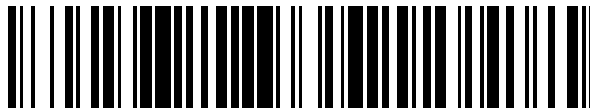


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 676**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 7/00 (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 08856714 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2231643**

54 Título: **Derivados de oxindol sustituidos con amidometilo y su uso para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades dependientes de la vasopresina**

30 Prioridad:

07.12.2007 US 12241 P

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

20.03.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 398 676 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 amidometilo y su uso para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades dependientes de la vasopresina

Campo de la invención

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.

Antecedentes de la invención

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 cardíaca 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 dado el caso 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 oxicarbonilo al oxindol.

En el documento WO 2006/005609 se describen 1-fenilsulfoniloxindoles, en los que en la posición 3 están unidos residuos de 4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina por medio de un grupo 2-oxoetilo al oxindol, por ejemplo 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-3-[2-oxo-2-[4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-etil]2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (ejemplo 194).

Además de la afinidad de unión al receptor de vasopresina V1b, otras propiedades pueden ser ventajosas para el tratamiento y/o la 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 ($K_i(V1a)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad de unión al receptor V1b ($K_i(V1b)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)"). A mayor cociente $K_i(V1a)/K_i(V1b)$, 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 ($K_i(V2)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad de unión al receptor V1b ($K_i(V1b)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)"). A mayor cociente $K_i(V2)/K_i(V1b)$, 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 ($K_i(OT)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad de unión al receptor V1b ($K_i(V1b)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)"). A mayor cociente $K_i(OT)/K_i(V1b)$, 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.

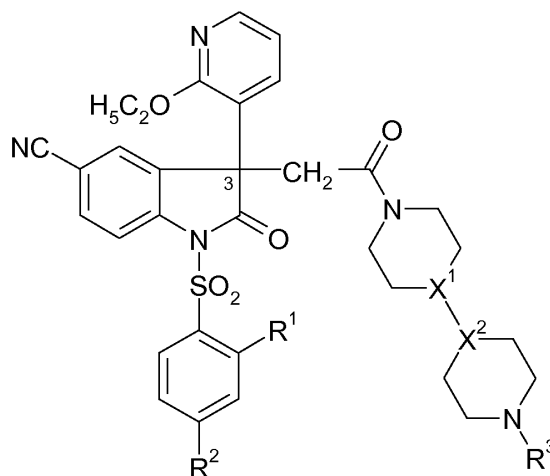
6.) una solubilidad adecuada en agua (en mg/ml);

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, volumen de distribución (en l·kg⁻¹), aclaramiento del plasma (en l·h⁻¹·kg⁻¹), AUC ("area under the curve", área bajo la curva de concentración-tiempo, (en ng·h·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:

R¹ representa hidrógeno, metoxilo o etoxilo;

R² representa hidrógeno o metoxilo;

R³ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

X¹ y X² representan N o CH, con la condición de que X¹ y X² no representen simultáneamente N;

así como mediante sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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 C₁-C₄ 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 C₁-C₃ 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, 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 invención, en particular con respecto a los restos R¹, R², R³, X¹ y X² 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, R¹ representa hidrógeno o metoxilo.

En una forma de realización preferida adicional, R³ representa hidrógeno, metilo o etilo.

En una forma de realización preferida adicional, una de las variables X¹, X² representa N y la otra representa CH.

En una forma de realización especialmente preferida, X¹ representa a este respecto N y X² representa CH.

En una forma de realización especialmente preferida de manera alternativa, X¹ representa CH y X² representa N.

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

R¹ es hidrógeno o metoxilo;

R² es hidrógeno o metoxilo;

R³ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo; preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo;

X¹ es N o CH;

X² es N o CH;

en la que X¹ y X² no representan simultáneamente N; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una forma de realización especial, las variables X¹ y X² no representan a este respecto simultáneamente CH, es decir, preferiblemente una de las variables X¹ o X² representa N y la otra representa CH.

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

R¹ es hidrógeno o metoxilo;

R² es hidrógeno o metoxilo;

R³ es hidrógeno, metilo o etilo;

X^1 es N;

X^2 es CH;

5 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre éstos se prefiere el compuesto I, en el que

10 R^1 representa metoxilo;

R^2 representa metoxilo;

15 R^3 representa metilo;

X^1 representa N, y

X^2 representa CH;

20 y el compuesto I, en el que

R^1 representa metoxilo;

25 R^2 representa metoxilo;

R^3 representa etilo;

X^1 representa N; y

30 X^2 representa CH;

prefiriéndose más el primer compuesto.

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

35 R^1 es hidrógeno o metoxilo;

R^2 es hidrógeno o metoxilo;

40 R^3 es hidrógeno, metilo o etilo;

X^1 es CH;

45 X^2 es N;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre éstos se prefiere el compuesto I, en el que

50 R^1 representa metoxilo;

R^2 representa metoxilo;

55 R^3 representa metilo;

X^1 representa CH; y

X^2 representa N;

60 y el compuesto I, en el que

R^1 representa metoxilo;

65 R^2 representa metoxilo;

R^3 representa etilo;

X¹ representa CH; y

X² representa N;

5 prefiriéndose más el primer compuesto.

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

10 R¹ es hidrógeno o metoxilo;

R² es hidrógeno o metoxilo;

15 R³ es hidrógeno, metilo o etilo;

X¹ es CH;

X² es CH;

20 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre éstos se prefiere el compuesto I, en el que

25 R¹ representa metoxilo;

R² representa metoxilo;

R³ representa metilo;

30 X¹ representa CH; y

X² representa CH;

y el compuesto I, en el que

35 R¹ representa metoxilo;

R² representa metoxilo;

40 R³ representa etilo;

X¹ representa CH; y

X² representa CH;

45 prefiriéndose más el primer compuesto.

Ejemplos de la forma de realización preferida de la presente invención son compuestos de fórmula I así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que los restos X¹, X², R¹, R² y R³ adoptan en cada caso los significados mencionados en cada línea en la siguiente tabla 1.

50

Tabla 1:

N.º de compuesto	X ²	X ³	R ¹	R ²	R ³
I-1	N	CH	metoxilo	metoxilo	metilo
I-2	N	CH	metoxilo	H	metilo
I-3	N	CH	etoxilo	H	metilo
I-4	N	CH	H	H	metilo
I-5	N	CH	H	metoxilo	metilo
I-6	N	CH	etoxilo	metoxilo	metilo

ES 2 398 676 T3

I-7	N	CH	metoxilo	metoxilo	etilo
I-8	N	CH	metoxilo	H	etilo
I-9	N	CH	etoxilo	H	etilo
I-10	N	CH	H	H	etilo
I-11	N	CH	H	metoxilo	etilo
I-12	N	CH	etoxilo	metoxilo	etilo
I-13	N	CH	metoxilo	metoxilo	n-propilo
I-14	N	CH	metoxilo	H	n-propilo
I-15	N	CH	etoxilo	H	n-propilo
I-16	N	CH	H	H	n-propilo
I-17	N	CH	H	metoxilo	n-propilo
I-18	N	CH	etoxilo	metoxilo	n-propilo
I-19	N	CH	metoxilo	metoxilo	isopropilo
I-20	N	CH	metoxilo	H	isopropilo
I-21	N	CH	etoxilo	H	isopropilo
I-22	N	CH	H	H	isopropilo
I-23	N	CH	H	metoxilo	isopropilo
I-24	N	CH	etoxilo	metoxilo	isopropilo
I-25	N	CH	metoxilo	metoxilo	H
I-26	N	CH	metoxilo	H	H
I-27	N	CH	etoxilo	H	H
I-28	N	CH	H	H	H
I-29	N	CH	H	metoxilo	H
I-30	N	CH	etoxilo	metoxilo	H
I-31	CH	N	metoxilo	metoxilo	metilo
I-32	CH	N	metoxilo	H	metilo
I-33	CH	N	etoxilo	H	metilo
I-34	CH	N	H	H	metilo
I-35	CH	N	H	metoxilo	metilo
I-36	CH	N	etoxilo	metoxilo	metilo
I-37	CH	N	metoxilo	metoxilo	etilo
I-38	CH	N	metoxilo	H	etilo
I-39	CH	N	etoxilo	H	etilo
I-40	CH	N	H	H	etilo
I-41	CH	N	H	metoxilo	etilo
I-42	CH	N	etoxilo	metoxilo	etilo
I-43	CH	N	metoxilo	metoxilo	n-propilo
I-44	CH	N	metoxilo	H	n-propilo

ES 2 398 676 T3

I-45	CH	N	etoxilo	H	n-propilo
I-46	CH	N	H	H	n-propilo
I-47	CH	N	H	metoxilo	n-propilo
I-48	CH	N	etoxilo	metoxilo	n-propilo
I-49	CH	N	metoxilo	metoxilo	isopropilo
I-50	CH	N	metoxilo	H	isopropilo
I-51	CH	N	etoxilo	H	isopropilo
I-52	CH	N	H	H	isopropilo
I-53	CH	N	H	metoxilo	isopropilo
I-54	CH	N	etoxilo	metoxilo	isopropilo
I-55	CH	N	metoxilo	metoxilo	H
I-56	CH	N	metoxilo	H	H
I-57	CH	N	etoxilo	H	H
I-58	CH	N	H	H	H
I-59	CH	N	H	metoxilo	H
I-60	CH	N	etoxilo	metoxilo	H
I-61	CH	CH	metoxilo	metoxilo	metilo
I-62	CH	CH	metoxilo	H	metilo
I-63	CH	CH	etoxilo	H	metilo
I-64	CH	CH	H	H	metilo
I-65	CH	CH	H	metoxilo	metilo
I-66	CH	CH	etoxilo	metoxilo	metilo
I-67	CH	CH	metoxilo	metoxilo	etilo
I-68	CH	CH	metoxilo	H	etilo
I-69	CH	CH	etoxilo	H	etilo
I-70	CH	CH	H	H	etilo
I-71	CH	CH	H	metoxilo	etilo
I-72	CH	CH	etoxilo	metoxilo	metilo
I-73	CH	CH	metoxilo	metoxilo	n-propilo
I-74	CH	CH	metoxilo	H	n-propilo
I-75	CH	CH	etoxilo	H	n-propilo
I-76	CH	CH	H	H	n-propilo
I-77	CH	CH	H	metoxilo	n-propilo
I-78	CH	CH	etoxilo	metoxilo	n-propilo
I-79	CH	CH	metoxilo	metoxilo	isopropilo
I-80	CH	CH	metoxilo	H	isopropilo
I-81	CH	CH	etoxilo	H	isopropilo
I-82	CH	CH	H	H	isopropilo

I-83	CH	CH	H	metoxilo	isopropilo
I-84	CH	CH	etoxilo	metoxilo	isopropilo
I-85	CH	CH	metoxilo	metoxilo	H
I-86	CH	CH	metoxilo	H	H
I-87	CH	CH	etoxilo	H	H
I-88	CH	CH	H	H	H
I-89	CH	CH	H	metoxilo	H
I-90	CH	CH	etoxilo	metoxilo	H

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 = $(R-S)/(R+S) \times 100$ o $(S-R)/(S+R) \times 100$) 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 izquierda el plano de vibración de la luz polarizada (es decir, levógiro), 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 izquierda o levógiros 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.

Ejemplos de compuestos I especialmente preferidos son los compuestos expuestos en la siguiente tabla 2 con los

números de compuesto I-1, I-1A, I-1B, I-2, I-2A, I-2B, I-4, I-4A, I-4B, I-5, I-5A, I-5B, I-7, I-7A, I-7B, I-8, I-8A, I-8B, I-10, I-10A, I-10B, I-11, I-11A, I-11B, I-31, I-31A, I-31B, I-32, I-32A, I-32B, I-34, I-34A, I-34B, I-35, I-35A, I-35B, I-37, I-37A, I-37B, I-38, I-38A, I-38B, I-40, I-40A, I-40B, I-41, I-41A, I-41B, I-61, I-61A e I-61B, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. A este respecto, los ejemplos que sólo están designados cifras corresponden al racemato de los respectivos compuestos, los ejemplos con una letra "A" adjunta (1A, 2A, ...) corresponden al enantiómero (+) dextrógiro y los ejemplos con una letra "B" adjunta (1B, 2B, ...) corresponden al enantiómero (-) levógiro del respectivo compuesto 1, 2, ...

Tabla 2

N.º de compuesto	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	Nombre IUPAC
I-1	N	CH	metoxilo	metoxilo	metilo	(±)-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-1A	N	CH	metoxilo	metoxilo	metilo	(+)-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-1B	N	CH	metoxilo	metoxilo	metilo	(-)-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-2	N	CH	metoxilo	H	metilo	(±)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(2-metoxi-fenilsulfonil)-3-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-2A	N	CH	metoxilo	H	metilo	(+)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(2-metoxi-fenilsulfonil)-3-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-2B	N	CH	metoxilo	H	metilo	(-)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-3-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-4	N	CH	H	H	metilo	(±)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-4A	N	CH	H	H	metilo	(+)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-4B	N	CH	H	H	metilo	(-)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-5	N	CH	H	metoxilo	metilo	(±)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-3-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-5A	N	CH	H	metoxilo	metilo	(+)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-3-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-5B	N	CH	H	metoxilo	metilo	(-)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-7	N	CH	metoxilo	metoxilo	etilo	(±)-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-7A	N	CH	metoxilo	metoxilo	etilo	(+)-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-7B	N	CH	metoxilo	metoxilo	etilo	(-)-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-8	N	CH	metoxilo	H	etilo	(±)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(2-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-8A	N	CH	metoxilo	H	etilo	(+)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(2-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-8B	N	CH	metoxilo	H	etilo	(-)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-

						piperazin-1-il]-2-oxoetil)-1-(2-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-10	N	CH	H	H	etilo	(±)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-10A	N	CH	H	H	etilo	(+)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-10B	N	CH	H	H	etilo	(-)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-11	N	CH	H	metoxilo	etilo	(±)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-11A	N	CH	H	metoxilo	etilo	(+)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-11B	N	CH	H	metoxilo	etilo	(-)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-31	CH	N	metoxilo	metoxilo	metilo	(±)-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-31A	CH	N	metoxilo	metoxilo	metilo	(+)-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-31B	CH	N	metoxilo	metoxilo	metilo	(-)-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-32	CH	N	metoxilo	H	metilo	(±)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(2-metoxi-fenilsulfonil)-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-32A	CH	N	metoxilo	H	metilo	(+)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(2-metoxi-fenilsulfonil)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-32B	CH	N	metoxilo	H	metilo	(-)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-34	CH	N	H	H	metilo	(±)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-34A	CH	N	H	H	metilo	(+)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-34B	CH	N	H	H	metilo	(-)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-35	CH	N	H	metoxilo	metilo	(±)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-35A	CH	N	H	metoxilo	metilo	(+)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-35B	CH	N	H	metoxilo	metilo	(-)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-37	CH	N	metoxilo	metoxilo	etilo	(±)-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-37A	CH	N	metoxilo	metoxilo	etilo	(+)-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-37B	CH	N	metoxilo	metoxilo	etilo	(-)-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-

						etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-38	CH	N	metoxilo	H	etilo	(±)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-1-(2-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-38A	CH	N	metoxilo	H	etilo	(+)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-1-(2-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-38B	CH	N	metoxilo	H	etilo	(-)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-1-(2-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-40	CH	N	H	H	etilo	(±)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-40A	CH	N	H	H	etilo	(+)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-40B	CH	N	H	H	etilo	(-)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-41	CH	N	H	metoxilo	etilo	(±)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-41A	CH	N	H	metoxilo	etilo	(+)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-41B	CH	N	H	metoxilo	etilo	(-)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-61	CH	CH	metoxilo	metoxilo	metilo	(±)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-61A	CH	CH	metoxilo	metoxilo	metilo	(+)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
I-61B	CH	CH	metoxilo	metoxilo	metilo	(-)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Entre éstos se prefieren especialmente los racematos (es decir, los compuestos 1, 2, ...) y sus sales fisiológicamente aceptables. También se prefieren especialmente los enantiómeros (-) (es decir, los compuestos 1B, 2B, ...) y sus sales fisiológicamente aceptables. En particular, los compuestos mencionados anteriormente se proporcionan en forma de su base libre o en la forma de sus sales de adición de ácido.

5

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

10 La producción de los oxindoles según la invención pueden tener lugar de varias maneras y se esboza en el esquema de síntesis. En este esquema de síntesis, las variables tienen los mismos significados que en la fórmula I.

15 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, así como en los documentos WO 2005/030755 y WO 2006/005609. 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).

20

25 Los 3-hidroxi-oxindoles IV, que contienen en el anillo aromático de 6 miembros por ejemplo en la posición 5 un yodo como resto R³, pueden transformarse con KCN o Zn(CN)₂ con catálisis de Pd(0) en disolventes tales como dimetilformamida o tetrahydrofurano, dado el caso también con la adición de bases tales como K₂CO₃ u otros carbonatos o aminas, a temperatura superior en el 3-hidroxi-oxindol IV que contienen ciano análogo. Como sales de Pd(0) pueden tomarse, por ejemplo, complejos de metal de transición, que se producen in situ a partir de PdCl₂ o PdOAc₂ mediante la adición de fosfinas tales como tris(orto-tolil)fosfina. Igualmente pueden utilizarse complejos de paladio comerciales tales como, por ejemplo, el catalizador tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y/o aditivos de ligandos

25

de fosfina. Ejemplos de la cianación de oxindoles sustituidos con yodo en la posición 5 se encuentran en los documentos WO 2005/030755 y WO 2006/005609.

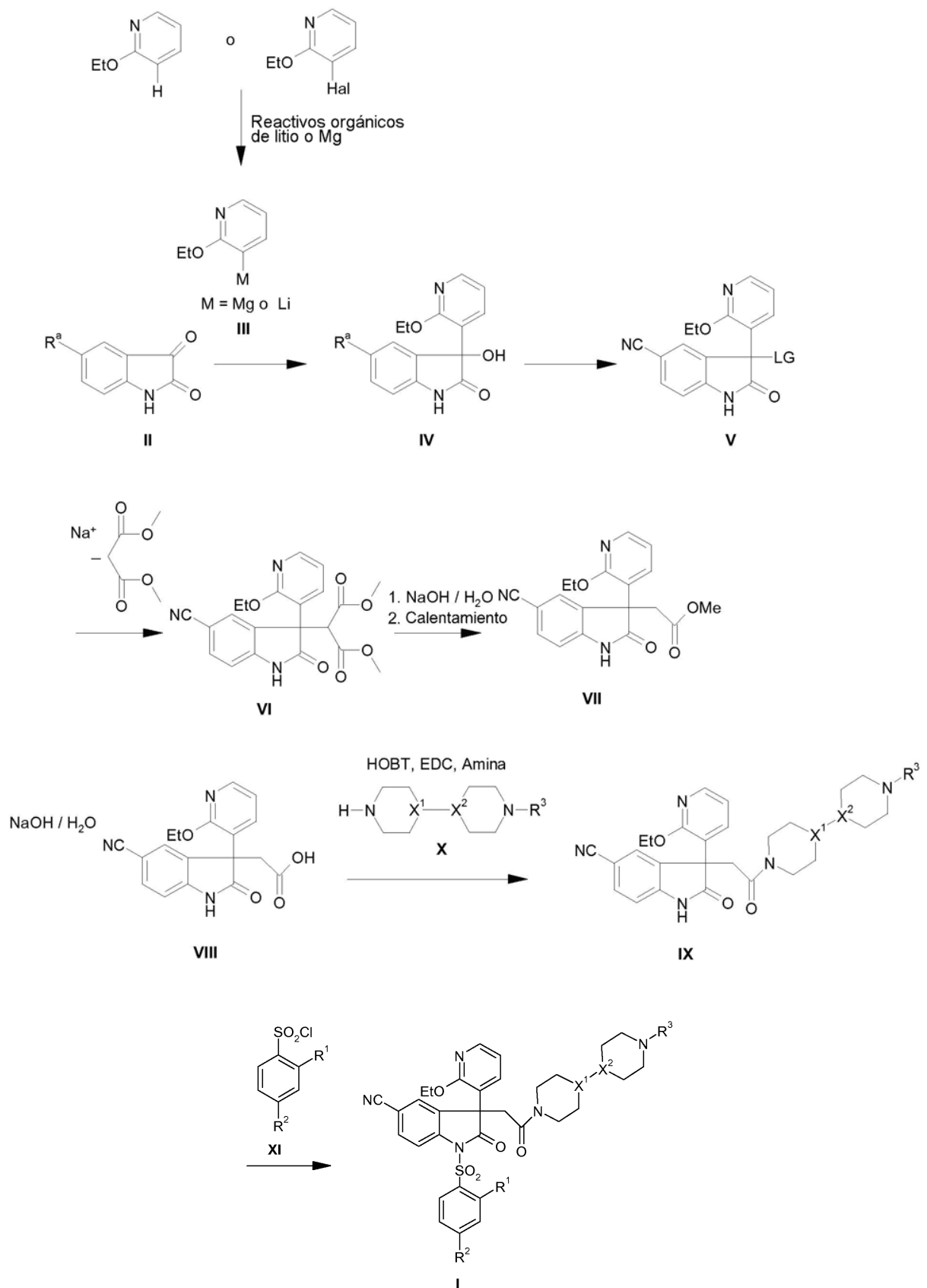
5 Los 3-hidroxioxindoles IV pueden transformarse en los compuestos V, que tienen un grupo saliente LG en la posición 3, pudiendo ser el grupo saliente LG un grupo saliente convencional, tal como, por ejemplo, haluro, mesilato o tosilato. El producto intermedio V, con por ejemplo LG = cloro, puede producirse tratando el alcohol IV con cloruro de tionilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina.

10 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 IV por la sal de sodio de malonato de dimetilo, 2. saponificación del primer grupo éster, 3. descarboxilación térmica, 4. saponificación del segundo grupo éster).

15 La cadena lateral de amina X puede acoplarse al ácido carboxílico VIII 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. Las aminas X pueden o bien adquirirse comercialmente o bien producirse mediante métodos conocidos en la literatura. La producción de los compuestos según la invención con $R^3 = H$ puede tener lugar usando las aminas Boc-protégidas correspondientes ($R^3 = Boc$). El grupo protector Boc puede eliminarse tras la sulfonilación, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano.

20 La sulfonilación puede tener lugar mediante la desprotonación de los productos de acoplamiento IX con una base fuerte tal como por ejemplo hidruro de sodio o terc-butolato de potasio y tratamiento posterior con cloruros de ácido sulfónico XI en un disolvente tal como, por ejemplo, DMF, y conduce a los compuestos I según la invención. Los cloruros de ácido sulfónico XI empleados pueden o bien adquirirse comercialmente o bien producirse de manera
25 análoga a procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, J. Med. Chem. 40, 1149 (1997)).

ESQUEMA DE SÍNTESIS



R^a = CN o I.

- 5 Una posibilidad adicional para producir los compuestos según la invención con R³ = metilo, etilo, n-propilo o isopropilo es la reacción de los compuestos de piperidina o piperazina secundarios I (R³ = H) con aldehídos o cetonas en presencia de agentes de reducción tales como, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio o acetoxiborohidruro de sodio en el sentido de una aminoración reductora (J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 1992, 4ª edición, Wiley, Nueva York, páginas 411; 898).
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.).
- 25 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 para el retardo de la micción. Por el término "diabetes" se entienden todas las formas de diabetes, especialmente diabetes mellitus (incluyendo de tipo I y en particular de tipo 11), 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.
- 30 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 cardíaca, 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.
- 35 Los compuestos de fórmula I según la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables o el agente farmacéutico 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, depresiones estacionales y trastornos del sueño.
- 40 De igual manera, los compuestos de fórmula I según la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables o el agente farmacéutico según la 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.
- 45 Además, los compuestos según la invención también pueden utilizarse para su aplicación en un procedimiento 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.
- 50 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.
- 55 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 ansiedad y/o trastornos de ansiedad dependientes del estrés.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

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

55 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).

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

65 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 aumentada 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 contener 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 e introduciendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blandas o duras.

Una preparación en forma de un jarabe o elixir y para la administración gota a gota 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 o disoluciones inyectables y estériles, que contienen dispersantes farmacológicamente aceptables y/o agentes humectantes, por ejemplo, propilenglicol o polietilenglicol.

El principio activo también puede formularse como 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.

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

10 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 el esquema de síntesis, se explican más detalladamente sólo a modo de ejemplo mediante dichos ejemplos, sin limitarse exclusivamente a dicha ruta sintética o especificaciones análogas.

Parte experimental

- 15 Abreviaturas usadas:

THF: Tetrahidrofurano

DMSO: Dimetilsulfóxido

20 TFA: Ácido trifluoroacético

p: pseudo (por ejemplo, pt pseudotriplete)

25 a: ancho (por ejemplo, sa singlete ancho)

s: singlete

d: duplete

30 t: triplete

m: multiplete

35 dd: duplete de dupletes

dt: duplete de tripletes

tt: triplete de tripletes

40 I. Producción del compuesto de partida X

a) 1-Etil-4-piperidin-4-il-piperazina

45 a.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.

60 a.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 a.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 40°C (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 40°C. 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 mediante 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.

¹H-RMN (D₂O, 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

EJEMPLO 1:

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-34)

1.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A 20,86 g (76,40 mmol) de 5-yodoisatina en 400 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF) se le añadieron 3,22 g (80,50 mmol, 60% p/p) de hidruro de sodio en porciones mientras se agitaba y se enfriaba en un baño de hielo para mantener la temperatura entre 0-10°C. Se agitó la suspensión durante 1 hora mientras se enfriaba en un baño de hielo.

Para producir el Grignard de piridina, se disolvieron 20 g (80,30 mmol) de 2-etoxi-3-yodopiridina en 400 ml de THF anhidro a temperatura ambiente. A esta disolución, mientras que se enfriaba, se le añadieron 95,6 ml (disolución 1 M en THF, 95,60 mmol) de bromuro de etilmagnesio a una temperatura entre 22°C y 15°C en el plazo de 5-10 minutos. Se agitó la disolución durante 20 minutos, cambiando el color de la misma de incoloro a ligeramente amarillento.

A continuación se añadió la disolución del Grignard de piridina a la disolución, enfriada en un baño de hielo, de sal de sodio de 5-yodoisatina a una temperatura entre 5°C y 18°C en un plazo de 5-10 minutos. Tras finalizar la adición del Grignard de piridina, se eliminó el baño de hielo. Se agitó posteriormente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió un exceso de disolución de cloruro de amonio saturada, seguido por acetato de etilo. Se agitó la mezcla durante 5 minutos adicionales. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x) y se eliminó el disolvente a vacío. A este respecto, en primer lugar a partir de la disolución todavía diluida precipitó 5-yodoisatina sin reaccionar y se separó. Después de una concentración adicional, finalmente también cristalizó el compuesto del título. Se almacenó la suspensión en un refrigerador a 5°C durante 2 horas. A continuación se separó mediante filtración el sólido amarillo pálido precipitado y se lavó posteriormente con poco acetato de etilo. Después del secado a 40°C, se obtuvo el compuesto del título (17,1 g, 43,16 mmol, 57%).

ESI-EM [M+H⁺] = 397 calculado para C₁₅H₁₃N₂O₃ = 396,19

1.2 5-Ciano-3-hidroxi-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona

Se agitaron 7,1 g (17,92 mmol) de 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en 100 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadieron 2,1 g (17,92 mmol) de cianuro de zinc, seguido por 0,51 g (0,45 mmol) del catalizador tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). Se colocó inmediatamente la mezcla de reacción en un baño de aceite previamente calentado a una temperatura de 100°C. Se agitó a 100°C (temperatura del baño de aceite), y después de 30 minutos, se añadieron 0,51 g (0,45 mmol) del catalizador. Se agitó la mezcla por un total de 2 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadió un exceso de agua. A continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas tres veces con agua. Se secó el disolvente a vacío y se suspendió el residuo con pequeños volúmenes de acetato de etilo. Se filtró un sólido amarillo pálido, que se lavó posteriormente con acetato de etilo y se secó en un horno de secado de vacío. Se obtuvieron 3,7 g (12,44 mmol, 69,4%) del compuesto del título.

ESI-EM [M+H⁺] = 296 Calculado para C₁₆H₁₃N₃O₃ = 295,30

1.3 3-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo

A una suspensión de 6,00 g (20,32 mmol) de 5-ciano-3-hidroxi-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona del ejemplo 1.2 en 60 ml de diclorometano anhidro (secado sobre tamiz molecular) se añadieron bajo nitrógeno 2,30 ml (28,45 mmol) de piridina. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción hasta 0°C, se le añadieron gota a gota 2,06 ml (28,45 mmol) de cloruro de tionilo sin diluir (reacción exotérmica) y después se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se formó una suspensión amarilla. Se siguió el desarrollo de la reacción por medio de cromatografía en capa fina (CCF) (gel de sílice, diclorometano/metanol en una razón de 95:5). Se vertió

cuidadosamente la mezcla de reacción en agua helada. Después de agitar durante 15 minutos, se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x). Se combinaron todas las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 5,70 g (18,17 mmol, 89%) del compuesto del título como un sólido amorfo que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

5

1.4 [5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]malonato de dimetilo

A una suspensión enfriada hasta 10°C de 1,808 g (45,23 mmol, 60% p/p) de hidruro de sodio en 100 ml de dimetilformamida se le añadieron lentamente gota a gota 5,68 ml (49,75 mmol) de malonato de dimetilo. A continuación se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadieron 4,73 g (15,08 mmol) de 3-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo del ejemplo 1.3 en porciones sin diluir. La disolución de reacción cambió de color a rojo oscuro y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales. Se controló el desarrollo de la reacción mediante cromatografía en capa fina (gel de sílice, heptano/acetato de etilo 1:1). Se introdujo con agitación la mezcla básica para su procesamiento en ácido clorhídrico 1 N frío y se mezcló con diclorometano. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (1 x). Se lavó la fase orgánica combinada en primer lugar con agua (1 x) y a continuación con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 x), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió de nuevo el residuo de manera parcial en algo de diclorometano y se mezcló con pentano. Se produjeron varias fracciones de cristalizado. Se obtuvieron en total 6,48 g (15,83 mmol, 100%) del compuesto del título como un sólido amarillo, que sólo era ligeramente impuro.

20

ESI-EM $[M+H]^+$ = 410 Calculado para $C_{21}H_{19}N_3O_6$ = 409,40

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

25

A una disolución de 6,48 g (15,83 mmol) de [5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]malonato de dimetilo del ejemplo 1.4 en 6 ml de etanol se le añadieron 60 ml de una disolución de hidróxido de sodio 2 N y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Después ya no pudo detectarse el precursor según el control de DC (gel de sílice, heptano/acetato de etilo 1:1). Se introdujo con agitación la mezcla de reacción en ácido clorhídrico 1 N helado y se mezcló con diclorometano. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa una vez con diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada en primer lugar con agua (1 x) y a continuación con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. Se secó el sólido amarillento obtenido (5,46 g) en un horno de secado de vacío a 40°C.

30

Se calentó el sólido amarillento obtenido (5,46 g) en un matraz de una boca inertizado con nitrógeno hasta 150°C. A este respecto, con el desprendimiento de gas de CO_2 se formó el [5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo. Se enfrió la mezcla básica de reacción hasta temperatura ambiente y se mezcló la sustancia con metanol. Se formó un cristalizado, que se almacenó en un refrigerador a 5°C durante la noche. Se separó el sólido mediante succión y se lavó con poco metano. Se obtuvieron 2,2 g (5,95 mmol, 38%, pureza del 95%) del compuesto del título como un sólido beis.

40

ESI-EM $[M+H]^+$ = 352 Calculado para $C_{19}H_{17}N_3O_4$ = 351,37

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

45

A una disolución de 1,557 g (4,43 mmol) de éster metílico del ácido 5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético del ejemplo 1.5 en 6 ml de etanol se le añadieron en primer lugar 15 ml de agua y a continuación 9 ml de disolución de hidróxido de sodio 2 N. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Según el control de CCF (gel de sílice, diclorometano/metanol 9:1), la reacción había tenido lugar de manera completa. Para el procesamiento, se ajustó la mezcla de reacción a pH 5 con ácido clorhídrico 1 N y a continuación se concentró en un evaporador rotatorio. Se llevó el residuo a tolueno y se concentró de nuevo hasta sequedad. Se secó el sólido de color beis obtenido en un horno de secado de vacío a 40°C. Se obtuvieron 2,70 g (4,43 mmol, contenido de sal de NaCl del 55%, 99% de rendimiento teórico) del compuesto del título.

50

ESI-EM $[M+H]^+$ = 338 Calculado para $C_{18}H_{15}N_3O_4$ = 337,34

55

1.7 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxoindolin-5 carbonitrilo

A una disolución de 907 mg (1,48 mmol) de ácido [5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético del ejemplo 1.6 en 10 ml de dimetilformamida se le añadieron 200 mg (1,48 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 284 mg (1,48 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. Se agitó la mezcla durante 15 minutos y a continuación se añadieron 285 mg (1,56 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-ilpiperazina y 1,03 ml (7,41 mmol) de trietilamina. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se controló la reacción con CCF (gel de sílice, diclorometano/metanol 15:5). Se mezcló la mezcla de reacción con agua y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (1 x). Se lavó además la fase orgánica combinada con agua (1 x) y disolución saturada de cloruro de sodio (1 x), se secó sobre sulfato de

65

magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa (ISCO Companion, cartucho de NP de 12 g) con diclorometano/metanol (10%-70%) como eluyente. Se obtuvieron 497 mg (0,99 mmol, 66%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

5 ESI-EM $[M+H]^+$ = 503 Calculado para $C_{28}H_{34}N_6O_3$ = 502,62

1.8 Sal de ácido trifluoroacético de 1-fenilsulfonyl-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

10 A una disolución enfriada hasta 0°C de 80,0 mg (0,16 mmol) de 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxoindolin-5-carbonitrilo del ejemplo 1.7 en 2 ml de dimetilformamida se le añadieron 6,6 mg (0,19 mmol) de hidruro de sodio y tras 10 minutos se le añadieron 24 l (0,19 mmol) de cloruro de fenilsulfonyl. Se permitió que la mezcla básica de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó posteriormente durante 30 minutos. Se siguió el desarrollo de la reacción mediante cromatografía en capa fina (gel de sílice, diclorometano/metanol 1:1). A la mezcla de reacción se le añadió una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. A continuación se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa una vez más con acetato de etilo (1 x). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (1 x) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 X), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (RP, eluyentes acetonitrilo/agua, TFA al 0,01%). Se obtuvieron 54,4 mg (0,08 mmol, 51%, pureza del 95%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

20 ESI-EM $[M+H]^+$ = 643 Calculado para $C_{34}H_{38}ClN_6O_5S$ = 642,78

25 Los compuestos de fórmula I según los ejemplos 2 a 9 pueden producirse usando los compuestos de partida correspondientes de manera análoga al procedimiento de producción del ejemplo 1.

30 Los compuestos I según la invención pueden purificarse, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía en columna en fase normal convencional (tal como, por ejemplo, cartucho de NP-SiO₂, Chromabond y diclorometano/metanol como eluyentes) y/o mediante HPLC preparativa (RP, eluyentes acetonitrilo/agua, TFA al 0,1% o ácido acético al 0,1%). Los compuestos I se producen entonces de cómo una sal de ácido trifluoroacético o una sal de ácido acético:

EJEMPLO 2

35 Sal de ácido trifluoroacético de (±)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonyl)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-37)

ESI-EM $[M+H]^+$ = 717 Calculado para $C_{37}H_{44}ClN_6O_7S$ = 716,86

EJEMPLO 3

Sal de ácido trifluoroacético de (±)-1-fenilsulfonyl-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-40)

45 ESI-EM $[M+H]^+$ = 657 Calculado para $C_{35}H_{40}ClN_6O_5S$ = 656,81

EJEMPLO 4

50 Sal de ácido trifluoroacético de (±)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-1-(2-metoxifenilsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-38)

ESI-EM $[M+H]^+$ = 687 Calculado para $C_{36}H_{42}ClN_6O_6S$ = 686,84

EJEMPLO 5

55 Sal de ácido trifluoroacético de (±)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonyl)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-32)

ESI-EM $[M+H]^+$ = 673 Calculado para $C_{35}H_{40}ClN_6O_6S$ = 672,81

EJEMPLO 6

60 Sal de ácido trifluoroacético de (±)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonyl)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-31)

65 ESI-EM $[M+H]^+$ = 703 Calculado para $C_{36}H_{42}N_6O_7S$ = 702,84

EJEMPLO 7

5 Sal de ácido trifluoroacético de (\pm)-1-fenilsulfonil-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-4)

ESI-EM $[M+H]^+$ = 643 Calculado para $C_{34}H_{38}ClN_6O_5S$ = 642,78

EJEMPLO 8

10 Sal de ácido trifluoroacético de (\pm)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-3-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-2)

15 ESI-EM $[M+H]^+$ = 673 Calculado para $C_{35}H_{40}ClN_6O_6S$ = 672,81

EJEMPLO 9

20 Sal de ácido trifluoroacético de (\pm)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-1)

ESI-EM $[M+H]^+$ = 703 Calculado para $C_{36}H_{42}ClN_6O_7S$ = 702,84

III. Preparación de compuestos quirales de fórmula general I

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

EJEMPLO 2A Y EJEMPLO 2B:

30 Separación de racematos de sal de ácido trifluoroacético de (\pm)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-37)

35 Se separaron 219 mg de sal de ácido trifluoroacético de (\pm)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo del ejemplo 2 a través de una columna quiral preparativa (Chiralcell OD, flujo de 55 ml/min.) con *n*-heptano/etanol (7:3) como eluyente. Se obtuvieron 41 mg del enantiómero eluido en primer lugar con valor de rotación positivo (ejemplo 2A) y 25 mg del enantiómero eluido después con valor de rotación negativo (ejemplo 2B).

Ejemplo 2A:

40 (+)-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-37A)

45 ESI-EM $[M+H]^+$ = 717

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; *n*-heptano/etanol 7:3) R_f = 11,1 min.

$[\alpha]_D^{20}$ = +13 (c 0,1, $CHCl_3$)

50 1H -RMN ($[d_6]$ -DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,95 (2H), 7,85 (1H), 7,80 (1H), 7,60 (1H), 7,00 (1H), 6,65 (2H), 4,10 (2H), 3,80-4,05 (6H), 3,60 (3H), 3,15-3,30 (1H), 2,90 (1H), 2,25-2,45 (11H), 1,70 (1H), 1,55 (1H), 1,25 (2H), 1,00-1,10 (3H), 0,98 (3H), 0,80 (1H).

Ejemplo 2B:

55 (-)-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-37B)

60 ESI-EM $[M+H]^+$ = 717

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; *n*-heptano/etanol 7:3) R_f = 15,9 min.

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

65 1H -RMN ($[d_6]$ -DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,95 (2H), 7,85 (1H), 7,80 (1H), 7,60 (1H), 7,00 (1H), 6,65 (2H), 4,10 (2H), 3,80-4,05 (6H), 3,60 (3H), 3,15-3,30 (1H), 2,90 (1H), 2,25-2,45 (11H), 1,70 (1H), 1,55 (1H), 1,25 (2H),

1,00-1,10 (3H), 0,98 (3H), 0,80 (1H).

EJEMPLO 6A Y EJEMPLO 6B:

5 Separación de racematos de sal de ácido trifluoroacético de 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-31)

10 Se separaron 200 mg de sal de ácido trifluoroacético de (\pm)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo del ejemplo 6 a través de una columna quiral preparativa (Chiralcell OD, flujo de 55 ml/min.) con *n*-heptano/etanol (7:3) como eluyente. Se obtuvieron 13 mg del enantiómero eluido en primer lugar con valor de rotación positivo (ejemplo 6A) y 9 mg del enantiómero eluido después con valor de rotación negativo (ejemplo 6B).

Ejemplo 6A:

15 (+)-1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-31A)

20 ESI-EM [M+H⁺] = 703

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; *n*-heptano/etanol 7:3) R_f = 12,9 min.

[α]₂₀^D = +13 (c 0,1, CHCl₃)

25 ¹H-RMN ([d₆]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,95 (2H), 7,85 (1H), 7,80 (1H), 7,55-7,60 (1H), 7,05 (1H), 6,65 (2H), 4,10 (2H), 3,80-4,05 (6H), 3,60 (3H), 3,15-3,30 (1H), 2,90 (1H), 2,25-2,50 (9H), 2,15 (3H), 1,70 (1H), 1,55 (1H), 1,20 (2H), 1,05 (3H), 0,80 (1H).

Ejemplo 6B:

30 (-)-1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-31B)

35 ESI-EM [M+H⁺] = 703

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

40 ¹H-RMN ([d₆]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,95 (2H), 7,85 (1H), 7,80 (1H), 7,55-7,60 (1H), 7,05 (1H), 6,65 (2H), 4,10 (2H), 3,80-4,05 (6H), 3,60 (3H), 3,15-3,30 (1H), 2,90 (1H), 2,25-2,50 (9H), 2,15 (3H), 1,70 (1H), 1,55 (1H), 1,20 (2H), 1,05 (3H), 0,80 (1H).

EJEMPLO 9A Y EJEMPLO 9B:

45 Separación de racematos de sal de ácido trifluoroacético de 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-1)

50 Se separaron 200 mg de sal de ácido trifluoroacético de (\pm)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo del ejemplo 9 a través de una columna quiral preparativa (Chiralcell OD, flujo de 55 ml/min.) con *n*-heptano/etanol (7:3) como eluyente. Se obtuvieron 41 mg del enantiómero eluido en primer lugar con valor de rotación positivo (ejemplo 9A) y 23 mg del enantiómero eluido después con valor de rotación negativo (ejemplo 9B).

Ejemplo 9A:

55 (+)-1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-1A)

60 ESI-EM [M+H⁺] = 703

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; *n*-heptano/etanol 7:3) R_f = 17,1 min.

[α]₂₀^D = +9 (c 0,1, CHCl₃)

65 ¹H-RMN ([d₆]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,95 (2H), 7,85 (1H), 7,80 (1H), 7,60 (1H), 7,05 (1H), 6,65 (2H), 4,10 (2H), 3,90 (1H), 3,85 (3H), 3,60 (3H), 3,45 (2H), 3,25 (1H), 3,10 (1H), 3,00 (1H), 2,75 (2H), 2,40 (2H), 2,05-2,25

(6H), 1,80 (2H), 1,65 (2H), 1,40 (2H), 1,05 (3H).

Ejemplo 9B:

5 (-)-1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-1B)

ESI-EM $[M+H]^+$ = 703

10 HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; n-heptano/etanol 7:3) R_f = 26,3 min.

$[\alpha]_{20}^D$ = -14 (c 0,1, CHCl₃)

15 ¹H-RMN ([d₆]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,10 (1H), 7,95 (2H), 7,85 (1H), 7,80 (1H), 7,60 (1H), 7,05 (1H), 6,65 (2H), 4,10 (2H), 3,90 (1H), 3,85 (3H), 3,60 (3H), 3,45 (2H), 3,25 (1H), 3,10 (1H), 3,00 (1H), 2,75 (2H), 2,40 (2H), 2,05-2,25 (6H), 1,80 (2H), 1,65 (2H), 1,40 (2H), 1,05 (3H).

Ejemplo 10B:

20 (-)-1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[2-[4-(1-etilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-7B)

Se produjo el ejemplo 10B en analogía con el ejemplo 9B usando 1-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina en vez de 1-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina como amina X.

25

ESI-EM $[M+H]^+$ = 717

Ejemplo 11B:

30 1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxoetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto I-61B)

El ejemplo 11B puede producirse en analogía con el ejemplo 9B usando 1-metil-[4,4']bipiperidina en vez de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina como amina X.

35

ESI-EM $[M+H]^+$ = 702

IV. Determinación de la actividad biológica

40 1. Ensayo de unión al receptor de vasopresina V1b

Sustancias:

45 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:

50 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 -190°C.

55

Prueba de unión:

60 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, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4.

65 En la mezcla básica de prueba (250 μ l), se incubaron membranas (50 μ g/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 ³H-AVP 1,5 nM (8-Arg-vasopresina, PerkinElmer n.º 18479) en tampón de incubación (Tris 50 mM, MgCl₂ 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.

10 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 ^3H -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 2×10 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 -190°C .

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 $\mu\text{g/ml}$ 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:

5 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 -190°C.

10 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)).

15 El tampón de incubación era: Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4.

20 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 ³H-AVP 1-2 nM (8-Arg-vasopresina, PerkinElmer N.º 18479) en tampón de incubación (Tris 50 mM, MgCl₂ 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.

25 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.

30 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 K_d de ³H-AVP con respecto a los receptores de hV2 recombinantes asciende a 2,4 nM y se recurrió al mismo para determinar el valor de K_i.

4. Ensayo de unión al receptor de oxitocina

Sustancias:

40 Se disolvieron las sustancias en una concentración de 10⁻² M en DMSO y se diluyeron con tampón de incubación (Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4).

Preparación de las células:

45 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 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 4°C durante 20 minutos. Entonces se centrifugaron las células lisadas a 750 x g a una temperatura de 4°C durante 20 minutos, se llevó el residuo a tampón de incubación, y se produjeron alícuotas de 10⁷ células/ml. Se congelaron las alícuotas a -80°C hasta su uso.

Prueba de unión:

55 El día del ensayo se descongelaron las células, se diluyeron con tampón de incubación y se homogeneizaron con un Multipette Combipip (Eppendorf, Hamburgo). La mezcla básica de reacción de 0,250 ml estaba compuesta de 2 a 5 x 10⁴ células recombinantes, ³H-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 (Bachem 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 recolector 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:

65 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 ³H-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 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:

10 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 37°C 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 (mCl) se calcula a partir de $mCl = \ln 2 / T_{1/2} / (\text{contenido en proteína microsómica en mg/ml}) \times 1000 [\text{ml/min./mg}]$ (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)

25 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 37°C 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™).

35 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).

40 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:

50 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).

55 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

5 Los resultados de los ensayos de unión al receptor se expresan como constantes de unión al receptor [$K_i(V1b)$], $K_i(V1a)$, $K_i(V2)$, $K_i(OT)$]. Los resultados del ensayo de la estabilidad metabólica se indican como aclaramiento microsómico (mCl).

10 Los compuestos según la invención muestran en estas pruebas afinidades muy altas para el receptor de V1b (como máximo 300 nM, o como máximo 30 nM, frecuentemente < 3 nM). Los compuestos muestran además altas selectividades con respecto al receptor de V1a. Además presentan 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.

15

Tabla 2

Ejemplo	$K_i(h-V1b)^*[nM]$	$K_i(h-V1a)/K_i(h-V1b)^*$	Aclaramiento microsómico humano [$\mu l \text{ min.}^{-1} \text{ mg}^{-1}$]
1	++	++	+++
2	+++	+++	+++
3	++	+++	+++
4	++	+++	++
5	++	++	++
6	+++	+++	+++
7	++	+++	+++
8	++	+++	+++
9	+++	+++	+++
10B	+++	+++	+++

* h = humano

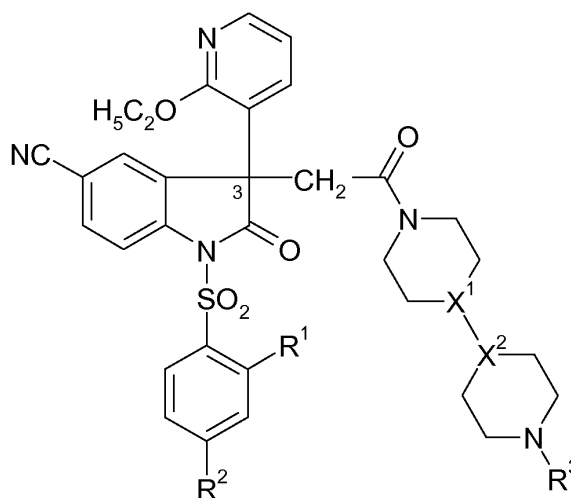
Leyenda:

	$K_i(V1b)$	$K_i(h-V1a)/K_i(h-V1b)$	Aclaramiento microsómico humano
+	300 – >30 nM	10 - < 15	> 200 – 300 $\mu l \text{ min.}^{-1} \text{ mg}^{-1}$
++	3 – 30 nM	15 – 30	100 – 200 $\mu l \text{ min.}^{-1} \text{ mg}^{-1}$
+++	< 3 nM	> 30	< 100 $\mu l \text{ min.}^{-1} \text{ mg}^{-1}$

20

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



(I)

5

en la que

R¹ representa hidrógeno, metoxilo o etoxilo;

10

R² representa hidrógeno o metoxilo;

R³ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

15

X¹ y X² representan N o CH, con la condición de que X¹ y X² no representen simultáneamente N;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R¹ representa hidrógeno o metoxilo.

20

3. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, en los que R³ representa hidrógeno, metilo o etilo.

4. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, en los que X¹ representa N y X² representa CH.

25

5. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, en los que X¹ representa CH y X² representa N.

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

30

R¹ representa metoxilo;

R² representa metoxilo;

R³ representa metilo;

35

X¹ representa CH; y

X² representa N.

7. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5, en los que

40

R¹ representa metoxilo;

R² representa metoxilo;

45

R³ representa metilo;

- X^1 representa N; y
 X^2 representa CH.
- 5
8. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5, en los que
- R^1 representa metoxilo;
- 10 R^2 representa metoxilo;
- R^3 representa metilo;
- X^1 representa CH; y
 X^2 representa CH.
- 15
9. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5, en los que
- 20 R^1 representa metoxilo;
- R^2 representa metoxilo;
- R^3 representa etilo;
- 25 X^1 representa CH; y
 X^2 representa N.
- 30 10. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5, en los que
- R^1 representa metoxilo;
- 35 R^2 representa metoxilo;
- R^3 representa etilo;
- X^1 representa N; y
 X^2 representa CH.
- 40
11. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque se trata del enantiómero (-) en una pureza enantiomérica de al menos el 90% ee.
- 45 12. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se trata del racemato.
13. 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.
- 50 14. Uso de compuestos de fórmula I según la definición en una de las reivindicaciones 1 a 12, o de 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.
- 55 15. Uso según la reivindicación 14, 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 cardíaca, 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, 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
- 60
- 65

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 de recaídas inducidas por el estrés en las dependencias a drogas, fármacos y/o dependencias asociadas a otros factores, esquizofrenia y psicosis y/o para el retardo de la micción.

5