-30.	N	CH	etoxilo	metoxilo	H
A-31.	CH	N	metoxilo	metoxilo	metilo
A-32.	CH	N	metoxilo	H	metilo
A-33.	CH	N	etoxilo	H	metilo
A-34.	CH	N	H	H	metilo
A-35.	CH	N	H	metoxilo	metilo
A-36.	CH	N	etoxilo	metoxilo	metilo
A-37.	CH	N	metoxilo	metoxilo	etilo
A-38.	CH	N	metoxilo	H	etilo
A-39.	CH	N	etoxilo	H	etilo
A-40.	CH	N	H	H	etilo
A-41.	CH	N	H	metoxilo	etilo
A-42.	CH	N	etoxilo	metoxilo	etilo
A-43.	CH	N	metoxilo	metoxilo	n-propilo
A-44.	CH	N	metoxilo	H	n-propilo
A-45.	CH	N	etoxilo	H	n-propilo
A-46.	CH	N	H	H	n-propilo
A-47.	CH	N	H	metoxilo	n-propilo
A-48.	CH	N	etoxilo	metoxilo	n-propilo

(continuación)

N.º de ejemplo.	X^2	X^3	R^1	R^2	R^3
A-49.	CH	N	metoxilo	metoxilo	isopropilo
A-50.	CH	N	metoxilo	H	isopropilo
A-51.	CH	N	etoxilo	H	isopropilo
A-52.	CH	N	H	H	isopropilo
A-53.	CH	N	H	metoxilo	isopropilo
A-54.	CH	N	etoxilo	metoxilo	isopropilo
A-55.	CH	N	metoxilo	metoxilo	H
A-56.	CH	N	metoxilo	H	H
A-57.	CH	N	etoxilo	H	H
A-58.	CH	N	H	H	H
A-59.	CH	N	H	metoxilo	H
A-60.	CH	N	etoxilo	metoxilo	H
A-61.	CH	CH	metoxilo	metoxilo	metilo
A-62.	CH	CH	metoxilo	H	metilo
A-63.	CH	CH	etoxilo	H	metilo
A-64.	CH	CH	H	H	metilo
A-65.	CH	CH	H	metoxilo	metilo
A-66.	CH	CH	etoxilo	metoxilo	metilo
A-67.	CH	CH	metoxilo	metoxilo	etilo
A-68.	CH	CH	metoxilo	H	etilo
A-69.	CH	CH	etoxilo	H	etilo
A-70.	CH	CH	H	H	etilo
A-71.	CH	CH	H	metoxilo	etilo
A-72.	CH	CH	etoxilo	metoxilo	metilo

(continuación)

N.º de ejemplo.	X^2	X^3	R^1	R^2	R^3
A-73.	CH	CH	metoxilo	metoxilo	n-propilo
A-74.	CH	CH	metoxilo	H	n-propilo
A-75.	CH	CH	etoxilo	H	n-propilo
A-76.	CH	CH	H	H	n-propilo
A-77.	CH	CH	H	metoxilo	n-propilo
A-78.	CH	CH	etoxilo	metoxilo	n-propilo
A-79.	CH	CH	metoxilo	metoxilo	isopropilo
A-80.	CH	CH	metoxilo	H	isopropilo
A-81.	CH	CH	etoxilo	H	isopropilo
A-82.	CH	CH	H	H	isopropilo
A-83.	CH	CH	H	metoxilo	isopropilo
A-84.	CH	CH	etoxilo	metoxilo	isopropilo
A-85.	CH	CH	metoxilo	metoxilo	H
A-86.	CH	CH	metoxilo	H	H
A-87.	CH	CH	etoxilo	H	H
A-88.	CH	CH	H	H	H
A-89.	CH	CH	H	metoxilo	H
A-90.	CH	CH	etoxilo	metoxilo	H

De los compuestos I.1 a 1.18 mencionados anteriormente se prefieren los compuestos de fórmulas 1.1, I.3, I.5, ,I.7, I.9, I.11, I.13, I.15 y I.17, en las que los restos X^2, X^3, R^1, R^2 y R^3 adoptan en cada caso los significados mencionados en cada línea en la tabla 1. De entre estos se prefieren a su vez los compuestos de fórmulas I.1, I.3, I.5, I.7 y I.13, en los que los restos X^2, X^3, R^1, R^2 y R^3 adoptan en cada caso los significados mencionados en cada línea en la tabla 1.

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula 1,1, en la que los restos X^2, X^3, R^1, R^2 y R^3 adoptan en cada caso los significados mencionados en la tabla 1 en las líneas A-1, A-2, A-4, A-7, A-31, A-32, A-34, A-37, A-38, A-40, A-61, A-67 y A-85, preferiblemente aquéllos de las líneas A-1, A-2, A-4, A-7, A-31, A-37, A-38, A-61 y A-67, y en particular aquéllos de las líneas A-1, A-4, A-7, A-31, A-37, A-61 y A-67.

También se prefieren especialmente los compuestos de fórmula 1.3, en la que los restos X^2, X^3, R^1, R^2 y R^3 adoptan en cada caso los significados mencionados en la tabla 1 en las líneas A-1, A-7, A-31 y A-37, y preferiblemente aquéllos de las líneas A-1 y A-7.

También se prefieren especialmente los compuestos de fórmula 1.5, en la que los restos X^2, X^3, R^1, R^2 y R^3 adoptan en cada caso los significados mencionados en la tabla 1 en las líneas A-1, A-7, A-31 y A-37, y preferiblemente aquéllos de las líneas A-1 y A-7.

También se prefieren especialmente los compuestos de fórmula 1.7, en la que los restos X^2, X^3, R^1, R^2 y R^3 adoptan en cada caso los significados mencionados en la tabla 1 en las líneas A-1, A-4, A-31, A-34, A-37 y A-40, y preferiblemente aquél de la línea A-1.

También se prefieren especialmente los compuestos de fórmula 1.13, en la que los restos X^2, X^3, R^1, R^2 y R^3 adoptan en cada caso los significados mencionados en la tabla 1 en las líneas A-1, A-2, A-4, A-31, A-32 y A-34, y preferiblemente aquél de la línea A-2.

Entre estos compuestos especialmente preferidos se prefieren a su vez los compuestos I.1, 1.3, 1.5 y 1.7, en los que los restos X^2, X^3, R^1, R^2 y R^3 tienen los significados indicados para los respectivos compuestos. Entre éstos se prefieren especialmente los compuestos de fórmulas 1.1, 1.3 y 1.5 y en particular de fórmulas 1.1 y 1.3, prefiriéndose aún más los compuestos de fórmula I.1.

Los compuestos I según la invención presentan en la posición 3 del anillo de 2-oxindol un centro de quiralidad. Por tanto, los compuestos según la invención pueden estar presentes como una mezcla 1:1 de enantiómeros (racemato) o como una mezcla no racémica de enantiómeros, en la que está enriquecido uno de los dos enantiómeros, o bien el enantiómero que hace girar hacia la izquierda el plano de vibración de la luz linealmente polarizada (es decir, levógiro) (a continuación enantiómero (-)) o bien el enantiómero que hace girar hacia la derecha el plano de vibración de la luz linealmente polarizada (es decir, dextrógiro) (a continuación enantiómero (+)),, o bien como compuestos enantioméricamente puros de manera esencial, es decir el enantiómero (-) o enantiómero (+) enantioméricamente puro de manera esencial. Dado que en los compuestos según la invención sólo existe un centro de asimetría y ningún eje/plano de quiralidad, una mezcla no racémica también puede definirse como una mezcla de enantiómeros, en la que predomina o bien el enantiómero R o bien el S. Por consiguiente, los compuestos enantioméricamente puros de manera esencial pueden definirse también como un enantiómero R enantioméricamente puro de manera esencial o un enantiómero S enantioméricamente puro de manera esencial.

Por “compuestos enantioméricamente puros de manera esencial” se entiende en el contexto de la presente invención aquellos compuestos que presentan un exceso enantiomérico (*enantiomeric excess*, ee; % ee = (R-S)/(R+S) x 100 o (S-R)/(S+R) x 100) de al menos el 80% ee, preferiblemente de al menos el 85% ee, más preferiblemente de al menos el 90% ee, todavía más preferiblemente de al menos el 95% y en particular de al menos el 98% ee.

En una forma de realización de la invención, los compuestos según la invención están presentes como compuestos enantioméricamente puros de manera esencial. Se prefieren especialmente los compuestos que presentan un exceso enantiomérico de al menos el 85% ee, más preferiblemente de al menos el 90% ee, todavía más preferiblemente de al menos el 95% ee y en particular de al menos el 98% ee.

Por tanto son objeto de la invención tanto los enantiómeros puros como también sus mezclas, por ejemplo, mezclas en las que está presente un enantiómero en forma enriquecida, pero también los racematos. También son objeto de la invención las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros puros de los compuestos I así como las mezclas enantioméricas en forma de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos I.

Formas de realización preferidas de la invención son compuestos de fórmula I, como se expuso anteriormente, caracterizados porque están presentes en una forma ópticamente activa, y en cada caso se trata del enantiómero que hace girar hacia la derecha el plano de vibración de la luz polarizada (es decir, dextrógiro), del compuesto de fórmula I en cuestión en forma de la base libre o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los enantiómeros con rotación hacia la derecha o dextrógiros de los compuestos I se denominarán a continuación también enantiómeros (+).

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se expuso anteriormente, en los que el enantiómero (+) correspondiente está presente en una pureza óptica (enantiomeric excess, ee) de más del 50% ee, de manera especialmente preferible de al menos el 80% ee, más preferiblemente de al menos el 90% ee y todavía más preferiblemente de al menos el 95% ee y en particular de al menos el 98% ee.

Formas de realización igualmente preferidas de la invención son compuestos de fórmula general I, como se expuso anteriormente, caracterizados porque se encuentran en una forma ópticamente inactiva, es decir en forma del racemato, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del racemato.

Las indicaciones realizadas en el contexto de la presente invención con respecto a la dirección de rotación de la luz polarizada se refieren preferiblemente a los signos [(+) o (-)] tal como se determinan en cloroformo como disolvente o en mezclas de disolvente que contienen cloroformo, en particular en cloroformo.

A continuación se describen rutas sintéticas a modo de ejemplo para la producción de derivados de oxindol según la invención.

La producción de los compuestos según la invención puede tener lugar usando las especificaciones descritas en los documentos WO 2005/030755 y WO 2006/005609 para la síntesis de compuestos análogos y se esboza a modo de ejemplo en los esquemas de síntesis 1 a 3. Las variables en estos esquemas sintéticos tienen los mismos significados que en la fórmula I.

Las 3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-onas IV pueden obtenerse mediante la adición de heterociclos III metalados al grupo 3-ceto de las isatinas II. Los heterociclos metalados, como por ejemplo los compuestos de Grignard (Mg) o de organolitio correspondientes, pueden obtenerse de manera habitual a partir de compuestos halogenados o hidrocarbonados. Especificaciones a modo de ejemplo están contenidas en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo 13, 1-2, cap. Mg- bzw. Li-Verbindungen. Las isatinas II o bien pueden obtenerse comercialmente o bien se producen en analogía con los métodos descritos en la literatura (Advances in Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky y A.J. Boulton, Academic Press, Nueva York, 1975, 18, 2-58; J. Brazil. Chem. Soc. 12, 273-324, 2001).

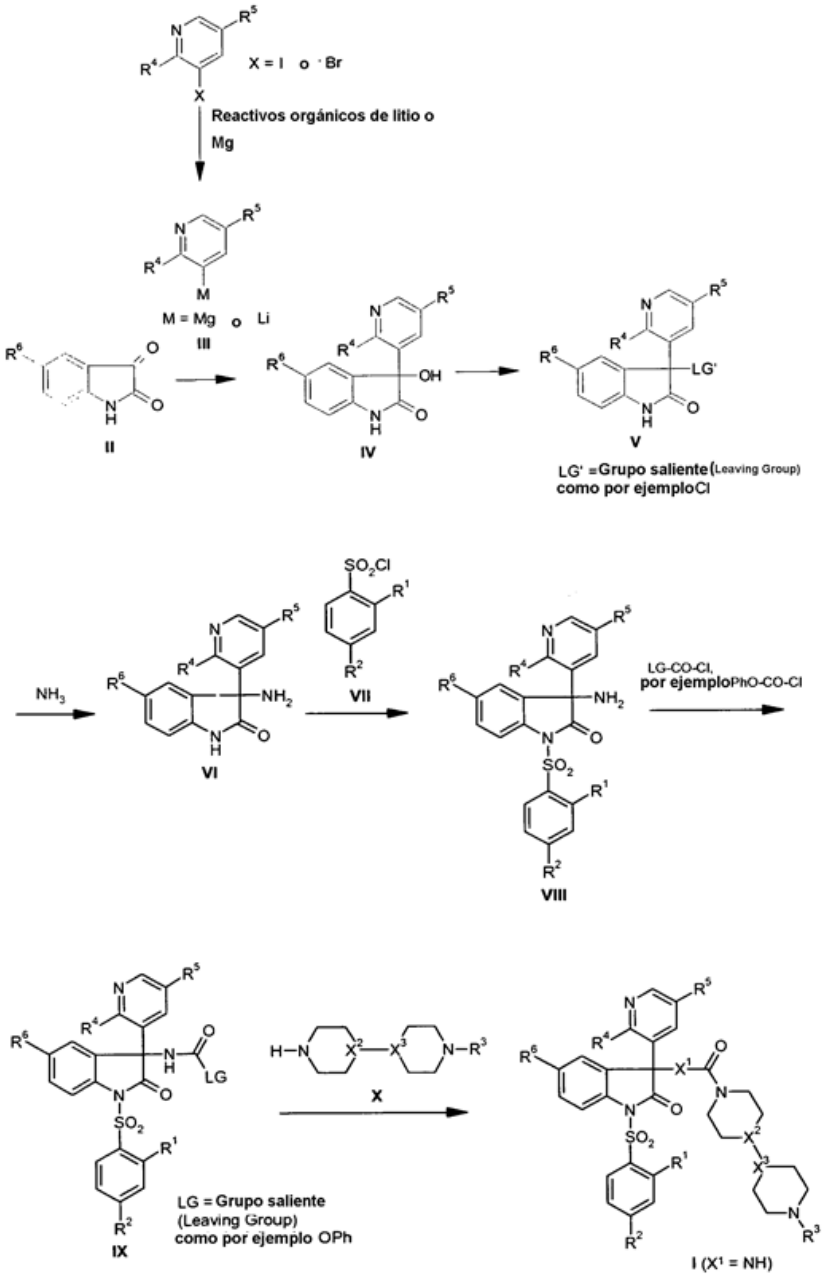
Los 3-hidroxioxindoles IV pueden transformarse en los compuestos V, que tienen un grupo saliente LG' en la posición 3, siendo el grupo saliente LG' un grupo saliente habitual, tal como por ejemplo, cloruro o bromuro. Puede producirse el producto intermedio V con por ejemplo, LG' = cloro tratando el alcohol IV con cloruro de tionilo en presencia de una base, tal como por ejemplo piridina, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los compuestos V pueden hacerse reaccionar posteriormente con aminas, tales como por ejemplo, amoníaco, en una reacción de sustitución para dar las aminas VI. Los compuestos VI pueden transformarse posteriormente mediante el tratamiento con cloruros de ácido sulfónico VII tras la desprotonación con una base fuerte tal como por ejemplo terc-butilato de potasio o hidruro de sodio en DMF, en el producto sulfonilado VIII. Los cloruros de ácido sulfónico VII empleados pueden o bien adquirirse comercialmente o bien producirse mediante procedimientos conocidos (por ejemplo, J. Med. Chem. 40, 1149 (1997)).

La producción de los compuestos de fórmula general I según la invención, que tienen un grupo urea en la posición 3, puede tener lugar tal como se describe en los documentos WO 2005/030755 y WO 2006/005609 y como se muestra en el esquema de síntesis 1, en un procedimiento de dos etapas: en primer lugar, los compuestos VIII se hacen reaccionar con éster fenólico del ácido clorofórmico en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina para dar el carbamato de fenilo IX correspondiente.

La reacción posterior con aminas X, dado el caso a temperatura elevada y con adición de bases auxiliares tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina, conduce a los compuestos de fórmula general (I) según la invención con un puente de urea (X^1 = NH). Las aminas X pueden o bien adquirirse comercialmente o bien producirse mediante métodos conocidos en la literatura. La producción de los compuestos I según la invención con R^3 = H puede tener lugar usando las aminas Boc-protegidas apropiadas (R^3 = Boc). El grupo protector Boc puede eliminarse posteriormente, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano.

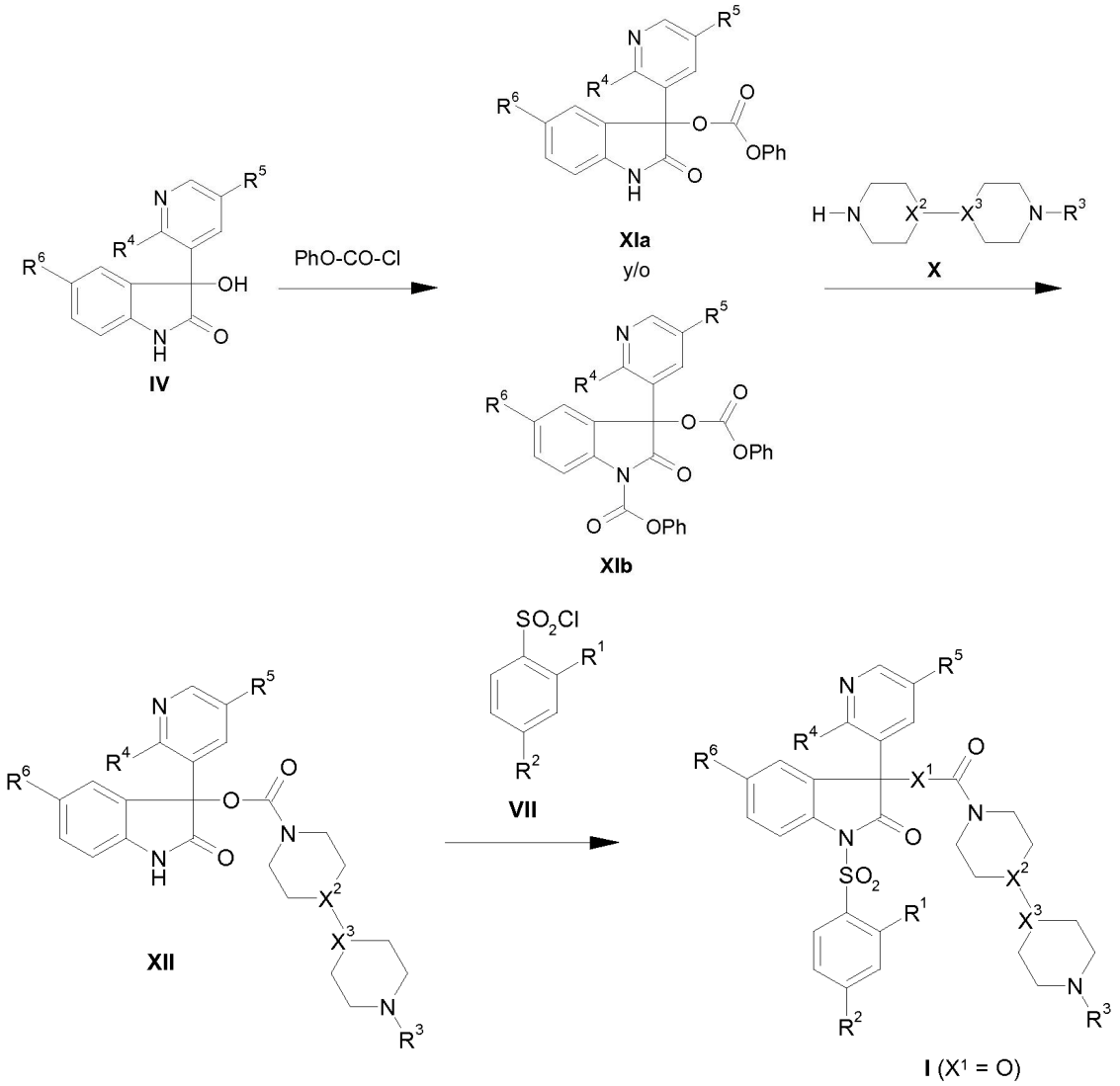
ESQUEMA DE SÍNTESIS 1



F= Fenilo

La producción de los compuestos de fórmula general I según la invención, que tienen un grupo carbamato en la posición 3 (X^1 = O), puede tener lugar como se describe en el documento WO 2006/005609 y se muestra en el esquema de síntesis 2: en primer lugar, el compuesto 3-hidroxi IV se hace reaccionar con éster fenólico del ácido clorofórmico para dar los derivados de carbonato de fenilo XIa y/o XIb. Con un exceso de amina X se obtienen los derivados de carbamato XII, que posteriormente pueden transformarse en las condiciones habituales (desprotonación con una base fuerte tal como, por ejemplo, hidruro de sodio o terc-butilato de potasio en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo DMF, seguido por el tratamiento con cloruros de ácido sulfónico VII) en los compuestos I según la invención con un puente de carbamato.

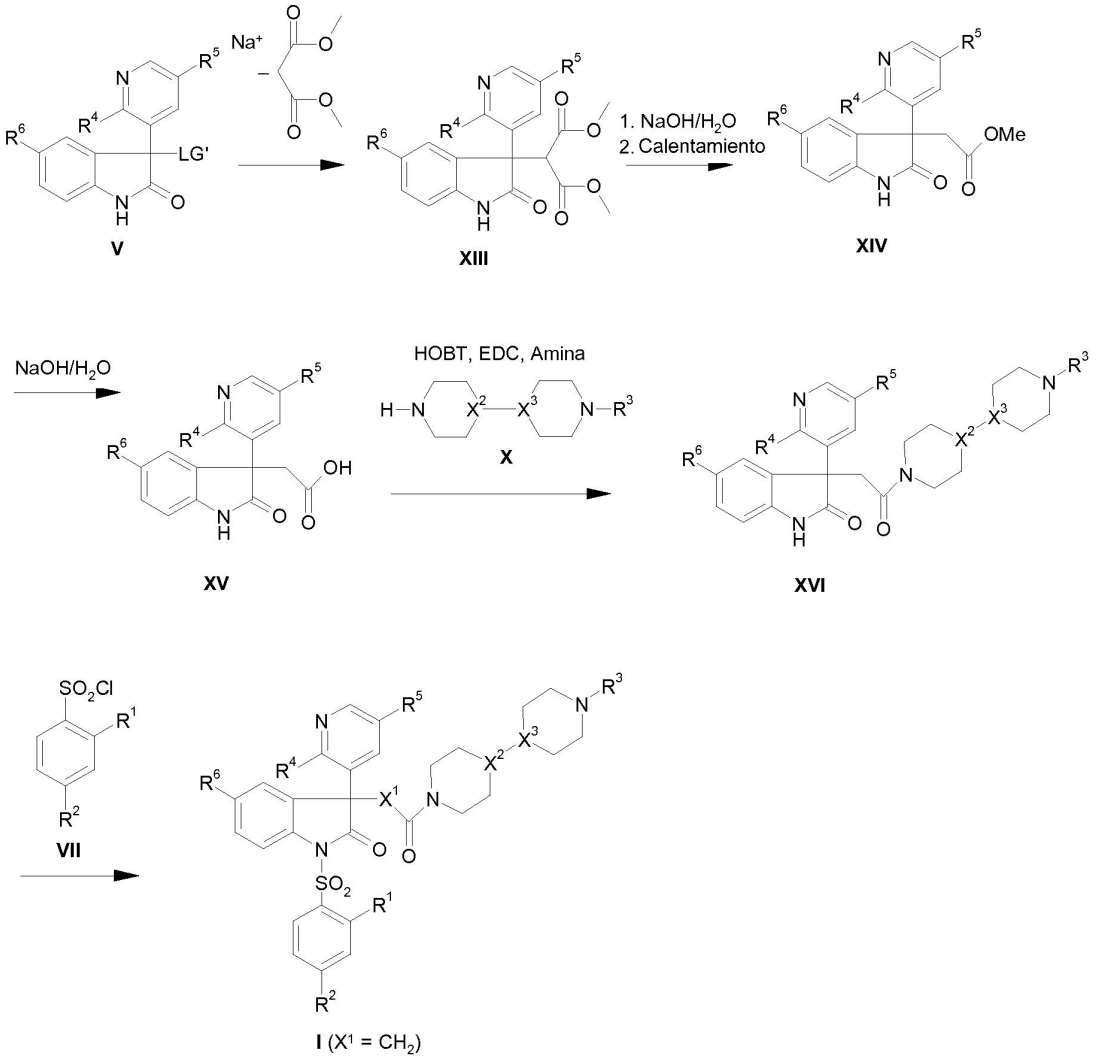
ESQUEMA DE SÍNTESIS 2



F = Fenilo

La producción de los compuestos de fórmula general I según la invención, que tienen un grupo 2-oxoetilo en la posición 3 ($X^1 = CH_2$), puede tener lugar como se muestra en el esquema de síntesis 3. La introducción del grupo ácido acético puede tener lugar como se describe en el documento WO 2006/005609 en una secuencia de 4 etapas (1. sustitución del grupo saliente LG' en V mediante la sal sódica de malonato de dimetilo, 2. saponificación del primer grupo éster, 3. descarboxilación térmica, 4. saponificación del segundo grupo éster). La cadena lateral de amina X puede acoplarse al ácido carboxílico XV usando los reactivos de acoplamiento convencionales conocidos en la química de péptidos, tales como, por ejemplo EDC (clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida) y HOBT (1-hidroxibenzotriazol) en un disolvente tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. La sulfonilación puede tener lugar mediante la desprotonación de los productos de acoplamiento XVI con una base fuerte tal como por ejemplo hidruro de sodio o terc-butilato de potasio y tratamiento posterior con cloruros de ácido sulfónico VII en un disolvente tal como, por ejemplo, DMF, y conduce a los compuestos I según la invención con un puente amida.

ESQUEMA DE SÍNTESIS 3



Me = Metilo

Un objeto adicional de la presente invención se refiere a un agente farmacéutico que contiene al menos un compuesto de fórmula general I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se expuso anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos adecuados dependen entre otras cosas de la forma de administración del agente y son conocidos básicamente para el experto en la técnica. Más adelante se describen algunos vehículos adecuados.

Un objeto adicional de la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades dependientes de la vasopresina.

Las enfermedades dependientes de la vasopresina son aquéllas en las que el progreso de la enfermedad depende al menos parcialmente de la vasopresina, es decir, enfermedades que muestran un nivel elevado de vasopresina, que puede contribuir directa o indirectamente al cuadro clínico. Dicho de otra manera, las enfermedades dependientes de la vasopresina son aquéllas que pueden verse influidas por la modulación del receptor de vasopresina, por ejemplo, mediante la administración de un ligando del receptor de vasopresina (agonista, antagonista, agonista/antagonista parcial, agonista inverso, etc.).

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I según la invención o de sales farmacéuticamente aceptables para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas de diabetes, resistencia a la insulina, enuresis nocturna, incontinencia y enfermedades en las que se producen trastornos de la coagulación de la sangre, y/o retardo de la micción. Por el término “diabetes” se entienden todos los tipos de diabetes, especialmente diabetes mellitus (incluyendo de tipo I y en particular de tipo II), diabetes renal y en particular diabetes

insípida. Preferiblemente en el caso de los tipos de diabetes se trata de diabetes mellitus del tipo II (con resistencia a la insulina) o diabetes insípida.

En una forma de realización preferida adicional, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I según la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas de hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, espasmo coronario, angina inestable, ACTP (angioplastia coronaria transluminal percutánea), isquemias del corazón, trastornos del sistema renal, edemas, vasoespasmo renal, necrosis de la corteza renal, hiponatremia, hipocalemia, síndrome de Schwartz-Bartter, trastornos del tracto gastrointestinal, vasoespasmo gástrico, cirrosis hepática, úlceras gástricas e intestinales, emesis, emesis que se produce durante la quimioterapia, y enfermedad del viajero.

Los compuestos de fórmula I según la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables o la composición farmacéutica según la invención también pueden usarse para el tratamiento de diferentes molestias dependientes de la vasopresina que presentan orígenes en el sistema nervioso central o alteraciones en el eje HPA (eje hipotálamo-pituitaria-adrenal), por ejemplo, en el caso de trastornos afectivos tales como trastornos depresivos y trastornos bipolares. A éstos pertenecen por ejemplo, trastornos distímicos, fobias, trastornos por estrés postraumático, trastornos de ansiedad general, trastornos de pánico, depresión estacional y trastornos del sueño.

De igual manera, los compuestos de fórmula I según la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables o el agente farmacéutico de la presente invención también pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos de ansiedad y trastornos de ansiedad dependientes del estrés, tales como por ejemplo, trastornos de ansiedad generalizada, fobias, trastornos de ansiedad postraumática, trastornos de ansiedad por pánico, trastornos de ansiedad obsesivos compulsivos, trastornos de ansiedad dependiente del estrés agudos y fobia social.

Además, los compuestos según la invención también pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos de la memoria, enfermedad de Alzheimer, psicosis, trastornos psicóticos, trastornos del sueño y/o síndrome de Cushing, así como todas las enfermedades dependientes del estrés.

De manera correspondiente, una forma de realización preferida adicional de la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I según la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos.

En una forma de realización preferida adicional, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I según la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y/o trastornos de ansiedad dependientes del estrés.

En una forma de realización preferida adicional, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I según la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento de trastornos de la memoria y/o enfermedad de Alzheimer.

En una forma de realización preferida adicional, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I según la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento de psicosis y/o trastornos psicóticos.

En una forma de realización preferida adicional, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I según la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento del síndrome de Cushing u otras enfermedades dependientes del estrés.

En una forma de realización preferida adicional, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I según la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sueño.

En una forma de realización preferida adicional, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I según la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades depresivas. Una forma especial de enfermedades depresivas son los denominados trastornos de la conducta en niños, es decir, síndromes depresivos que aparecen ya en la infancia.

En una forma de realización preferida adicional, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I según la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento de síntomas vasomotores y/o disfunciones termorregulatorias tales como, por ejemplo, el síntoma de sofoco.

En una forma de realización preferida adicional, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I según la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de dependencias a drogas, fármacos y/o dependencias asociadas a otros factores, para el tratamiento y/o la profilaxis del estrés ocasionado por abstinencia a uno o más factores asociados a la dependencia y/o para el tratamiento y/o la profilaxis de las recaídas inducidas por el estrés en las dependencias a drogas, fármacos y/o dependencias asociadas a otros factores.

En una forma de realización preferida adicional, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I según la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la esquizofrenia y/o psicosis.

En el caso del paciente que va a tratarse profiláctica o terapéuticamente con el procedimiento se trata preferiblemente de un mamífero, por ejemplo un ser humano o un mamífero no humano o un mamífero transgénico no humano. Especialmente se trata de un ser humano.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se expuso anteriormente, pueden producirse por un experto en la técnica con conocimiento de la enseñanza técnica según la presente invención en una realización y/o una realización análoga de las etapas de procedimiento en sí conocidas.

Los compuestos I o sus sales farmacéuticamente aceptables se caracterizan porque tienen una selectividad para el subtipo del receptor de vasopresina V1b con respecto a al menos uno de los subtipos del receptor de vasopresina/oxitocina estrechamente relacionados (por ejemplo, vasopresina V1a, vasopresina V2 y/u oxitocina).

Alternativa o preferiblemente, los compuestos I o sus sales farmacéuticamente aceptables se caracterizan además porque tienen una estabilidad metabólica mejorada.

La estabilidad metabólica de un compuesto puede medirse por ejemplo, incubando una disolución de este compuesto con microsomas del hígado de determinadas especies (por ejemplo, rata, perro o ser humano) y determinando la vida media del compuesto en estas condiciones (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). A este respecto a partir de una vida media más larga observada puede deducirse una estabilidad metabólica mejorada del compuesto. La estabilidad en presencia de microsomas de hígado humano es de especial interés debido a que hace posible pronosticar la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Por tanto, los compuestos con estabilidad metabólica aumentada (medida en la prueba de microsomas del hígado) se degradarán probablemente también más lentamente en el hígado. La degradación metabólica más lenta en el hígado puede conducir a concentraciones (niveles activos) más altas y/o de mayor duración del compuesto en el cuerpo, de modo que se aumenta la vida media de eliminación de los compuestos según la invención. Los niveles aumentados y/o de mayor duración pueden conducir a una mejor eficacia del compuesto en el tratamiento o la profilaxis de varias enfermedades dependientes de la vasopresina. Además, una estabilidad metabólica mejorada puede conducir a una biodisponibilidad mejorada tras administración oral, dado que el compuesto experimenta tras la absorción en el intestino una menor degradación metabólica en el hígado (el denominado “efecto de primer paso”). Una biodisponibilidad oral aumentada puede, debido a una concentración (nivel activo) aumentada del compuesto, conducir a una mejor eficacia del compuesto tras administración oral.

Los compuestos según la invención son eficaces tras la administración por diferentes vías. La administración puede tener lugar por ejemplo por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía tópica, por vía intratraqueal, por vía intranasal, por vía transdérmica, por vía vaginal, por vía rectal, por vía sublingual, por vía bucal o por vía oral, y tiene lugar frecuentemente por vía intravenosa, por vía intramuscular o en particular por vía oral.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen una dosis eficaz de un compuesto I según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y vehículos farmacéuticamente adecuados (vehículos farmacológicos).

Estos vehículos farmacológicos se seleccionan de manera correspondiente a la forma farmacéutica y el modo de aplicación deseado y se conocen básicamente por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula I según la invención o dado el caso las sales adecuadas de estos compuestos pueden usarse para producir composiciones farmacéuticas para la administración oral, sublingual, bucal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, vaginal o rectal, y pueden administrarse a animales o seres humanos en formas de administración unitarias, mezcladas con vehículos farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas de administración adecuadas (unidades de dosificación) comprenden formas para la administración oral tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones para la toma oral, formas para la administración sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal, aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y formas de administración rectal.

Los compuestos según la invención pueden usarse en cremas, pomadas o lociones para la administración tópica.

Para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado, la dosis del principio activo puede variar entre 0,01 y 50 mg por kg de peso corporal y por día.

Cada dosis unitaria puede comprender de 0,05 a 5000 mg, preferiblemente de 1 a 1000 mg, del principio activo en combinación con un vehículo farmacéutico. Esta dosis unitaria puede administrarse de 1 a 5 veces al día, de modo que se administre una dosis diaria de 0,5 a 25000 mg, preferiblemente de 1 a 5000 mg.

En el caso de preparar una composición sólida en forma de comprimidos, el principio activo se mezcla con un vehículo farmacéutico sólido tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio o similares.

Los comprimidos pueden recubrirse con sacarosa, un derivado de celulosa u otra sustancia adecuada o tratarse de otra manera para presentar una actividad retardada o sostenida y para liberar una cantidad predeterminada del principio activo de manera continua.

Una preparación en forma de cápsulas de gelatina se obtiene mezclando el principio activo con un diluyente y introduciendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blandas o duras.

Una preparación en forma de un jarabe o elíxir y para la administración en forma de gotas puede contener principios activos junto con un edulcorante, que es preferiblemente libre de calorías, metilparabeno o propilparabeno como antisépticos, una sustancia aromatizante y un colorante adecuado.

Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden contener los principios activos mezclados con dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión, tales como polivinilpirrolidonas, así como edulcorantes y agentes enmascarante del sabor.

La administración rectal o vaginal se logra usando supositorios, que se preparan con aglutinantes, que se derriten a la temperatura rectal, por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral tiene lugar usando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y disoluciones inyectables y estériles, que contienen dispersantes farmacológicamente aceptables y/o agentes humectantes, por ejemplo, propilenglicol o polietilenglicol.

El principio activo también puede formularse de cómo microcápsulas o centrosomas, si es adecuado con uno o más vehículos o aditivos.

Además de los compuestos según la invención, los agentes según la invención pueden contener otros principios activos que pueden ser útiles para el tratamiento de las enfermedades o trastornos indicados anteriormente.

Por tanto, la presente invención se refiere además a agentes farmacéuticos en los que están presentes varios principios activos, siendo al menos uno de éstos un compuesto I según la invención o una sal del mismo.

A continuación se explica la invención más detalladamente por medio de ejemplos, no debiendo entenderse los ejemplos como limitativos.

La producción de los compuestos según la invención puede tener lugar a través de diferentes rutas sintéticas. Las especificaciones mencionadas, como se describieron de manera correspondiente en los esquemas de síntesis 1, 2 y 3, se explican más detalladamente sólo a modo de ejemplo mediante dichos ejemplos, sin limitarse exclusivamente a dichas rutas de síntesis 1, 2 ó 3 o especificaciones análogas.

Parte experimental

Abreviaturas usadas:

THF: Tetrahidrofurano

DMSO: Dimetilsulfóxido

TFA: Ácido trifluoroacético

p: pseudo (por ejemplo, pt pseudotriplete)

a: ancho (por ejemplo, sa singlete ancho)

s: singlete

d: duplete

t:triplete

m: multiplete

dd: duplete de dupletes

dt: duplete de tripletes

tt: triplete de tripletes

I. Producción de los compuestos de partida

a) 3-Hidroxiindoles de fórmula general IV

a.1 5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-ona

Formación de sal sódica de isatina: a 13,9 g (76,5 mmol) de 5-cloroisatina en 300 ml de THF a 0ºC se les añadieron en porciones 3,21 g (80,3 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral), y se agitó la mezcla a 0ºC durante una hora.

Formación del reactivo de Grignard: a una disolución de 2-etoxi-3-yodopiridina (20,0 g, 80,3 mmol) en 250 ml de THF se le añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (95,6 mmol, 95,6 ml de una disolución 1 M en THF) manteniendo la temperatura entre 15ºC y 22ºC. Después se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min.

Adición de Grignard: se bombeó la disolución del reactivo de Grignard a la disolución enfriada con hielo de la sal sódica de isatina y entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante tres horas. Se vertió la mezcla básica en una disolución de cloruro de amonio al 10% y se extrajo tres veces con éster acético. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El precipitado cristalino formado tras permanecer en reposo durante la noche a temperatura ambiente se separó con succión y se lavó con éster acético. Se obtuvieron 13,3 g del compuesto del título como un sólido rojizo.

ESI-EM: $[M+H^+]$ = 305 (patrón del isótopo Cl)

a.2 5-Cloro-3-(2-etoxi-5-metilpiridin-3-il)-3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-ona

Formación de la sal sódica de isatina: a 5,0 g (27,5 mmol) de 5-cloroisatina en 100 ml de THF a 0ºC se les añadieron en porciones 1,01 g (27,5 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) y se agitó la mezcla a 0ºC durante una hora.

Formación del reactivo de litio: a una disolución enfriada hasta -78ºC, de 3-bromo-2-etoxi-5-metilpiridina (7,74 g, 35,8 mmol) en 100 ml de THF se le añadió gota a gota n-butil-litio (37,2 mmol, 23,2 ml de una disolución 1,6 M en hexano), manteniendo la temperatura por debajo de -60ºC, y entonces se agitó la mezcla de reacción en un baño de acetona/hielo seco durante 15 min. adicionales.

Adición: se bombeó la disolución, enfriada hasta -78ºC, de la piridina litiada por medio de una aguja de transferencia a la disolución enfriada con hielo de la sal sódica de isatina y entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante tres horas. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución de cloruro de amonio al 10%, y se extrajo tres veces con éster acético. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. Tras el tratamiento del residuo con diclorometano, se formó un precipitado beis, que se separó con succión y se lavó con diclorometano. Se obtuvieron 2,61 g del compuesto del título como un sólido rojizo.

ESI-EM $[M+H^+]$ = 319 (patrón del isótopo Cl)

a.3 5-Cloro-3-(2-isopropoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-ona

Se produjo el compuesto del título de manera análoga al procedimiento del ejemplo a.1 usando 3-yodo-2-isopropoxipiridina.

b) Aminas de fórmula general X

b.1 1-Etil-4-piperidin-4-il-piperazina

b.1.1 4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se colocaron previamente 29,2 g (256 mmol) de N-etilpiperazina con 50,0 g (256 mmol) de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (corresponde a 1-boc-4-piperidona) en 800 ml de etanol mientras se enfriaba con hielo. Se añadieron 15,4 g (256 mmol) de ácido acético glacial. Después se añadieron en porciones 16,1 g (256 mmol) de acetoxiborohidruro de sodio a la mezcla de reacción enfriada. En primer lugar se observó una ligera formación de gas y, tras la adición de 2/3 del agente de reducción, se observó la formación de espuma. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Para el tratamiento, se mezcló la disolución de reacción con 200 ml de una disolución de hidróxido de sodio 2 N en frío, se destiló el disolvente etanol, y se diluyó la mezcla de reacción restante con agua. Se extrajo con dietil éter (2x), se lavó con disolución de cloruro de sodio saturada (1x), y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se retiró el disolvente a vacío. Se obtuvo el compuesto del título en bruto como un aceite amarillo que a continuación se sometió a cromatografía en un filtro de vacío de 4 l lleno de gel de sílice, con diclorometano y metanol al 10% como eluyente. En total, se obtuvieron 40 g (135 mmol, 53%) de 4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

b.1.2 1-Etil-4-piperidin-4-il-piperazina como sal de cloruro

Se colocaron previamente 40 g (135 mmol) de 4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo del ejemplo b.1.1 en 200 ml de metanol y 1,8 l de diclorometano para retirar el grupo protector y se mezclaron con 100 ml de una disolución de HCl 5-6 M en isopropanol. Se generó una suspensión, pudiendo observarse también un ligero desprendimiento de gas. Se agitó la mezcla básica de reacción a 40ºC (temperatura del baño de agua) durante una hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Para la desprotección completa, se añadieron otra vez 50 ml de la disolución de HCl 5-6 M en isopropanol y se agitó la mezcla de reacción a 40ºC. Se destiló el diclorometano en un evaporador rotatorio. Se añadieron otra vez 200 ml de metanol y 30 ml de la disolución de HCl 5-6 M en isopropanol. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante una hora, formándose una suspensión blanca con fuerte desprendimiento de gas. Después se generó una suspensión muy fluida que se enfrió hasta temperatura ambiente. Se separó el precipitado con succión y se lavó con metanol y dietil éter. Tras el secado, se aislaron 36 g (117 mmol, 87%) de la 1-etil-4-piperidin-4-ilpiperazina como sal de cloruro.

^{1}H-RMN (D_2O, 400 MHz) δ [ppm] = 3,74 - 3,47 (m, 11 H), 3,28 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 3,06 (dt, 2H, J = 2,2 Hz, J = 13,2 Hz), 2,38 (m, 2H, J = 13,6 Hz), 1,89 (dq, 2H, J = 4,1 Hz, J = 13,3 Hz), 1,30 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

II. Producción de los compuestos racémicos de fórmula I

Se purificaron los compuestos I según la invención en algunos casos mediante HPLC preparativa, por ejemplo, a través de una columna Prontosil Prep 2012, C18, 125x20 mm, de 5 μm, con un gradiente de fase móvil del 10% al 100% de acetonitrilo en agua y ácido trifluoroacético al 0,1% como regulador. Los compuestos I se producen entonces como sal de ácido trifluoroacético.

II.1 Producción de los compuestos racémicos de fórmula I, en la que X^1 representa NH (ejemplos 1 a 21)

EJEMPLO 1:

(±)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

1.1 3,5-Dicloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona

A una suspensión de 13,3 g (43,6 mmol) de 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-ona del ejemplo a.1 en 50 ml de diclorometano se le añadieron 4,4 ml (54,3 mmol) de piridina. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta 0ºC, se le añadieron gota a gota 3,8 ml (52,3 mmol) de cloruro de tionilo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y después se vertió en agua helada. Tras agitar durante 15 minutos, se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa varias veces con diclorometano. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se retiró el disolvente a vacío. Se obtuvieron 15,6 g del compuesto del título como un sólido amarillento que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

1.2 3-Amino-5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona

A una disolución enfriada de 47 g (145 mmol) de 3,5-dicloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona en 250 ml de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadieron gota a gota 104 ml (728 mmol) de una disolución de amoníaco metanólica 7 N, y entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura

ambiente durante la noche. Se mezcló la mezcla de reacción con 250 ml de agua y 250 ml de diclorometano. Tras agitar durante 5 min., precipitó un sólido blanco, que se filtró y se lavó con agua y diclorometano. Tras secar en un horno de secado a vacío se obtuvieron 26 g del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI-EM $[M+H^+]$ = 304 (patrón del isótopo Cl)

1.3 3-Amino-5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona

A una disolución de 20 g (66 mmol) de 3-amino-5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona en 50 ml de dimetilformamida anhidra bajo una atmósfera de nitrógeno y mientras se enfriaba en un baño de hielo se le añadieron en porciones 3,2 g (79 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral). Se agitó a 0ºC durante 10 minutos y después se añadieron 18,7 g (79 mmol) de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada y después se extrajo con éster acético. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (cartucho Redisep de 120 g, gradiente de fase móvil del 2% al 25% de diclorometano en éster acético). Se obtuvieron 34 g del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI-EM $[M+H^+]$ = 504 (patrón del isótopo Cl)

1.4 Ester fenílico del ácido [5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]carbámico

A una disolución enfriada hasta 0ºC de 2,57 g (5,1 mmol) de 3-amino-5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona en 10 ml de diclorometano y 4,1 ml de piridina se le añadieron lentamente gota a gota 0,83 ml (6,6 mmol) de éster fenólico del ácido clorofórmico. Entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con agua. Se lavó la fase orgánica con agua y disolución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en poco diclorometano y se le añadieron seis veces el volumen del diisopropil éter. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con diisopropil éter y se secó a vacío. Se obtuvieron 3,01 g del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI-EM $[M+H^+]$ = 624 (patrón del isótopo Cl)

1.5 [5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

Se agitó una mezcla de 800 mg (1,28 mmol) de éster fenólico del ácido [5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]carbámico, 470 mg (2,56 mmol) de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y 5 ml de THF seco a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, se lavó con agua y disolución de cloruro de sodio saturada, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (cartucho Redisep de 12 g, gradiente de fase móvil del 2% al 12% de metanol en diclorometano). Se obtuvieron 790 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI-EM $[M+H^+]$ = 713 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d_6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,85 (1H), 7,70 (1H), 7,55 (2H), 7,35 (2H), 6,95 (1H), 6,65 (2H), 4,20 (2H), 3,85 (3H), 3,45 (3H), 3,20 (4H), 2,75 (2H), 2,35 (4H), 2,10 (4H), 1,80 (2H), 1,65 (2H), 1,35 (2H), 1,15 (3H).

Los compuestos de fórmula I, en la que X^1 es NH, según los ejemplos 2 a 21 pueden producirse usando los correspondientes 3-hidroxioxindoles de fórmula IV, cloruros de sulfonilo de fórmula VII así como aminas de fórmula X de manera análoga al procedimiento de producción del ejemplo 1.

EJEMPLO 2:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-[5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H]^+$= 683 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 3:

Sal de ácido trifluoroacético A-977409 de (±)-[fenilsulfonil-5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 653 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 4:

(±)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 727 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d_6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,85 (1H), 7,70 (1H), 7,55 (2H), 7,35 (2H), 6,95 (1H), 6,65 (2H), 4,20 (2H), 3,85 (3H), 3,45 (3H), 3,20 (4H), 2,85 (2H), 2,35 (4H), 2,30 (2H), 2,10 (1H), 1,80 (2H), 1,65 (2H), 1,35 (2H), 1,10 (3H), 0,95 (3H).

EJEMPLO 5:

(±)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 713 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d_6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,90 (1H), 7,70 (1H), 7,60 (1H), 7,55 (1H), 7,35 (2H), 6,95 (1H), 6,65 (2H), 4,25 (2H), 3,85 (3H), 3,80 (2H), 3,45 (3H), 2,65 (2H), 2,40 (4H), 2,30 (4H), 2,15 (3H), 1,60 (2H), 1,15 (5H).

EJEMPLO 6:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-[5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 683 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 7:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-[1-fenilsulfonil-5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 653 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 8:

(±)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(4-etilpiperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 727 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d_6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1 H), 7,90 (1 H), 7,70 (1 H), 7,60 (1 H), 7,55 (1 H), 7,35 (2H), 6,95 (1 H), 6,65 (2H), 4,20 (2H), 3,85 (3H), 3,80 (2H), 3,45 (3H), 2,65 (2H), 2,25-2,50 (11 H), 1,65 (2H), 1,15 (5H), 0,95 (3H).

EJEMPLO 9:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-[5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 697 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 10:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-[1-fenilsulfonil-5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 667 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 11:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido [4,4']bipiperidinil-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 698 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 12:

(±)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 1'-etil-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 726 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 13:

(±)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 712 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d_6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,90 (1H), 7,70 (1H), 7,60 (1H), 7,55 (1H), 7,40 (1H), 7,35 (1H), 7,00 (1H), 6,65 (2H), 4,20 (2H), 3,90 (2H), 3,85 (3H), 3,45 (3H), 2,90 (2H), 2,55 (2H), 2,25 (3H), 2,05 (2H), 1,55 (4H), 1,25 (3H), 1,15 (3H), 0,95 (3H).

EJEMPLO 14:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 727 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d_6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 9,64 (1H), 7,98 (1H), 7,93 (1H), 7,89 (1H), 7,74 (1H), 7,40 (2H), 7,32 (1H), 6,75 (1H), 6,70 (1H), 4,20 (2H), 3,88 (3H), 3,60 (2H), 3,48 (3H), 2,85-3,40 (9H), 2,80 (3H), 2,30 (2H), 2,17 (3H), 1,80 (2H), 1,15 (3H).

EJEMPLO 15:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 741 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 16:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 727 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 17:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 741 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 18:

(±)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-isopropoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1–metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 727 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d_6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,85 (1H), 7,70 (1H), 7,60 (1H), 7,50 (1H), 7,40 (1H), 7,35 (1H), 6,95 (1H), 6,70 (1H), 6,65 (1H), 5,20 (1H), 3,85 (3H), 3,45 (3H), 3,20 (4H), 2,75 (2H), 2,35 (4H), 2,10 (4H), 1,80 (2H), 1,65 (2H), 1,35 (2H), 1,20 (3H), 1,05 (3H).

EJEMPLO 19:

(±)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-isopropoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 741 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 20:

(±)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-isopropoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM [M+H$^+$] = 727 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 21:

(±)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-isopropoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM [M+H$^+$] = 741 (patrón del isótopo Cl)

II.2 Producción de los compuestos racémicos de fórmula I, en la que X^1 representa O (ejemplos 22 a 27)

EJEMPLO 22:

Sal de ácido trifluoroacético del (±)-éster 5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ílico del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

22.1 Éster fenílico del ácido 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-3-fenoxicarboniloxi-2,3-dihidroindol-1-carboxílico

A una disolución enfriada hasta 0ºC de 3,00 g (9,8 mmol) de 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-ona del ejemplo a.1 en 10 ml de piridina se le añadieron lentamente gota a gota 2,6 ml (21 mmol) de éster fenólico del ácido clorofórmico y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con agua. Se lavó la fase orgánica con agua y disolución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se agitó el residuo con dietil éter. Se obtuvieron 2,58 g del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI-EM [M+H$^+$] = 545 (patrón del isótopo Cl).

22.2 Éster 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ílico del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1,29 g (2,37 mmol) de éster fenílico del ácido 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-3-fenoxicarboniloxi-2,3-dihidroindol-1-carboxílico, 1,73 g (9,46 mmol) de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y 10 ml de THF seco a temperatura ambiente durante 72 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con agua y disolución de cloruro de sodio saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se agitó el residuo con dietil éter. Se obtuvieron 963 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI-EM [M+H$^+$] = 514 (patrón del isótopo Cl).

22.3 Sal de ácido trifluoroacético de éster 5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ílico del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

A una disolución de 80 mg (0,16 mmol) de éster 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ílico del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico en 2 ml de dimetilformamida anhidra bajo una atmósfera de nitrógeno y mientras se enfriaba en un baño de hielo se le añadieron 7,5 mg (0,19 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral).. Se agitó la mezcla a 0ºC durante 10 min. y después se añadieron 44 mg (0,19 mmol) de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. adicionales. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada y después se extrajo con éster acético. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Prontosil Prep 2012, C18, 125x20 mm, 5 μm, gradiente del 10% al 100% de acetonitrilo en agua, ácido trifluoroacético al 0,1%). Se obtuvieron 78 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI-EM [M+H$^+$] = 714 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d_6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 9,60 (1H), 8,20 (1H), 8,15 (1H), 7,85 (1H), 7,80 (1H), 7,50 (1H), 7,20 (1H), 7,10 (1H), 6,70 (2H), 4,10 (2H), 3,85 (3H), 3,55 (3H), 2,90-3,50 (11H), 2,75 (3H), 2,15 (2H), 1,75 (2H), 1,00 (3H).

Los compuestos de fórmula I, en la que X^1 representa O, según los ejemplos 23 a 27, pueden producirse usando los correspondientes 3-hidroxioxindoles de fórmula IV, cloruros de sulfonilo de fórmula VII así como aminas de fórmula X de manera análoga al procedimiento de producción del ejemplo 22.

EJEMPLO 23:

Sal de ácido trifluoroacético del (±)-éster 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ílico del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 684 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 24:

Sal de ácido trifluoroacético del (±)-éster 1-fenilsulfonil-5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ílico del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 654 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 25:

Sal de ácido trifluoroacético del (±)-éster 5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ílico del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 714 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 26:

Sal de ácido trifluoroacético del (±)-éster 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ílico del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 684 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 27:

Sal de ácido trifluoroacético del (±)-éster 1-fenilsulfonil-5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ílico del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 654 (patrón del isótopo Cl)

II.3 Producción de los compuestos racémicos de fórmula I, en la que X^1 representa CH_2 (ejemplos 28 a 33)

EJEMPLO 28:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1,3-dihidroindol-2-ona

28.1 Éster dimetílico del ácido 2-[5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-malónico

A una suspensión enfriada hasta 10ºC de 3,56 g (89 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 150 ml de dimetilformamida se añadieron lentamente gota a gota 11,2 ml (98 mmol) de malonato de dimetilo y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadieron en porciones 9,6 g (30 mmol) de 3,5-dicloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona del ejemplo 1.1, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Para el tratamiento se agitó la reacción en HCl 1 N frío, y se mezcló con diclorometano. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con agua y disolución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente a vacío. Se recristalizó el residuo en diclorometano/pentano. Se obtuvieron 9,01 g del compuesto del título como un sólido amarillento.

ESI-EM $[M+H^+]$ = 419 (patrón del isótopo Cl).

28.2 Éster metílico del ácido [5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético

Saponificación: A una disolución de 9,00 g (21,5 mmol) de éster dimetílico del ácido 2-[5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]malónico en 9 ml de etanol se le añadieron 90 ml de disolución de hidróxido de sodio 2 N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la mezcla básica en ácido clorhídrico 1 N helado con agitación y se extrajo la mezcla con diclorometano varias veces. Se lavó la fase orgánica combinada con agua y disolución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente a vacío. Se secó el sólido amarillento resultante de la misma (8,41 g de mezcla diastereomérica) en un horno de secado a vacío a 40ºC.

Descarboxilación: Se calentó el producto de saponificación obtenido anteriormente (8,41 g) en un matraz de una boca inertizado con nitrógeno hasta 150ºC. Tras terminar el desprendimiento de CO_2, se dejó enfriar la mezcla básica de reacción a temperatura ambiente y se agitó el residuo con metanol. Se formó un

cristalizado, que se almacenó en un refrigerador durante la noche. Se obtuvieron 5,25 g del compuesto del título como un sólido amarillento.

ESI-EM [M+H$^+$] = 361 (patrón del isótopo Cl).

28.3 Ácido [5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético

A una disolución de 1,96 g (5,43 mmol) de éster metílico del ácido [5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético en 10 ml de etanol se le añadieron 20 ml de agua así como 10 ml de una disolución de hidróxido de sodio 2 N. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Para el tratamiento se ajustó la mezcla básica a pH 5 con ácido clorhídrico 1 N y después se concentró en un evaporador rotatorio. Se recogió el residuo en tolueno, se concentró otra vez hasta sequedad y se secó el residuo en un horno de secado a vacío. Se obtuvieron 3,75 g de producto bruto que se utilizaron sin purificación adicional en la siguiente etapa.

ESI-EM [M+H$^+$] = 347 (patrón del isótopo Cl).

28.4 5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1,3-dihidroindol-2-ona

A una disolución de 1,00 g de ácido [5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético en 10 ml de dimetilformamida se le añadieron 195 mg (1,44 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol así como 276 mg (1,44 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, se agitó durante 15 minutos y después se añadieron 277 mg (1,51 mmol) de 1-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina y 1,00 ml (7,41 mmol) de trietilamina. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se mezcló la mezcla básica de reacción con agua y se extrajo con éster acético varias veces. Se extrajo la fase orgánica combinada con agua y disolución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (cartucho Redisep de 12 g, gradiente de fase móvil del 10% al 70% de metanol en diclorometano). Se obtuvieron 311 mg del compuesto del título como una espuma blanca.

ESI-EM [M+H$^+$] = 512 (patrón del isótopo Cl).

28.5 Sal de ácido trifluoroacético de 5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1,3-dihidroindol-2-ona

A una disolución de 70 mg (0,14 mmol) de 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1,3-dihidroindol-2-ona en 2 ml de dimetilformamida se le añadieron 6,6 mg (0,16 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) bajo una atmósfera de nitrógeno y mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción a 0ºC durante 10 min. y después se añadieron 39 mg (0,16 mmol) de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada y después se extrajo con éster acético. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Prontosil Prep 2012, C18, 125x20 mm, 5 μm, gradiente del 10% al 100% de acetonitrilo en agua, ácido trifluoroacético al 0,1%). Se obtuvieron 45 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

ESI-EM [M+H$^+$] = 712 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d$_6$]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 10,25 (1H), 8,10 (1H), 7,90 (2H), 7,80 (1H), 7,35 (1H), 7,20 (1H), 7,00 (1H), 6,65 (2H), 4,10 (2H), 3,95 (2H), 3,85 (3H), 3,60 (3H), 3,55 (2H), 2,90-3,50 (11H), 2,75 (3H), 2,25 (2H), 1,90 (2H), 1,00 (3H).

Los compuestos de fórmula I, en la que X^1 representa CH_2, según los ejemplos 29 a 33, pueden producirse usando los correspondientes cloruros de sulfonilo de fórmula VII así como aminas de fórmula X de manera análoga al procedimiento de producción del ejemplo 28.

EJEMPLO 29:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-1-fenilsulfonil-5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-EM [M+H$^+$] = 652 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 30:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-EM [M+H$^+$] = 712 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 31:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-1-fenilsulfonil-5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-1,3-dihidroindol-2-ona,

ESI-EM [M+H$^+$] = 652 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 32:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-EM [M+H$^+$] = 726 (patrón del isótopo Cl)

EJEMPLO 33:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-1-fenilsulfonil-5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-EM [M+H$^+$] = 666 (patrón del isótopo Cl)

III. Producción de los compuestos quirales de fórmula I

La separación de los compuestos racémicos de fórmula I puede tener lugar, por ejemplo, mediante la separación en una columna quiral preparativa.

EJEMPLO 1A y EJEMPLO 1B

Separación de racematos de (±)-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

Se separaron 100 mg de [5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico racémica del ejemplo 1 a través de una columna quiral preparativa (Chiralcell OD, flujo de 55 ml/min.) con n-heptano/etanol (7:3) como eluyente. Rendimiento: 33 mg del enantiómero levógiro (ejemplo 1A) y 27 mg del enantiómero dextrógiro (ejemplo 1B).

EJEMPLO 1A:

(-)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

ESI-EM [M+H$^+$] = 713 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d$_6$]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,85 (1H), 7,70 (1H), 7,55 (2H), 7,35 (2H), 6,95 (1H), 6,65 (2H), 4,20 (2H), 3,85 (3H), 3,45 (3H), 3,20 (4H), 2,75 (2H), 2,35 (4H), 2,10 (4H), 1,80 (2H), 1,65 (2H), 1,35 (2H), 1,15 (3H).

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; n-heptano/etanol 7:3) R_f = 7,4 min.

$[\alpha]^{20}_D$ = -16 (c 0,1, $CHCl_3$)

EJEMPLO 1B:

(+)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

ESI-EM [M+H$^+$] = 713 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d$_6$]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,85 (1H), 7,70 (1H), 7,55 (2H), 7,35 (2H), 6,95 (1H), 6,65 (2H), 4,20 (2H), 3,85 (3H), 3,45 (3H), 3,20 (4H), 2,75 (2H), 2,35 (4H), 2,10 (4H), 1,80 (2H), 1,65 (2H), 1,35 (2H), 1,15 (3H).

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; n-heptano/etanol 7,3) R_f = 20,0 min.

$[\alpha]^{20}_D$ = +12 (c 0,1, $CHCl_3$)

Los racematos de los ejemplos 4, 5 y 8 pueden separarse de una manera análoga obteniendo los correspondientes enantiómeros.

EJEMPLO 4B:

(+)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 727 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d_6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,85 (1H), 7,70 (1H), 7,55 (2H), 7,35 (2H), 6,95 (1H), 6,65 (2H), 4,20 (2H), 3,85 (3H), 3,45 (3H), 3,20 (4H), 2,85 (2H), 2,35 (4H), 2,30 (2H), 2,10 (1H), 1,80 (2H), 1,65 (2H), 1,35 (2H), 1,10 (3H), 0,95 (3H).

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; n-heptano/etanol 7:3) R_f = 17,9 min.

$[\alpha]^{20}_D$ = +12 (c 0,1, $CHCl_3$)

EJEMPLO 5A:

(-)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 713 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d_6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,90 (1H), 7,70 (1H), 7,60 (1H), 7,55 (1H), 7,35 (2H), 6,95 (1H), 6,65 (2H), 4,25 (2H), 3,85 (3H), 3,80 (2H), 3,45 (3H), 2,65 (2H), 2,40 (4H), 2,30 (4H), 2,15 (3H), 1,60 (2H), 1,15 (5H).

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; n-heptano/etanol 7:3) R_f = 7,6 min.

$[\alpha]^{20}_D$ = -14 (c 0,1, $CHCl_3$)

EJEMPLO 5B:

(+)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 713 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d_6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,90 (1H), 7,70 (1H), 7,60 (1H), 7,55 (1H), 7,35 (2H), 6,95 (1H), 6,65 (2H), 4,25 (2H), 3,85 (3H), 3,80 (2H), 3,45 (3H), 2,65 (2H), 2,40 (4H), 2,30 (4H), 2,15 (3H), 1,60 (2H), 1,15 (5H).

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; n-heptano/etanol 7:3) R_f = 12,2 min.

$[\alpha]^{20}_D$ = +9 (c 0,1, $CHCl_3$)

EJEMPLO 8B:

(+)-[5-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amida del ácido 4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxílico

ESI-EM $[M+H^+]$ = 727 (patrón del isótopo Cl)

^{1}H-RMN ([d_6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,90 (1H), 7,70 (1H), 7,60 (1H), 7,55 (1H), 7,35 (2H), 6,95 (1H), 6,65 (2H), 4,20 (2H), 3,85 (3H), 3,80 (2H), 3,45 (3H), 2,65 (2H), 2,25-2,50 (11H), 1,65 (2H), 1,15 (5H), 0,95 (3H).

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; n-heptano/etanol 7:3) R_f = 11,5 min.

$[\alpha]^{20}_D$ = +20 (c 0,1, $CHCl_3$)

IV. Determinación de la actividad biológica

1. Ensayo de unión al receptor de vasopresina V1b

Sustancias:

Se disolvieron las sustancias de prueba en una concentración de 10^{-2} M en DMSO y se diluyeron adicionalmente hasta de 5 x 10^{-4} M a 5 x 10^{-9} M. Se diluyó esta serie de prediluciones en DMSO 1:10 con un tampón de prueba. En la mezcla básica de prueba se diluyó la concentración de sustancia otra vez 1:5 (DMSO al 2% en la mezcla básica).

Preparación de la membrana:

Se recogieron células CHO-K1 con el receptor de vasopresina V1b humana expresado de manera estable (clon 3H2) y se homogeneizaron en Tris-HCl 50 mM en presencia de inhibidores de proteasa (complete Mini n.º 1836170 de Roche) con un homogeneizador Polytron en el ajuste intermedio durante un tiempo de 2 x 10 segundos, y posteriormente se separaron mediante centrifugación a 40.000 x g durante 1 h. Se homogeneizó y se centrifugó de nuevo tal como se describió el sedimento de membrana y posteriormente se llevó a Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, se homogeneizó y almacenó congelado en alícuotas en nitrógeno líquido a -190ºC.

Prueba de unión:

Se llevó a cabo la prueba de unión basándose en el método de Tahara *et al* (Tahara A. *et al*, Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)).

El tampón de incubación era: Tris 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4. En la mezcla básica de prueba (250 μl), se incubaron membranas (50 μg/ml de proteína en tampón de incubación) de células CHO-K1 con receptores de V1b humana expresados de manera estable (línea celular hV1b_3H2_CHO) con ^{3}H-AVP 1,5 nM (8-Arg-vasopresina, PerkinElmer n.º 18479) en tampón de incubación (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4) (unión total) o adicionalmente con concentraciones crecientes de la sustancia de prueba (experimento de desplazamiento). Se determinó la unión no específica con AVP 1 M (Bachem n.º H1780). Todas las determinaciones se llevaron a cabo como determinaciones por triplicado. Tras la incubación (60 minutos a temperatura ambiente), se separó mediante filtración el radioligando libre por medio de filtración a vacío (recolector de células Skatron 7000) a través de esteras de filtración de fibra de vidrio Wathman GF/B y se pasaron los filtros a recipientes de centelleo. La medición de centelleo líquido tuvo lugar en un aparato Tricarb modelo 2000 ó 2200CA (Packard). La conversión del cpm medido en dpm se llevó a cabo con la ayuda de una serie de extinción convencional.

Análisis:

Se calcularon los parámetros de unión mediante regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan de manera análoga al programa de análisis LIGAND (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220- 239 (1980)). El valor Kd de ^{3}H-AVP para el receptor de V1b humana recombinante asciende a 0,4 nM y se recurrió al mismo para determinar el valor de Ki.

2. Prueba de unión al receptor de vasopresina V1a

Sustancias:

Se disolvieron las sustancias de prueba en una concentración de 10^{-2} M en DMSO. La dilución adicional de estas disoluciones en DMSO tuvo lugar en tampón de incubación (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4).

Preparación de la membrana:

Se recogieron células CHO-K1 con el receptor de vasopresina V1a humana expresado de manera estable (clon 5) y se homogeneizaron en Tris-HCl 50 mM y en presencia de inhibidores de proteasa (complete Mini n.º 1836170 de Roche) con un homogeneizador Polytron en el ajuste intermedio durante 2x10 segundos, y posteriormente se separaron mediante centrifugación a 40.000 x g durante 1 h. Se homogeneizó y centrifugó de nuevo tal como se describió el sedimento de membrana y posteriormente se llevó a Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, se homogeneizó y se almacenó congelado en alícuotas en nitrógeno líquido a -190ºC.

Prueba de unión:

Se llevó a cabo la prueba de unión basándose en el método de Tahara *et al* (Tahara A. *et al*, Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)).

El tampón de incubación era: Tris 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4. En la mezcla básica de prueba (250 μl), se incubaron membranas (20 μg/ml de proteína en tampón de incubación) de células CHO-K1 con receptores de V1a humana expresados de manera estable (línea celular hV1a_5_CHO) con ^{125}I-AVP 0,04 nM (8-Arg-vasopresina, NEX 128) en tampón de incubación (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4) (unión total) o adicionalmente con concentraciones crecientes de sustancia de prueba (experimento de desplazamiento). Se determinó la unión no específica con AVP 1 μM (Bachem n.º H1780). Se llevaron a cabo determinaciones por triplicado. Tras la incubación (60 minutos a temperatura ambiente), se separó mediante filtración el radioligando libre por medio de filtración a vacío (recolector de células Skatron 7000) a través de esteras de filtración de fibra de vidrio Wathman GF/B y se pasaron los filtros a recipientes de centelleo. La medición de centelleo líquido tuvo lugar en un aparato Tricarb modelo 2000 ó 2200CA (Packard). La conversión del cpm medido en dpm se llevó a cabo con la ayuda de una serie de extinción convencional.

Análisis:

Se calcularon los parámetros de unión mediante regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan de manera análoga al programa de análisis LIGAND (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). Se determinó el valor de Kd de ^{125}I-AVP con respecto a los receptores de hV1a humana recombinantes en experimentos de saturación. Se recurrió a un valor de Kd de 1,33 nM para determinar el valor de Ki.

3. Prueba de unión al receptor de vasopresina V2:

Sustancias:

Se disolvieron las sustancias de prueba en una concentración de 10^{-2} M en DMSO. La dilución adicional de estas disoluciones en DMSO tuvo lugar en tampón de incubación (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4).

Preparación de la membrana:

Se recogieron células CHO-K1 con un receptor de vasopresina V2 humana expresado de manera estable (clon 23) y se homogeneizaron en Tris-HCl 50 mM y en presencia de inhibidores de proteasa (complete Mini n.º 1836170 de Roche) con un homogeneizador Polytron en el ajuste intermedio durante 2x10 segundos, y posteriormente se separaron mediante centrifugación a 40.000 x g durante 1 h. Se homogeneizó y centrifugó de nuevo tal como se describió el sedimento de membrana y posteriormente se llevó a Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, se homogeneizó y se almacenó congelado en alícuotas en nitrógeno líquido a -190ºC.

Prueba de unión:

Se llevó a cabo la prueba de unión basándose en el método de Tahara *et al* (Tahara A. *et al*, Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)).

El tampón de incubación era: Tris 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4. En la mezcla básica de prueba (250 μl), se incubaron membranas (50 μg/ml de proteína en tampón de incubación) de células CHO-K1 con receptores de V2 humana expresados de manera estable (línea celular hV2_23_CHO) con ^{3}H-AVP 1-2 nM (8-Arg-vasopresina, PerkinElmer N.º 18479) en tampón de incubación (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4) (unión total) o adicionalmente con concentraciones crecientes de sustancia de prueba (experimento de desplazamiento). Se determinó la unión no específica con AVP 1 μM (Bachem n.º H1780). Se llevaron a cabo determinaciones por triplicado. Tras la incubación (60 minutos a temperatura ambiente), se separó mediante filtración el radioligando libre por medio de filtración a vacío (recolector de células Skatron 7000) a través de esteras de filtración de fibra de vidrio Wathman GF/B y se pasaron los filtros a recipientes de centelleo. La medición de centelleo líquido tuvo lugar en un aparato Tricarb modelo 2000 ó 2200CA (Packard). La conversión del cpm medido en dpm se llevó a cabo con la ayuda de una serie de extinción convencional.

Análisis:

Se calcularon los parámetros de unión mediante regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan de manera análoga al programa de análisis LIGAND (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). El valor de Kd de ^{3}H-AVP con respecto a los receptores de hV2 recombinantes asciende a 2,4 nM y se recurrió al mismo para determinar el valor de Ki.

4. Ensayo de unión al receptor de oxitocina

Sustancias:

Se disolvieron las sustancias en una concentración de 10^{-2} M en DMSO y se diluyeron con tampón de incubación (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4).

Preparación de las células:

Se centrifugaron células HEK-293 confluentes con receptores de oxitocina humana recombinantes que se expresan de manera transitoria a 750 x g a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se llevó el residuo a un tampón de lisis de baño helado (Tris-HCl 50 mM, glicerol al 10%, pH 7,4 e inhibidor de proteasa completo de Roche) y se sometió a un choque osmótico a 4ºC durante 20 minutos. Entonces se centrifugaron las células lisadas a 750 x g a una temperatura de 4ºC durante 20 minutos, se llevó el residuo a tampón de incubación, y se produjeron alícuotas de 10^{7} células/ml. Se congelaron las alícuotas a -80ºC hasta su uso.

Prueba de unión:

El día del ensayo se descongelaron las células, se diluyeron con tampón de incubación y se homogeneizaron con un Multipette Combitip (Eppendorf, Hamburgo). La mezcla básica de reacción de 0,250 ml estaba

compuesta de 2 a 5 x 10^4 células recombinantes, ^{3}H-oxitocina 3-4 nM (PerkinElmer, NET858) en presencia de la sustancia de prueba (curva de inhibición) o solamente tampón de incubación (unión total). Se determinó la unión no específica con oxitocina 10^{-6} M (Bachern AG, H2510). Se prepararon las determinaciones por triplicado. Se separaron los radioligandos unidos y libres mediante filtración a vacío con filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B con la ayuda del recolectador de células Skatron 7000. Se determinó la radiactividad asociada mediante la medición de centelleo líquido en un contador Tricarb Beta, modelo 2000 ó 2200CA (Packard).

Análisis:

Se calcularon los parámetros de unión mediante análisis de regresión no lineal (SAS) de manera análoga al programa LIGAND de Munson y Rodbard (Analytical Biochem 1980; 107: 220-239). El valor de Kd de la ^{3}H-oxitocina con respecto a los receptores de hOT recombinantes asciende a 7,6 nM y se recurrió al mismo para determinar el valor de Ki.

5. Determinación de la vida media de los microsomas:

Se determinó la estabilidad metabólica de los compuestos según la invención en la siguiente prueba.

Se incubaron las sustancias de prueba en una concentración de 0,5 μM de la manera siguiente:

Se incubaron previamente en placas de microtitulación 0,5 μM de sustancia de prueba con microsomas del hígado de diferentes especies (de rata, ser humano u otras especies) (0,25 mg de proteína microsómica/ml) en tampón fosfato de potasio 0,05, pH 7,4 en a 37ºC durante 5 min. El inicio de la reacción tiene lugar añadiendo NADPH (1 mg/ml). Tras 0, 5, 10, 15, 20 y 30 min., se toman alícuotas de 50 μl, y se interrumpe la reacción inmediatamente con el mismo volumen de acetonitrilo y se enfría. Se congelan las muestras hasta su análisis. La concentración restante de sustancia de prueba no degradada se determina por medio de EMEM. La vida media (T1/2) se determina a partir de la pendiente de la curva señal de la sustancia de prueba/unidad de tiempo, pudiendo calcularse la vida media de la sustancia de prueba suponiendo una cinética de primer orden de la disminución en el tiempo de la concentración del compuesto. El aclaramiento microsómico (mCI) se calcula a partir de mCI= ln2/T1/2/ (contenido en proteína microsómica en mg/ml) x 1000 [ml/min./mg] (modificado a partir de las referencias bibliográficas: Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462; Obach, DMD, 1999 vol. 27. n.º 11, 1350-1359).

6. Métodos para la determinación *in vitro* de la inhibición de citocromo P450 (CYP)

Sustratos luminiscentes para 2C9 y 3A4:

Se incuban previamente 0,4 mg/ml de microsomas de hígado humano con las sustancias de prueba que deben investigarse (0-20 μM), los sustratos específicos de CYP, en tampón fosfato de potasio 0,05 M pH 7,4 a 37ºC durante 10 min. El sustrato específico de Cyp para CYP 2C9 es la luciferina H, para CYP 3A4 es la luciferina BE. Se inicia la reacción añadiendo NADPH. Tras una incubación a TA durante 30 min., se añade el reactivo de detección de luciferina, y se mide la señal luminiscente generada (modificada a partir de la referencia bibliográfica: Promega, Technical Bulletin Ensayos P450-GLO™).

Inhibición dependiente del tiempo de midazolam CYP 3A4

La prueba consiste en 2 partes. En primer lugar, se incuba previamente la sustancia de prueba con los microsomas del hígado (con NADPH = preincubación, tras la adición del sustrato, en la 2ª parte se añaden al mismo tiempo el sustrato y la sustancia de prueba = incubación conjunta.

Preincubación:

Se incuban previamente 0,05 mg/ml de proteína microsómica (microsomas de hígado humano) con sustancia de prueba 0-10 μM (o 50 μM) en tapón fosfato de potasio 50 mM durante 5 min. Se inicia la reacción con NADPH. Tras 30 min., se añade midazolam 4 μM (concentración final) y se incuba durante 10 minutos más. Se retiran 75 μl de la disolución de reacción tras 10 min. y se detiene con 150 μl de disolución de acetonitrilo.

Incubación conjunta:

Se incuban previamente 0,05 mg/ml de proteína microsómica (microsomas de hígado humano) con midazolam 4 μM (concentración final) y sustancia de prueba 0-10 μM (o 50 μM) en tampón fosfato de potasio 50 mM durante 5 min. Se inicia la reacción con NADPH. Se retiran 75 μl de la disolución de reacción tras 10 min. y se detiene con 150 μl de disolución de acetonitrilo. Se congelan las muestras hasta el análisis de EMEM (modificado a partir de las referencias bibliográficas: Obdach, Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics, vol. 316, 1, 336-348, 2006; Walsky, Drug Metabolism and Disposition vol. 32, 6, 647-660, 2004).

7. Método para determinar la solubilidad en agua (en mg/ml)

La solubilidad en agua de los compuestos según la invención puede determinarse, por ejemplo, mediante el denominado método "de matraz de agitación" (según la norma ASTM International: E 1148-02, Standard test methods for measurement of aqueous solubility, Book of Standards volumen 11.05.). A este respecto se añade un exceso del compuesto sólido a una disolución tampón con un determinado pH (por ejemplo tampón fosfato pH 7,4, y se mueve o agita la mezcla generada hasta que se ha establecido el equilibrio (normalmente 24 ó 48 horas, algunas veces también hasta 7 días). Entonces se separa el sólido sin disolver mediante filtración o centrifugación, y se determina la concentración del compuesto disuelto mediante espectroscopía UV o cromatografía líquida de alta presión (HPLC) por medio de una correspondiente curva de calibración.

8. Resultados

Los resultados de los ensayos de unión al receptor se expresan como constantes de unión al receptor [K_i(V1b)] o selectividades [K_i(V1a)/K_i(V1b)]. Los resultados del ensayo de la estabilidad metabólica se indican como aclaramiento microsómico (mCI).

Los compuestos según la invención muestran en estas pruebas afinidades muy altas para el receptor de V1b (como máximo 100 nM, o como máximo 10 nM, frecuentemente < 1 nM). Los compuestos muestran además altas selectividades con respecto al receptor de V1a y una buena estabilidad metabólica, medida como aclaramiento microsómico.

Los resultados se exponen en la tabla 2. Los números de los compuestos se refieren a los ejemplos de síntesis.

Tabla 2

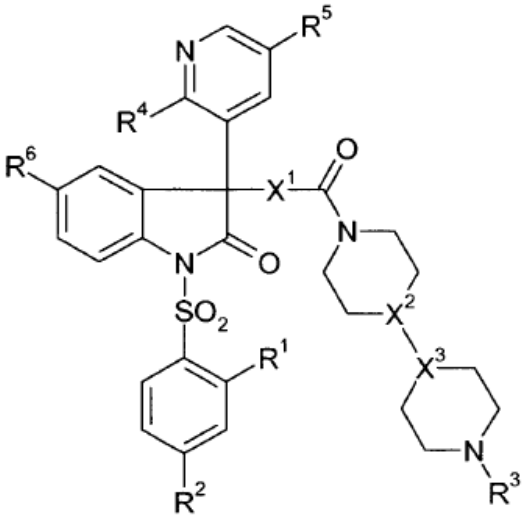
Ejemplo	K_i(h-V1b)*[nM]	K_i(h-V1a)/K_i(h-V1b)*	Aclaramiento microsómico humano [μl min.$^{-1}$ mg^{-1}]
1	+++	+++	+
3	++	++	+++
13	+++	++	+
14	+++	+++	++
15	+++	++	+
16	+++	+	+
17	++	+	+
24	++	++	++
28	+++	++	+
29	++	+	+++
32	+++	+	++
1B	+++	+++	+++
4B	+++	+++	++
5B	+++	+++	+++
8B	+++	+++	+
* h = humano			

Leyenda:

	K_i(V1b)	K_i(h-V1a)/K_i(h-V1b)	Aclaramiento microsómico humano
+	> 10 – 100 nM	10 - < 25	> 75 – 100 μl min.$^{-1}$ mg^{-1}
++	1 – 10 nM	25 – 75	50 – 75 μl min.$^{-1}$ mg^{-1}
+++	< 1 nM	> 75	< 50 μl min.$^{-1}$ mg^{-1}

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



(I)

en la que:

R^1 representa hidrógeno, metoxilo o etoxilo;

R^2 representa hidrógeno o metoxilo;

R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

R^4 representa etoxilo o isopropoxilo;

R^5 representa H o metilo;

R^6 representa Cl o F;

X^1 representa O, NH o CH_2; y

X^2 y X^3 representan N o CH, con la condición de que X^2 y X^3 no representen simultáneamente N;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R^1 representa hidrógeno o metoxilo.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R^1 y R^2 representan metoxilo.

4. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, en los que R^3 representa hidrógeno, metilo o etilo.

5. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, en los que R^4 representa etoxilo y R^5 representa H.

6. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R^4 representa etoxilo y R^5 representa metilo.

7. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R^4 representa isopropoxilo y R^5 representa H.

8. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, en los que R^6 representa Cl.

9. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R^6 representa F.

10. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, en los que X^2 representa N y X^3 representa CH.

11. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque X^2 representa CH y X^3 representa N.

12. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, en los que

R^1 representa metoxilo:

R^2 representa metoxilo;

R^3 representa metilo;

R^4 representa etoxilo;

R^5 representa H;

R^6 representa Cl;

X^1 representa NH;

X^2 representa N; y

X^3 representa CH.

13. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 11, en los que

R^1 representa metoxilo;

R^2 representa metoxilo;

R^3 representa metilo;

R^4 representa etoxilo;

R^5 representa metilo;

R^6 representa Cl;

X^1 representa NH;

X^2 representa N; y

X^3 representa CH.

14. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 11, en los que

R^1 representa metoxilo;

R^2 representa metoxilo;

R^3 representa etilo;

R^4 representa etoxilo;

R^5 representa H;

R^6 representa Cl;

X^1 representa NH;

X^2 representa N; y

X^3 representa CH.

15. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 11, en los que

R^1 representa metoxilo;

R^2 representa metoxilo;

R^3 representa metilo;

R^4 representa etoxilo;

R^5 representa H;

R^6 representa Cl;

X^1 representa NH;

X^2 representa CH; y

X^3 representa N.

16. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque se trata del enantiómero (+) en una pureza enantiomérica de al menos el 90% ee.

17. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque se trata del racemato.

18. Agente farmacéutico que contiene al menos un compuesto de fórmula I según la definición en una de las reivindicaciones anteriores y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Uso de compuestos de fórmula I según la definición en una de las reivindicaciones 1 a 17, o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades dependientes de la vasopresina.

20. Uso según la reivindicación 19, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas de diabetes, resistencia a la insulina, enuresis nocturna, incontinencia, enfermedades en las que se producen trastornos en la coagulación de la sangre, hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, espasmo coronario, angina inestable, ACTP (angioplastia coronaria transluminal percutánea), isquemias del corazón, trastornos del sistema renal, edemas, vasoespasmo renal, necrosis de la corteza renal, hiponatremia, hipocalemia, síndrome de Schwartz-Bartter, trastornos del tracto gastrointestinal, vasoespasmo gástrico, cirrosis hepática, úlceras gástricas e intestinales, emesis, emesis que se produce durante la quimioterapia, enfermedad del viajero, trastornos afectivos, trastornos de ansiedad y trastornos de ansiedad dependientes del estrés, trastornos de la memoria, enfermedad de Alzheimer, psicosis, trastornos psicóticos, síndrome de Cushing, otras enfermedades dependientes del estrés, trastornos del sueño, enfermedades depresivas, preferiblemente trastornos de la conducta en niños, síntomas vasomotores, disfunciones termorregulatorias, dependencias de drogas, fármacos y/o dependencias asociadas a otros factores; del estrés ocasionado por la abstinencia a uno o más factores asociados a la dependencia; y/o recaídas inducidas por el estrés en las dependencias a drogas, fármacos y/o dependencias asociadas a otros factores, esquizofrenia y psicosis y/o retardo de la micción.