

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 531**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2013 PCT/EP2013/068668**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14040969**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2013 E 13759241 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2895476**

54 Título: **2-oxo-2,3-dihidro-indoles para el tratamiento de trastornos del SNC**

30 Prioridad:

13.09.2012 EP 12184249

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

22.11.2016

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BRUNNER, DANIELA;
MALBERG, JESSICA;
SHANKAR, BAVANI G.;
KOLCZEWSKI, SABINE;
LIMBERG, ANJA;
PRINSSEN, ERIC;
RIEMER, CLAUS y
STOLL, THEODOR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

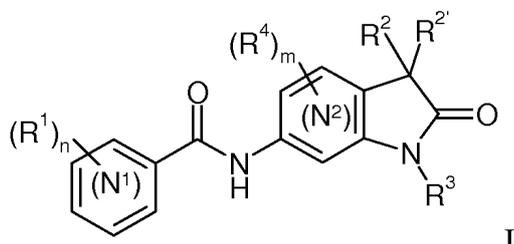
ES 2 590 531 T3

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).

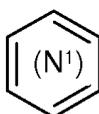
DESCRIPCIÓN

2-oxo-2,3-dihidro-indoles para el tratamiento de trastornos del SNC

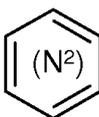
5 La presente invención se refiere a 2-oxo-2,3-dihidro-indoles de fórmula general:



10 en la que:



es fenilo o un grupo heteroarilo, seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo o pirazolilo;



15 es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N del grupo piridinilo puede estar en cualquiera de las posiciones libres;

20 R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior o halógeno;
n es 1 o 2; si n es 2, R^1 puede ser el mismo o no;

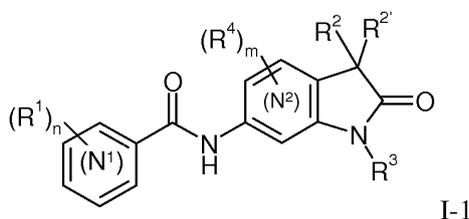
R^2/R^2 son independientemente entre sí alquilo inferior o forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;

25 R^3 es alquilo inferior, cicloalquilo C_{3-6} , CH_2 -cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} en el que un átomo de carbono del anillo se reemplaza por -O-, $(CH_2)_3$ -O-cicloalquilo C_{3-6} , alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con halógeno, $(CH_2)_3$ -S(O)₂-cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_2$ -S(O)₂-alquilo inferior;

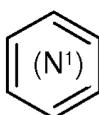
R^4 es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;
m es 1 o 2; si m es 2, R^4 puede ser el mismo o no;

30 así como a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una mezcla racémica o a los enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos,

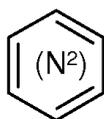
y
al uso de los compuestos de fórmula I-1:



35 en la que:



40 es fenilo o un grupo heteroarilo, seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo o pirazolilo;



es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N del grupo piridinilo puede estar en cualquiera de las posiciones libres;

- 5 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior o halógeno;
 n es 1 o 2; si n es 2, R¹ puede ser el mismo o no;
 R²/R^{2'} son independientemente entre sí alquilo inferior o forman junto con el átomo de carbono al que están unidos
 un anillo cicloalquilo C₃₋₆;
 10 R³ es alquilo inferior, cicloalquilo C₃₋₆, CH₂-cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ en el que un átomo de carbono del
 anillo se reemplaza por -O-, (CH₂)₃-O-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior
 sustituido con halógeno, (CH₂)₃-S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)₂-S(O)₂-alquilo inferior;
 R⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;
 m es 1 o 2; si m es 2, R⁴ puede ser el mismo o no;

15 así como a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una mezcla racémica o a los enantiómeros
 correspondientes y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos,
 para el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central, que son síntomas positivos (psicosis) y
 negativos de la esquizofrenia, el abuso de sustancias, la adicción al alcohol y las drogas, los trastornos obsesivo-
 compulsivos, el deterioro cognitivo, los trastornos bipolares, los trastornos del humor, la depresión mayor, la
 20 depresión resistente, los trastornos de ansiedad, la enfermedad de Alzheimer, el autismo, la enfermedad de
 Parkinson, el dolor crónico, el trastorno límite de personalidad, los trastornos del sueño, el síndrome de fatiga
 crónica, la rigidez, los efectos antiinflamatorios en la artritis y los problemas de equilibrio.

25 Se han descrito compuestos estructuralmente similares por ejemplo en el documento WO 2007/063925 (Astellas
 Pharma/Japón), en el que los compuestos activos descritos tienen una sustitución NHR en el grupo fenilo o
 heteroarilo izquierdo, para el tratamiento del dolor; en el documento WO 0056709 y el documento WO 0008202
 (Sugen, Inc./ EE.UU.) se describen compuestos sin sustitución en el anillo 2-oxo-2,3-dihidro-indol para el tratamiento
 del cáncer, la hepatitis, las enfermedades oculares y las enfermedades cardiovasculares;

30 El documento DE 3925584, el documento EP0344634, el documento DE 3803775, el documento US 4835280, el
 documento US 4810801, el documento DE 3501497, el documento EP0161632 y el documento DE 3417643
 (Boehringer Mannheim/DE) describen derivados de 2-oxo-2,3-dihidro-indol sin sustitución en la posición 1 (átomo de
 N) para usar como intermedios o para el tratamiento de enfermedades cardíacas y circulatorias, para influir en la
 función de los trombocitos y para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

35 Ahora se ha descubierto que los compuestos de fórmula I y I-1 pueden usarse para el tratamiento de enfermedades
 del SNC. Se ha demostrado que los compuestos descritos invierten la hiperlocomoción inducida por L-687.414
 ((3R,4R)-3-amino-1-hidroxi-4-metil-pirrolidin-2-ona, un antagonista del sitio de la NMDA-glicina), un modelo de
 comportamiento farmacodinámico en ratones para la esquizofrenia predictivo de la eficiencia en pacientes humanos,
 40 descrito por D. Alberati y col. en: Pharmacology, Biochemistry and Behavior 97, 185 - 191, 2010. Los autores
 describen que la hiperlocomoción inducida por L-687.414 se inhibió con una serie de fármacos antipsicóticos
 conocidos. Los compuestos de fórmula I y I-1 demuestran una actividad marcada en este modelo. Estos
 descubrimientos predicen una actividad antipsicótica para los presentes compuestos, haciéndolos útiles para el
 tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos como se describe anteriormente. Los resultados se muestran en la
 45 tabla 1.

Además de la reversión del experimento de la hiperlocomoción inducida por el L-687.414 como se describe
 anteriormente, algunos compuestos de la presente invención se han ensayado en SmartCube®, un sistema
 50 automatizado en el que los comportamientos de los ratones tratados con los compuestos en respuesta a múltiples
 retos se capturan por video digital y se analizan con algoritmos de ordenador (Roberds y col., Frontiers in
 Neuroscience, vol. 5, art. 103, 1-4). De esta manera, pueden predecirse los efectos neuro-farmacológicos de un
 compuesto ensayado por similitud con las clases principales de compuestos, tales como los antipsicóticos, los
 ansiolíticos y los antidepresivos. Los ejemplos 29 y 30 mostraron similitud con los antipsicóticos atípicos prediciendo
 de este modo una eficiencia similar a los antipsicóticos atípicos en pacientes humanos. Los resultados se muestran
 55 en la tabla 2.

La esquizofrenia es un trastorno mental complejo que aparece típicamente al final de la adolescencia o al principio
 de la edad adulta con una prevalencia a nivel mundial de aproximadamente el 1 % de la población adulta, lo cual
 tiene un impacto social y económico enorme. Los criterios de la Asociación de Psiquiatras Europeos (ICD) y la
 60 Asociación de Psiquiatras Americanos (DSM) para el diagnóstico de la esquizofrenia requieren la presencia de dos o
 más síntomas característicos: delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento tremendamente
 desorganizado o catatónico (síntomas positivos) o síntomas negativos (alogia, aplanamiento afectivo, falta de

motivación, anhedonia). Como grupo, las personas que padecen esquizofrenia tienen deterioros funcionales que pueden empezar en la infancia, continuar a lo largo de toda la edad adulta y que convierten a la mayoría de los pacientes en incapaces de mantener un empleo normal o de desempeñar cualquier tipo de función social normal. Tienen además una esperanza de vida más corta que la población en general y padecen una prevalencia creciente de un amplio espectro de síndromes neuropsiquiátricos, incluyendo el abuso de sustancias, los síntomas obsesivo-compulsivos y movimientos involuntarios anormales antes del tratamiento antipsicótico. La esquizofrenia también se asocia a un amplio abanico de deterioros cognitivos, trastornos bipolares, depresión mayor y trastornos de ansiedad, cuya gravedad limita el funcionamiento de los pacientes, incluso cuando los síntomas psicóticos están bien controlados. El tratamiento principal de la esquizofrenia son las medicaciones antipsicóticas. Sin embargo, los antipsicóticos, por ejemplo la risperidona, olanzapina, no consiguen mejorar significativamente los síntomas negativos ni la disfunción cognitiva.

Los fármacos antipsicóticos han mostrado eficiencia clínica para el tratamiento de las siguientes enfermedades:

Fibromialgia, que es un síndrome caracterizado por un dolor crónico generalizado asociado a diversos síntomas somáticos, tales como trastornos del sueño, fatiga, rigidez, problemas de equilibrio, hipersensibilidad a los estímulos físicos y psicológicos del ambiente, depresión y ansiedad (CNS Drugs 2012, 26(2), 135-53).

Trastornos esquizoafectivos: incluyen síntomas psicóticos y afectivos, este trastorno cae en el espectro entre los trastornos bipolares (con episodios maníacos y depresivos, adicción al alcohol y las drogas, abuso de sustancias) y la esquizofrenia.

J. Clin. Psychiatry 2010, 71, supl. 2, 14-9,

Pediatr. Drugs 2011, 13 (5), 291-302

Depresión mayor: BMC Psychiatry 2011, 11, 86

Depresión resistente al tratamiento: Journal of Psychopharmacology 0(0), 1-16

Ansiedad: European Neuropsychopharmacology 2011, 21, 429-449,

Trastornos bipolares: Encephale, International J. of Neuropsychopharmacology 2011 14, 1029-1049

International J. of Neuropsychopharmacology, 2012 páginas 1-12,

J. of Neuropsychopharmacology 2011, 0(0), 1-15

Trastornos del humor: J. Psychopharmacol. 11 enero 2012

CNS Drugs febrero de 2010, 24(2), 131-61

Autismo: Current opinion in pediatrics 2011, 23, 621 – 627

J. Clin. Psychiatry 72(9), 2011, 1270-1276

Enfermedad de Alzheimer: J. Clin. Psychiatry 2012, 73(1), 121-128

Enfermedad de Parkinson: Movement Disorders, 2011, vol. 26, n.º 6,

Síndrome de fatiga crónica: European Neuropsychopharmacology 2011, 21, 282-286 Trastorno límite de personalidad: J. Clin. Psychiatry 2011, 72 (10), 1363-1365

J. Clin. Psychiatry 2011, 72 (10), 1353-1362

Efectos antiinflamatorios en la artritis: European J. of Pharmacology 2012, 678, 55-60

Los objetos de la presente invención son los nuevos compuestos de fórmula I y el uso de los compuestos de fórmula I y I-1 y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de enfermedades del SNC relacionadas con los síntomas positivos (psicosis) y negativos de la esquizofrenia, el abuso de sustancias, la adicción al alcohol y las drogas, los trastornos obsesivo-compulsivos, el deterioro cognitivo, los trastornos bipolares, los trastornos del humor, la depresión mayor, la depresión resistente, los trastornos de ansiedad, la enfermedad de Alzheimer, el autismo, la enfermedad de Parkinson, el dolor crónico, el trastorno límite de personalidad, los trastornos del sueño, el síndrome de fatiga crónica, la rigidez, los efectos antiinflamatorios en la artritis y los problemas de equilibrio. Los objetos adicionales de la presente invención son medicamentos que contienen tales nuevos compuestos así como los métodos para la preparación de los compuestos de fórmula I, una combinación de compuestos de fórmula I o I-1 con antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos o estabilizantes del humor comercializados y los métodos para el tratamiento de los trastornos del SNC como se menciona anteriormente.

Se incluyen en la presente invención los correspondientes profármacos de los compuestos de fórmulas I y I-1.

Un fármaco antipsicótico común para el tratamiento de la esquizofrenia es la olanzapina. La olanzapina (Zyprexa) pertenece a una clase de fármacos conocidos como antipsicóticos atípicos. Otros miembros de esta clase incluyen por ejemplo clozapina (Clozaril), risperidona (Risperdal), aripiprazol (Abilify) y ziprasidona (Geodon).

La olanzapina está aprobada para el tratamiento de trastornos psicóticos, tratamiento de larga duración de trastornos bipolares y en combinación con fluoxetina para el tratamiento de episodios depresivos asociados a los trastornos bipolares y para el tratamiento de la depresión resistente.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con fármacos antipsicóticos del tipo olanzapina (Zyprexa), clozapina (Clozaril), risperidona (Risperdal), aripiprazol (Abilify), amisulprida (Solian), asenapina (Saphris), blonanserina (Lonasen), clotiapina (Entumine), iloperidona (Fanapt), lurasidona (Latuda), mosapramina (Cremin), paliperidona (Invega), peroespirona (Lullan), quetiapina (Seroquel), remoxiprida (Roxiam), sertindol (Serdolect), sulpirida (Sulpirid, Eglonyl), ziprasidona (Geodon, Zeldox), zotepina (Nipolept), haloperidol (Haldol, Serenace), droperidol (Droletan), clorpromazina (Thorazina, Largactil), flufenazina (Prolixin), perfenazina (Trilafon),

proclorperazina (Compazina), tioridazina (Mellaril, Melleril), trifluoperazina (Stelazina), triflupromazina (Vesprin), levomepromazina (Nozinan), prometazina (Phenergan), pimozida (Orap) y ciamemazina (Tercian).

5 Una realización preferida de la invención es una combinación, en la que el fármaco antipsicótico comercializado es la olanzapina (Zyprexa), clozapina (Clozaril), risperidona (Risperdal), aripiprazol (Aбилify) o ziprasidona.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden combinarse además con antidepresivos tales como son los inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina [Citalopram (Celexa), Escitalopram (Lexapro, CipraleX), Paroxetina (Paxil, Seroxat), Fluoxetina (Prozac), Fluvoxamina (Luvox), Sertralina (Zoloft, Lustral)], los inhibidores de reabsorción de serotonina-norepinefrina [Duloxetina (Cymbalta), Milnacipran (Ixel, Savella), Venlafaxina (Effexor), Desvenlafaxina (Pristiq), Tramadol (Tramal, Ultram), Sibutramina (Meridia, Reductil)], los inhibidores de reabsorción y antagonistas de serotonina [Etoferidona (Axiomina, Etonina), Lubazodona (YM-992, YM-35,995), Nefazodona (Serzone, Nefadar), Trazodona (Desyrel)], los inhibidores de reabsorción de norepinefrina [Reboxetina (Edronax), Viloxazina (Vivalan), Atomoxetina (Strattera)], los inhibidores de reabsorción de norepinefrina-dopamina [Bupropiona (Wellbutrin, Zyban), Dexametilfenidato (Focalin), Metilfenidato (Ritalin, Concerta)], los agentes de liberación de norepinefrina-dopamina [anfetamina (Adderall), Dextroanfetamina (Dexedrine), Dextrometanfetamina (Desoxin), Lisdexanfetamina (Vyvanse)], los antidepresivos tricíclicos [Amitriptilina (Elavil, Endep), Clomipramina (Anafranil), Desipramina (Norpramina, Pertofrano), Dosulepina [Dotiepina] (Protiaden), Doxepina (Adapina, Sinequan), Imipramina (Tofranil), Lofepramina (Feprapax, Gamamil, Lomont), Nortriptilina (Pamelor), Protriptilina (Vivactil), Trimipramina (Surmontil)], los antidepresivos tetracíclicos [Amoxapina (Asendin), Maprotilina (Ludiomil), Mianserina (Bolidon, Norval, Tolvon), Mirtazapina (Remeron)], los inhibidores de monoamina-oxidasa [Isocarboxazida (Marplan), Moclobemida (Aurorix, Manorix), Fenelzina (Nardil), Selegilina [L-Deprenil] (Eldepryl, Zelapar, Emsam), Tranilcipromina (Parnate), Pirlindol (Pirazidol)], los agonistas del receptor de 5-HT_{1A} [Buespirona (Buspar), Tandoespirona (Sediell), Vilazodona (Viibryd)], los antagonistas del receptor de 5-HT₂ [Agomelatina (Valdoxan), Nefazodona (Nefadar, Serzona), los intensificadores selectivos de reabsorción de serotonina [Tianoptina].

30 Una realización preferida de esta invención es una combinación, en la que el fármaco antidepresivo comercializado es citalopram (Celexa), escitalopram (Lexapro, CipraleX), paroxetina (Paxil, Seroxat), fluoxetina (Prozac), sertralina (Zoloft, Lustral) duloxetina (Cymbalta), milnacipran (Ixel, Savella), venlafaxina (Effexor) o mirtazapina (Remeron).

Los compuestos también pueden combinarse con ansiolíticos tales como Alprazolam (Helex, Xanax, Xanor, Onax, Alprox, Restyl, Tafil, Paxal), Bretazenil, Bromazepam (Lectopam, Lexotanil, Lexotan, Bromam), Brotizolam (Lendormin, Dormex, Sintonal, Noctilan), Clordiazepóxido (Librium, Risolid, Elenium), Cinolazepam (Gerodorm), Clonazepam (Rivotril, Klonopin, Iktorivil, Paxam), Clorazepato (Tranxene, Tranxilium), Clotiazepam (Veratran, Clozan, Rize), Cloxazolam (Sepazon, Olcadil), Delorazepam (Dadumir), Diazepam (Antenex, Apaurin, Apzepam, Apozepam, Hexalid, Pax, Stesolid, Stedon, Valium, Vival, Valaxona), Estazolam (ProSom), Etizolam (Etilaam, Pasaden, Depas), Flunitrazepam (Rohypnol, Fluscand, Flunipam, Ronal, Rohydorm), Flurazepam (Dalmadorm, Dalmane), Flutoprazepam (Restas), Halazepam (Paxipam), Cetazolam (Anxon), Loprazolam (Dormonoc), Lorazepam (Ativan, Temesta, Tavor, Lorabenz), Lormetazepam (Loramet, Noctamid, Pronocan), Medazepam (Nobrium), Midazolam (Dormicum, Versed, Hypnovel, Dormonid), Nimetazepam (Erimina), Nitrazepam (Mogadon, Alodorm, Pacisyn, Dumolid, Nitrazadon), Nordazepam (Madar, Stilny), Oxazepam (Seresta, Serax, Serenid, Serepax, Sobril, Oxabenz, Oxapax), Fenazepam (Fenazepam), Pinazepam (Domar), Prazepam (Lysanxia, Centrax), Premazepam, Quazepam (Doral), Temazepam (Restoril, Normison, Euhypnos, Temaze, Tenox), Tetraxepam (Milostan), Triazolam (Halcion, Rilamir), Clobazam (Frisium, Urbanol), Eszopiclone (Lunesta), Zaleplon (Sonata, Starnoc), Zolpidem (Ambien, Nytamel, Stilnoct, Stilnox, Zoldem, Zolnod), Zopiclone (Imovane, Rhovane, Ximovan; Zileze; Zimoclone; Zimovane; Zopitan; Zorclone), Pregabalin (Lyrica) y Gabapentin (Fanatrex, Gabarone, Gralise, Neurontin, Nupentin).

50 Una realización preferida de la invención es una combinación, en la que el fármaco ansiolítico comercializado es alprazolam (Helex, Xanax, Xanor, Onax, Alprox, Restyl, Tafil, Paxal), clordiazepóxido (Librium, Risolid, Elenium), clonazepam (Rivotril, Klonopin, Iktorivil, Paxam), diazepam (Antenex, Apaurin, Apzepam, Apozepam, Hexalid, Pax, Stesolid, Stedon, Valium, Vival, Valaxona), Estazolam (ProSom), eszopiclone (Lunesta), zaleplon (Sonata, Starnoc), zolpidem (Ambien, Nytamel, Stilnoct, Stilnox, Zoldem, Zolnod), pregabalin (Lyrica) o gabapentin (Fanatrex, Gabarone, Gralise, Neurontin, Nupentin).

Un objeto adicional de la invención es una combinación con estabilizantes de humor, tales como la Carbamazepina (Tegretol), Lamotrigina (Lamictal), litio (Eskalith, Lithano, Lithobid) y ácido valproico (Depakote).

60 Los compuestos pueden combinarse también con compuestos procognitivos, tales como el donepezil (Aricept), galantamina (Razadyne), rivastigmina (Exelon) y memantina (Namenda).

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son las enfermedades psicóticas, por ejemplo la esquizofrenia.

65

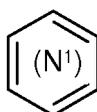
Como se usa en el presente documento, la frase "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

- 5 Como se usa en el presente documento, la frase "alcoxi inferior" indica un grupo en el que el resto alquilo es como se define anteriormente y que está unido a través de un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo.

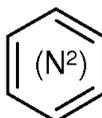
- 10 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

- 15 Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que



es piridinilo y

20

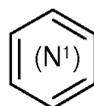


es fenilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

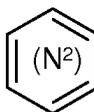
- 25 N-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metil-isonicotinamida (conocido)
 N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-isonicotinamida
 N-(1'-metil-2'-oxospiro[ciclopentan-1,3'-indolin]-6'-il)isonicotinamida
 N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida
 2-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 30 N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 4-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida
 6-metoxi-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida
 N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 35 3-metoxi-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida
 4-cloro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida
 N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 40 N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida
 N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida
 N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida
 N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida
 2-cloro-N-(1,3,3,7-tetrametil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 45 2-cloro-6-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida
 3-cloro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida
 3-fluoro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 3-cloro-N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 50 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida
 N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-6-metilnicotinamida
 5-fluoro-2-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(5-cloro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(5-cloro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida
 55 N-(1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(1-isopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida
 N-(1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida
 N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida
 3-cloro-N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida

- N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida
 N-(1-isopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metil-isonicotinamida
 4-fuoro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)benzamida
 3-cloro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)picolinamida
 5 N-(1-ciclopentil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida
 N-(1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida
 N-(5,7-difluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-isonicotinamida
 3-fluoro-N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(5,7-difluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metil-isonicotinamida
 10 N-(5,7-difluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metil-isonicotinamida
 3-cloro-N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(1-(ciclopropilmetil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(1-(ciclopropilmetil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-5-fluoro-2-metilisonicotinamida
 15 N-(1'-ciclopropil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-6'-il)isonicotinamida
 3-cloro-N-(1'-ciclopropil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-6'-il)isonicotinamida
 N-(1'-ciclopropil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-6'-il)-3-fluoroisonicotinamida
 N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 20 N-(1'-Ciclopropil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-6'-il)-2-metilisonicotinamida
 3-Cloro-N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 3-Cloro-N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(3,3-Dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida
 N-(3,3-Dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida
 25 N-(1-(3-Ciclopropoxipropil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida
 N-(1-(3-Ciclopropoxipropil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 3-Fluoro-N-(1-(hidroximetil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 3-Fluoro-N-(1-(2-hidroxietil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 3-Fluoro-N-(1-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 30 N-(1-(3-(Ciclopropilsulfonil)propil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(1-(3-(Ciclopropilsulfonil)propil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(3,3-Dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida
 3-Cloro-N-(1-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida
 N-(3,3-Dimetil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)indolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida o
 35 N-(3,3-Dimetil-1-(2-(metilsulfonil)etil)-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida.

Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que



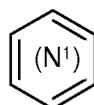
- 40 es pirimidinilo o imidazolilo y



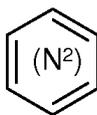
- 45 es fenilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 2,6-dimetil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)pirimidin-4-carboxamida 1-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-
 1H-imidazol-2-carboxamida 2,4-dimetil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)pirimidin-5-carboxamida o 2-metil-N-
 50 (1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)pirimidin-5-carboxamida.

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que



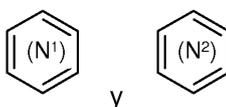
- 55 es pirimidinilo, isoxazolilo o pirazolilo y



es piridinilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 5 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-6-il)-2-metilpirimidin-5-carboxamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-6-il)isoxazol-5-carboxamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
 10 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-6-il)-2-metoxipirimidin-5-carboxamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-6-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida o
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-6-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida.

Una realización adicional preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

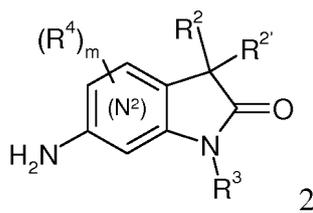


15 son ambos piridinilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

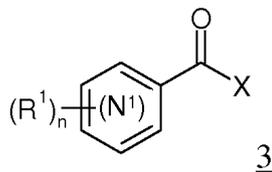
- 20 N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-6-il)isonicotinamida
 N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)isonicotinamida
 N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)nicotinamida
 2-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)isonicotinamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-6-il)isonicotinamida
 25 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-6-il)nicotinamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-6-il)-2-metilisonicotinamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-6-il)isonicotinamida o
 2-cloro-N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-6-il)isonicotinamida.

30 Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, cuyos procesos comprenden

hacer reaccionar un compuesto de fórmula



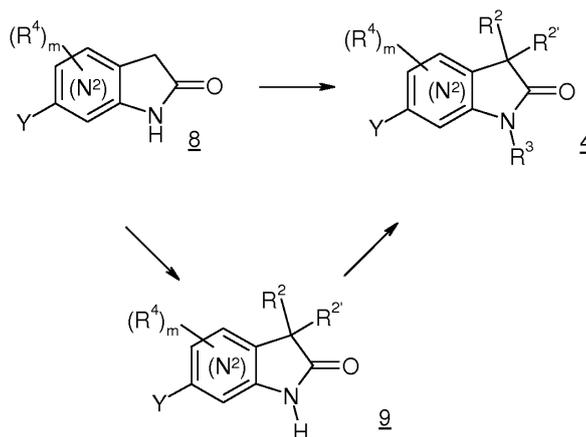
35 con un compuesto de fórmula



40 a un compuesto de fórmula

Las anilinas de fórmula general 2 son productos disponibles en el mercado o bien pueden prepararse por reducción de los compuestos nitro 6 correspondientes por métodos conocidos por un experto en la materia, por ejemplo la hidrogenación en presencia de un catalizador (por ejemplo paladio sobre carbón) o por reducción química por ejemplo con ditionito sódico (véase el esquema 2). Alternativamente los haluros 4 pueden acoplarse con amoníaco que lleve un grupo protector como bencilo en anilinas sustituidas 7. Esta reacción puede llevarse a cabo usando procedimientos generalmente conocidos, por ejemplo reacciones de desplazamiento en condiciones catalíticas (por ejemplo catálisis de paladio (0) o cobre (II)) o en condiciones térmicas o en condiciones básicas. La escisión del grupo protector (por ejemplo hidrogenación para bencilo) proporciona anilinas 2. Alternativamente las anilinas de fórmula general 2 pueden prepararse por condensación de haluros de fórmula general 4 con amoníaco en las condiciones descritas anteriormente.

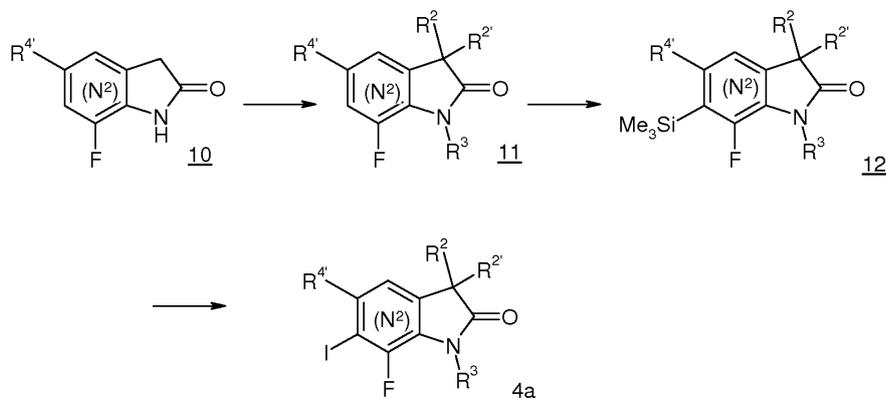
Esquema 3



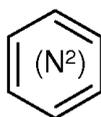
Para $R^2 = R^{2'} = R^3$, los compuestos de fórmula general 4 pueden prepararse por ejemplo por trialquilación de 6-halo-oxindoles 8 con $R^{2,2',3}$ -LG siendo LG un grupo saliente como yoduro, bromuro, cloruro, tosilato en presencia de una base como hidruro sódico (véase el esquema 3).

Para $R^2 = R^{2'} \neq R^3$, los compuestos de fórmula general 4 pueden prepararse por ejemplo por dialquilación de 6-halo-oxindoles 8 con $R^{2,2'}$ -LG (siendo LG un grupo saliente como yoduro, bromuro, cloruro, tosilato) en presencia de una base como terc-butóxido potásico y en presencia de un complejo bromuro de cobre (I)-dimetilsulfuro. El producto dialquilado 9 puede convertirse después en compuestos 4 por alquilación con R^3 -LG en presencia de una base como hidruro sódico o carbonato de cesio o por acoplamiento de ácidos borónicos R^3 -B(OH)₂ o ésteres R^3 -B(OR)₂ (por ejemplo R^3 -4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano) con intervención de un catalizador metálico (por ejemplo catálisis de paladio(0) o de cobre(II)) en presencia de una base como por ejemplo bis(trimetilsilil)amida sódica o carbonato sódico.

Esquema 4

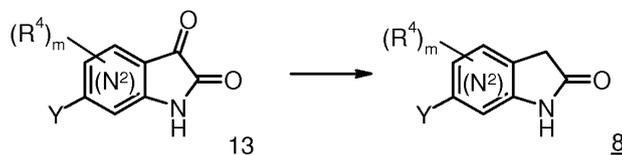


En el caso de que $Y = I$, $R^4 = F$,



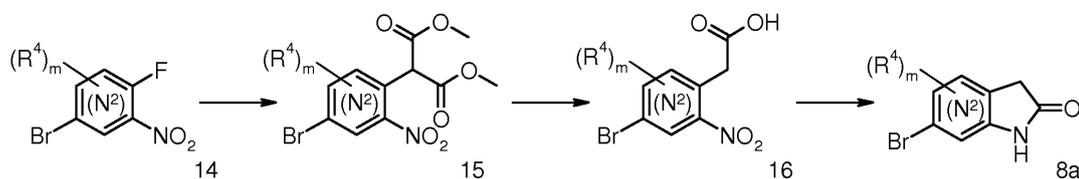
= fenilo y $R^4 = H$ o F , los compuestos de fórmula general 4a pueden prepararse por ejemplo por alquilación del oxindol 10 por analogía al esquema 3, seguido de ortosililación por tratamiento con LDA y cloruro de trimetilsililo seguido del intercambio del grupo sililo por yoduro por reacción con monoclóruo de yodo (véase el esquema 4).

Esquema 5

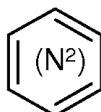


Los compuestos de fórmula general 8 pueden prepararse por ejemplo por reducción de derivados de isatina 13 por ejemplo con hidrazina (véase el esquema 5).

Esquema 6



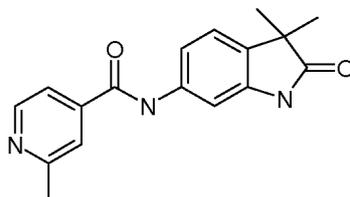
Alternativamente pueden prepararse los compuestos de fórmula general 8a en la que $Y = Br$,



= fenilo por ejemplo partiendo de derivados de 4-bromo-1-fluoro-2-nitro-benceno 14 por sustitución nucleófila del fluoruro con éster de malonato en presencia de una base como por ejemplo hidruo sódico (véase el esquema 6). La hidrólisis del éster y la descarboxilación pueden realizarse por ejemplo por calentamiento en presencia de ácido clorhídrico para proporcionar el ácido 16. La reducción del grupo nitro con por ejemplo hierro en ácido acético se sigue por una ciclación en lactamo 8a.

Ejemplo 1 (conocido)

N-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metil-isonicotinamida



a) 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona

Se añadió paladio sobre carbón activo (10 %, 129 mg, 121 μ mol) a una solución de 3,3-dimetil-6-nitroindolin-2-ona (J.-P. Hölck y col., 1987, documento US4666923 A1; 500 mg, 2,42 mmol) en acetato de etilo (100 ml). La mezcla se agitó a 70 °C en atmósfera de hidrógeno (balón) durante 48 horas. El catalizador se filtró, se lavó con acetato de etilo y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo naranja (427 mg).

RMN- H^1 (DMSO- D_6 , 400 MHz): δ (ppm) = 10,75 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

b) N-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metil-isonicotinamida

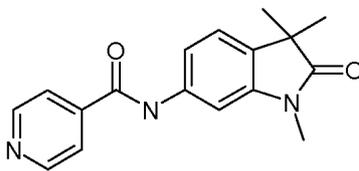
A una suspensión de ácido 2-metilisonicotínico (175 mg, 1,28 mmol) en tolueno seco (12,8 ml) se añadieron SOCl_2 (167 mg, 103 μl , 1,4 mmol) y DMF seca (9,33 mg, 9,89 μl , 128 μmol) en atmósfera de argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano seco (3,51 ml) y se le añadió en porciones una suspensión de 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,15 g, 851 μmol) y DIPEA (330 mg, 446 μl , 2,55 mmol) en diclorometano seco (5 ml). La suspensión se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con diclorometano, agua y una solución acuosa 1 M de carbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de carbonato sódico 1 M, se secaron sobre sulfato sódico, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente diclorometano/ metanol. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (99 mg).

EM ESI (m/z): 296,3 [(M+H)⁺].

RMN-¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 10,38 (s, 2H), 8,64-8,62 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).

Ejemplo 2

N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-iso-nicotinamida



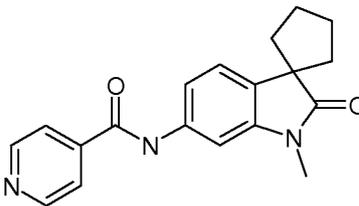
A una solución de 6-amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (W. von der Saal y col., 1989, J. Med. Chem. 32(7), 1481-1491; 500 mg, 2,63 mmol) en diclorometano seco (13 ml) se añadieron trietilamina (798 mg, 1,1 ml, 7,88 mmol) y clorhidrato de cloruro de isonicotinilo (724 mg, 3,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, agua y una solución acuosa de carbonato sódico 1 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de carbonato sódico 1 M, se secaron sobre sulfato sódico, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente diclorometano/ metanol. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (661 mg).

EM ESI (m/z): 296,3 [(M+H)⁺].

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,83-8,81 (m, 2H), 8,03 (bs, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 3

N-(1'-metil-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)isonicotinamida



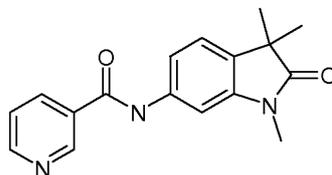
Se preparó en analogía al ejemplo 2 usando 6'-amino-1'-metil-espiro[ciclopentano-1,3'-indolina]-2'-ona (preparada en analogía a los procedimientos descritos en W. von der Saal y col., 1989, J. Med. Chem. 32(7), 1481-1491 para la preparación de 6-amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona por metilación y nitro reducción de 6'-nitro-espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (A. Mertens y col., J. Med. Chem. 1987, 30 (8), 1279-1287,). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM ESI (m/z): 322,2 [(M+H)⁺].

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,84-8,82 (m, 2H), 7,90 (bs, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,20-1,80 (m, 8H).

Ejemplo 4

N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida



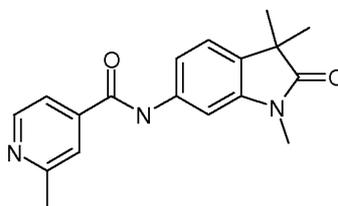
5

Se preparó en analogía al ejemplo 1b a partir de ácido nicotínico y 6-amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (W. von der Saal y col., J. Med. Chem. 1989, 32(7), 1481-1491.). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM ESI (m/z): 296,3 [(M+H)⁺].

10 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 9,12-9,11 (m, 1H), 8,81-8,79 (m, 1H), 8,25-8,21 (m, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 5

15 2-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida

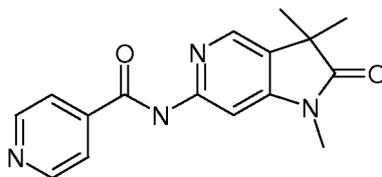


20 Se preparó en analogía al ejemplo 1b a partir de 6-amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (W. von der Saal y col., J. Med. Chem. 1989, 32(7), 1481-1491). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro.

EM ESI (m/z): 310,2 [(M+H)⁺].
RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,70-8,68 (m, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

25 Ejemplo 6

N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]-piridin-6-il)isonicotinamida

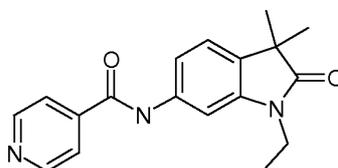


30 Se preparó en analogía a los ejemplos 20d, 37b, 37c y 2 a partir de 6-cloro-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-c] piridin-2-ona (P. Eastwood y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21(18), 5270-5273). Se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo.

35 EM ESI (m/z): 297,3 [(M+H)⁺].
RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 9,23 (bs, 1H), 8,86-8,84 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,81-7,79 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

Ejemplo 7

40 N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



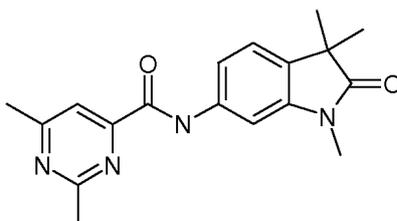
Se preparó en analogía al ejemplo 2 a partir de 6-amino-1-etil-3,3-dimetilindolin-2-ona (G. Georges y col., documento US2006/142247 A1). Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco mate.

EM ESI (m/z): 310,2 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,81-8,79 (m, 2H), 8,23 (bs, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 3,78 (q, J = 7,27 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,27 Hz, 3H).

Ejemplo 8

2,6-dimetil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-pirimidina-4-carboxamida



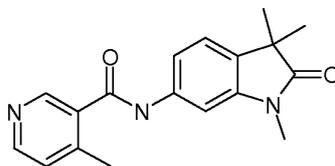
Se preparó en analogía al ejemplo 1b a partir de 6-amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona y ácido 2,6-dimetilpirimidin-4-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca.

EM ESI (m/z): 325,2 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 9,98 (bs, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 9

4-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida



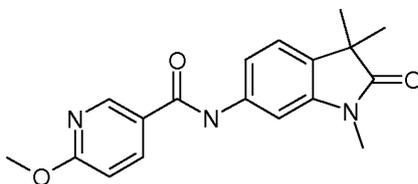
Se preparó en analogía al ejemplo 1b a partir de 6-amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona y ácido 4-metil-nicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite rojo.

EM ESI (m/z): 310,2 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,65 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 10

6-metoxi-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida



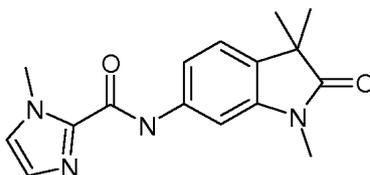
Se preparó en analogía al ejemplo 1b a partir de 6-amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona y ácido 6-metoxinicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara.

EM ESI (m/z): 326,2 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,71-8,70 (m, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,74 (bs, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 11

1-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-1H-imidazol-2-carboxamida



5

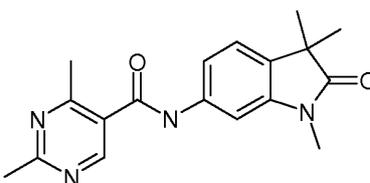
A una solución de ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (99,4 mg, 788 μmol) y 6-amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (100 mg, 526 μmol) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (400 mg, 1,05 mmol) y DIPEA (347 mg, 468 μl , 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se vertió sobre acetato de etilo y una solución acuosa de carbonato sódico 1 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano y seguido de HPLC preparativa en fase reversa. Se obtuvo el compuesto del título como cristales de color blanco mate (135 mg).

EM ESI (m/z): 299,1 [(M+H)⁺].
 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 9,30 (bs, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

15

Ejemplo 12

2,4-dimetil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-pirimidin-5-carboxamida

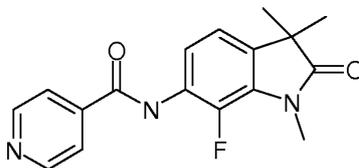


Se preparó en analogía al ejemplo 11 a partir del ácido 2,4-dimetilpirimidina-5-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca.

EM ESI (m/z): 325,3 [(M+H)⁺].
 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,72 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 13

N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



35

a) 7-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona

A una suspensión de NaH (8,79 g, 220 mmol) en tetra-hidrofurano (100 ml) se añadió en porciones 7-fluoroindolin-2-ona (8,30 g, 54,9 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió Mel (31,2 g, 13,7 ml, 220 mmol) gota a gota a 24-27 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico a 10-15 °C, después se diluyó con éter de metil terc-butilo y agua. La fase acuosa se extrajo con éter de metil terc-butilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como cristales naranjas (9,91 g).

45

EM ESI (m/z): 194,3 [(M+H)⁺].
 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 6,99-6,97 (m, 3H), 3,43 (d, J = 2,62 Hz, 3H), 1,37 (s, 6H).

b) 7-fluoro-1,3,3-trimetil-6-(trimetilsilil)indolin-2-ona

Una solución de diisopropilamina (5,4 g, 7,6 ml, 52,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (23 ml) en atmósfera de argón se enfrió a -40 °C y se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (1,6 M en hexano, 31,6 ml, 50,5 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 minutos y después se añadió a una solución de 7-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (8,875 g, 45,9 mmol) y cloruro de trimetilsililo (5,49 g, 6,46 ml, 50,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (69 ml) a -75 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua (2 ml) y se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro (8,55 g).

EM ESI (m/z): 266,2 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,06-7,02 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 3,44 (d, J = 3,03 Hz, 3H), 1,36 (s, 6H), 0,33 (s, 9H).

c) 7-fluoro-6-yodo-1,3,3-trimetilindolin-2-ona

A una solución de 7-fluoro-1,3,3-trimetil-6-(trimetilsilil)indolin-2-ona (9,9 g, 37,3 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0 °C se añadió monoclóruo de yodo (37,3 ml, 37,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como cristales de color blanco mate (9,82 g). RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,43-7,39 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 3,42 (d, J = 3,23 Hz, 3H), 1,36 (s, 6H).

d) 6-amino-7-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona

Se preparó en analogía a los ejemplos 20e y 37c a partir de 7-fluoro-6-yodo-1,3,3-trimetilindolin-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título como forma de cristales blancos.

EM ESI (m/z): 209,3 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 6,75-6,73 (m, 1H), 6,45-6,40 (m, 1H), 3,73 (bs, 2H), 3,42-3,41 (m, 3H), 1,32 (s, 6H).

e) N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida

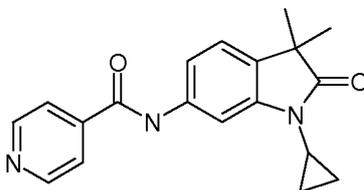
Se preparó en analogía al ejemplo 2 a partir de 6-amino-7-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

EM ESI (m/z): 314,0 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,86-8,84 (m, 2H), 8,01-8,00 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 3,45-3,44 (m, 3H), 1,39 (s, 6H).

Ejemplo 14

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida

a) 6-bromo-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una suspensión de terc-butolato potásico (12,8 g, 114 mmol) en THF seco (80 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se añadió en porciones 6-bromoindolin-2-ona (5,0 g, 22,9 mmol) seguido de un complejo de bromuro de cobre (I)-dimetilsulfuro (470 mg, 2,29 mmol). Se añadió MeI (6,82 g, 3,00 ml, 48,0 mmol) por goteo durante 45 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 8 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió con precaución una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se diluyó con éter de metil terc-butilo y agua. La fase acuosa se extrajo con éter de metil terc-butilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (5,17 g).

EM ESI (m/z): 240,0/ 242,1 [(M+H)⁺].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8,12 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,09-7,08 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 1,39 (s, 6H).

b) 6-bromo-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una suspensión de 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (4,85 g, 20,2 mmol), ácido ciclopropilborónico (3,47 g, 40,4 mmol), DMAP (7,55 g, 60,6 mmol) y acetato de cobre (II) (3,85 g, 21,2 mmol) en tolueno seco (400 ml), se añadió una solución 2 M de bis(trimetilsilil)amida sódica en THF (10,6 ml, 21,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C haciendo burbujear aire seco a través de la mezcla durante 16 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con éter de metil terc-butilo, se inactivó con agua y se acidificó con HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con éter de metil terc-butilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M y salmuera y se secaron con sulfato sódico. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido rojo (5,12 g).

EM ESI (m/z): 280,1/ 282,1 [(M+H) $^+$].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 7,24 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,11-1,04 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 2H).

c) 6-amino-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se preparó en analogía al ejemplo 37b-c a partir de 6-bromo-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título como sólido marrón.

EM ESI (m/z): 217,3 [(M+H) $^+$].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 6,95-6,92 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,37-6,34 (m, 1H), 3,72 (bs, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,06-0,99 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 2H).

d) N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida

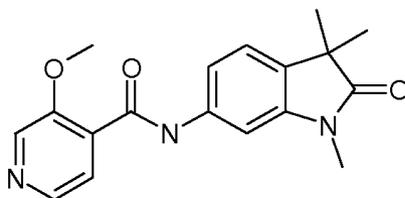
Se preparó en analogía al ejemplo 2 a partir de 6-amino-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo marrón.

EM ESI (m/z): 322,2 [(M+H) $^+$].

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) = 10,54 (s, 1H), 8,81-8,79 (m, 2H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 1,23 (s, 6H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 2H).

Ejemplo 15

3-metoxi-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



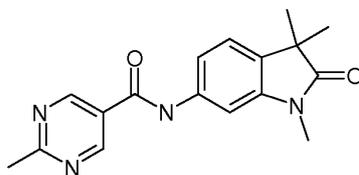
Se preparó en analogía al ejemplo 11 a partir de ácido 3-metoxiisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales de color blanco mate.

EM ESI (m/z): 326,3 [(M+H) $^+$].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 9,69 (bs, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,50-8,49 (m, 1H), 8,10-8,09 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 16

2-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)pirimidina-5-carboxamida



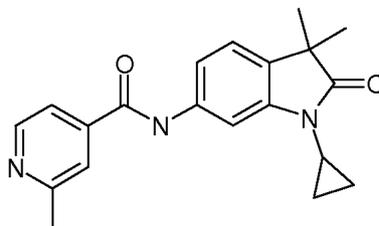
Se preparó en analogía al ejemplo 11 a partir de ácido 2-metilpirimidina-5-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos claros.

EM ESI (m/z): 311,4 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 9,12 (m, 2H), 7,88 (bs, 1H), 7,52-7,51 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

5 Ejemplo 17

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metil-isonicotinamida



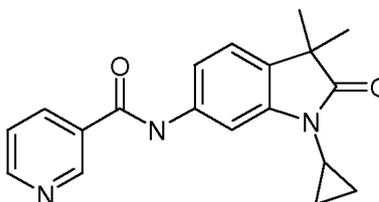
10 A una solución de ácido 2-metilisonicotínico (95,1 mg, 694 μmol) en diclorometano seco (3,64 ml) en atmósfera de argón a 0 °C se añadió una solución de 1-cloro-N,N,2-tri-metilpropenilamina (104 mg, 763 μmol) en diclorometano seco (1 ml). Después de 2 horas se añadieron 6-amino-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (ejemplo 14c, 150 mg, 694 μmol) y la trietilamina (140 mg, 193 μl, 1,39 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se mantuvo a esta temperatura durante 16 horas, después se diluyó con diclorometano, agua y una solución acuosa de carbonato sódico 1 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de carbonato sódico 1 M, se secaron con sulfato sódico, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente diclorometano/ metanol. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro (207 mg).

20 EM ESI (m/z): 336,3 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,68-8,67 (m, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,34 (s, 6H), 1,12-1,06 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 2H).

25 Ejemplo 18

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-nicotinamida



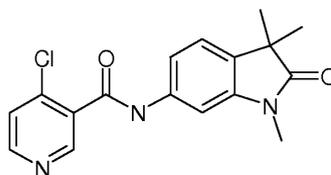
30 Se preparó en analogía al ejemplo 17 a partir del ácido nicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

EM ESI (m/z): 322,2 [(M+H)⁺].

35 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 9,13-9,12 (m, 1H), 8,79-8,77 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,12-1,06 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 2H).

Ejemplo 19

4-cloro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida



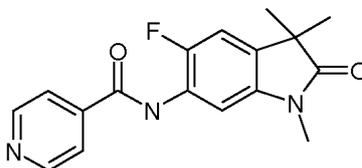
40 Se preparó en analogía al ejemplo 1b a partir del ácido 4-cloronicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro.

EM ESI (m/z): 330,2/ 332,2 [(M+H)⁺].

45 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,96 (s, 1H), 8,62-8,61 (m, 1H), 8,01 (bs, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 20

N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



5

a) éster dimetílico del ácido 2-(4-bromo-5-fluoro-2-nitro-fenil)-malónico/ éster dimetílico del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-4-nitro-fenil)-malónico

10 Una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 20,2 g, 504 mmol) en dioxano (233 ml) se enfrió a 11 °C. Una solución de 1-bromo-2,4-difluoro-5-nitrobenceno (50 g, 26,5 ml, 210 mmol) y malonato de dimetilo (33,3 g, 28,9 ml, 242 mmol) en dioxano (467 ml) se añadió cuidadosamente a 11-14 °C durante 45 minutos (formación de gas). Una vez finalizada la adición la mezcla de reacción se mantuvo a 12 °C durante una hora más y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 16 horas la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se añadieron 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla de reacción se diluyó con éter de metil terc-butilo, agua y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La fase acuosa se extrajo con éter de metil terc-butilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvieron los compuestos del título como un líquido amarillo (53,7 g) como una mezcla 2,6:1 y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

EM ESI (m/z): 348,1/ 350,3 [(M-H)].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz) del éster dimetílico del ácido 2-(4-bromo-5-fluoro-2-nitro-fenil)-malónico: δ (ppm) = 8,37-8,35 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,82 (s, 6H).

20 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz) del éster dimetílico del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-4-nitro-fenil)-malónico: δ (ppm) = 8,33-8,30 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,76 (s, 6H).

25

b) ácido (4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenil)-acético/ ácido (2-bromo-5-fluoro-4-nitro-fenil)-acético

30 Una mezcla de éster dimetílico del ácido 2-(4-bromo-5-fluoro-2-nitro-fenil)-malónico/ éster dimetílico del ácido 2-(2-bromo-5-fluoro-4-nitro-fenil)-malónico (mezcla 2,6:1, 53,7 g, 153 mmol) y ácido clorhídrico acuoso 6 M (767 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas y se enfrió a 5 °C. El precipitado se filtró, se lavó con agua y n-pentano y después se coevaporó 3 veces con tolueno para dar 25,9 g de una mezcla de los compuestos del título como un sólido blanco. El licor madre se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con n-pentano y se coevaporó con tolueno para dar 11,42 g de una mezcla de los compuestos del título como un sólido blanco mate. Este material se combinó con la primera cosecha para dar un total de 37,32 g de los compuestos del título como una mezcla 2,6:1 que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

EM ESI (m/z): 232,0/ 233,9 [(M-CO₂-H)].

35 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 400 MHz) del ácido 2-(4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenil)-acético: δ (ppm) = 8,50-8,47 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 4,00 (s, 2H).

40 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 400 MHz) del ácido (2-bromo-5-fluoro-4-nitro-fenil)-acético: δ (ppm) = 8,40-8,37 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 3,87 (s, 2H).

c) 6-bromo-5-fluorindolin-2-ona

45 Una suspensión de ácido (4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenil)-acético/ácido (2-bromo-5-fluoro-4-nitro-fenil)-acético (mezcla 2,6:1, 37,3 g, 134 mmol) y hierro (30,0 g, 537 mmol) en ácido acético (671 ml) se calentó a 100 °C durante 7 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El hierro elemental restante se retiró con una varilla magnética. Se añadió agua hielo (900 ml) a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró, se lavó cuatro veces con agua y después se suspendió en una solución acuosa enfriada con hielo de HCl al 25 % (300 ml) y HCl concentrado (50 ml). Después de agitar durante 10 minutos el precipitado se filtró y se lavó cuatro veces con agua.

50 El precipitado se suspendió en una mezcla de una solución acuosa de Na₂CO₃ 1 M (400 ml) y NaOH 0,1 M (100 ml) y se agitó durante 40 minutos. El precipitado se filtró y se lavó cuatro veces con NaOH acuoso 0,1 M, tres veces con agua y una vez con diisopropiléter para dar el compuesto del título como un sólido gris claro (20,5 g).

EM ESI (m/z): 228,0/ 230,0 [(M-H)].

55 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 10,47 (bs, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 3,49 (s, 2H).

d) 6-bromo-5-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona

A una suspensión de NaH (5,04 g, 126 mmol) en tetrahidrofurano (105 ml) en atmósfera de argón se añadió en porciones 6-bromo-5-fluorindolin-2-ona (7,24 g, 31,5 mmol). Después de que cesara desprendimiento de gas se añadió gota a gota durante 50 minutos mediante una bomba de jeringa yoduro de metilo (17,9 g, 7,88 ml, 126 mmol) (reacción exotérmica), manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre 24 °C y 26 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 horas y después se inactivó cuidadosamente con solución acuosa de cloruro amónico.

La mezcla de reacción se diluyó con éter de metil terc-butilo, agua y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La fase acuosa se extrajo con éter de metil terc-butilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con heptano para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (7,87 g).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 7,02-6,97 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

e) 6-(bencilamino)-5-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona

A una solución de 6-bromo-5-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (2,8 g, 10,3 mmol) en tetrahidrofurano (280 ml) en atmósfera de argón se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (320 mg, 514 μmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (471 mg, 514 μmol), bencilamina (2,21 g, 2,25 ml, 20,6 mmol) y una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio (25,7 ml, 25,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 80 °C durante 45 minutos y se diluyó con acetato de etilo, agua y una solución acuosa 2 N de Na_2CO_3 . La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo claro (1,57 g).

EM ESI (m/z): 299,3 [(M+H) $^+$].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 7,41-7,29 (m, 5H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,20-6,18 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,38 (bs, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,31 (s, 6H).

f) 6-amino-5-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona

Se preparó en analogía al ejemplo 37 c a partir de 6-(bencilamino)-5-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM ESI (m/z): 209,1 [(M+H) $^+$].

g) N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida

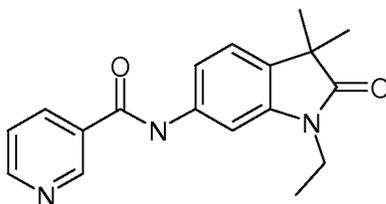
Se preparó en analogía al ejemplo 17 a partir de 6-amino-5-fluor-1,3,3-trimetilindolin-2-ona y ácido isonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco.

EM ESI (m/z): 314,0 [(M+H) $^+$].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8,87-8,85 (m, 2H), 8,13 (bs, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 21

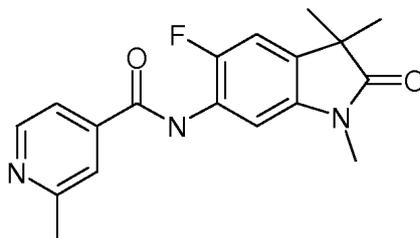
N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida



Se preparó en analogía al ejemplo 17 a partir de 6-amino-1-etil-3,3-dimetilindolin-2-ona (G. Georges y col., documento US 2006/142247 A1) y ácido nicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. EM ESI (m/z): 310,2 [(M+H) $^+$]. RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8,81-8,79 (m, 2H), 8,23 (bs, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 3,78 (q, J = 7,27 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,27 Hz, 3H).

Ejemplo 22

N-(5-fluor-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metil-isonicotinamida



5

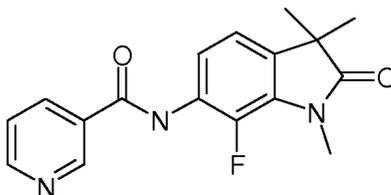
Se preparó en analogía al ejemplo 17 a partir de 6-amino-5-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (ejemplo 20 f). Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco.

EM ESI (m/z): 328,2 [(M+H)⁺].

10 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,73-8,71 (m, 1H), 8,10 (bs, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 23

15 N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida



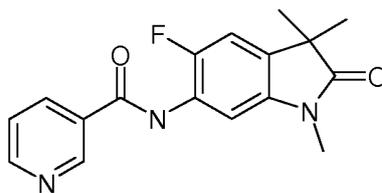
20 Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de 6-amino-7-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (ejemplo 13d) y ácido nicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales de color blanco mate.

EM ESI (m/z): 314,2 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 9,13 (m, 1H), 8,83-8,81 (m, 1H), 8,25-8,21 (m, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 1,39 (s, 6H).

25 Ejemplo 24

N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida



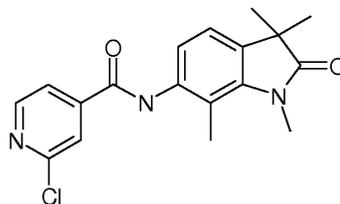
30

Se preparó en analogía al ejemplo 17 a partir de 6-amino-5-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (ejemplo 20 f) y ácido nicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco mate.

35 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 9,14 (m, 1H), 8,84-8,82 (m, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 8,09 (bs, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 25

2-cloro-N-(1,3,3,7-tetrametil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



5

a) 6-bromo-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona

10 Una mezcla de 6-bromo-7-metilindolin-2,3-diona (G.W. Rewcastle y col., 1991, J. Med. Chem. 34(1), 217-222; 7,65 g, 31,9 mmol) e hidrazina monohidrato (35,9 g, 35 ml, 718 mmol) se calentó a 130 °C durante 3 h y después se enfrió a 10 °C. Se añadió lentamente HCl al 37 % (72,2 g, 60,2 ml, 733 mmol). El precipitado se filtró a través de vidrio sinterizado, se lavó excesivamente con agua y un poco de heptano y se secó en alto vacío. Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos y se usaron en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 b) 6-amino-1,3,3,7-tetrametil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se preparó en analogía al ejemplo 20 d-f a partir de 6-bromo-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma gris.

EM ESI (m/z): 205,2 [(M+H)⁺].

20 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 6,87-6,84 (m, 1H), 6,43-6,41 (m, 1H), 3,62 (bs, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,31 (s, 6H).

c) 2-cloro-N-(1,3,3,7-tetrametil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida

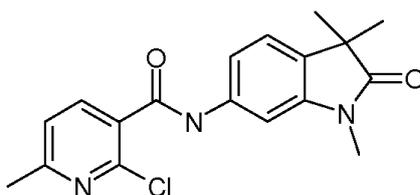
25 Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 2-cloroisonicotínico y 6-amino-1,3,3,7-tetrametil-1,3-dihidro-indol-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos claros.

EM ESI (m/z): 344,1/ 346,2 [(M+H)⁺].

30 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,60-8,59 (m, 1H), 7,80-7,67 (m, 3H), 7,17-7,08 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 26

2-cloro-6-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-nicotinamida



35

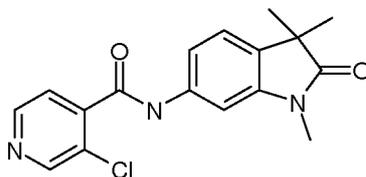
40 Una suspensión de 6-amino-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (120 mg, 631 μmol), ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (108 mg, 631 μmol) y hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (480 mg, 1,26 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (408 mg, 536 μl, 3,15 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, as fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (167 mg).

EM ESI (m/z): 344,2/ 346,2 [(M+H)⁺].

45 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,33 (bs, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 27

3-cloro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



5

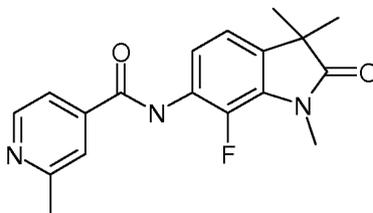
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 3-cloroisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

EM ESI (m/z): 330,2/ 332,2 [(M+H)⁺].

10 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,74 (s, 1H), 8,67-8,66 (m, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 28

15 N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida



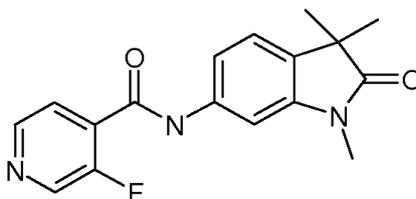
20 Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de 6-amino-7-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (ejemplo 13d) y ácido 2-metilisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos claros.

EM ESI (m/z): 328,3 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,72-8,70 (m, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,51-7,50 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 3,45-3,44 (m, 2,69 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

25 Ejemplo 29

3-fluoro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



30

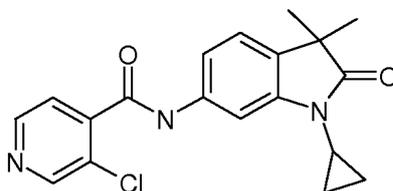
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir del ácido 3-fluorisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo.

EM ESI (m/z): 314,2 [(M+H)⁺].

35 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,68-8,65 (m, 2H), 8,46-8,41 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 30

40 3-cloro-N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-isonicotinamida



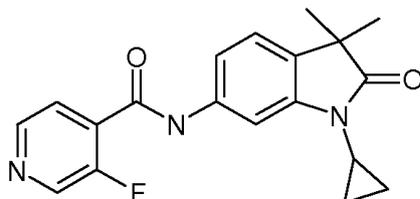
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 3-cloroisonicotínico y 6-amino-1-ciclopropil-3,3-di-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (ejemplo 14c). Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca.

EM ESI (m/z): 356,3/ 358,1 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,75 (m, 1H), 8,68-8,66 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,14-1,07 (m, 2H), 0,96-0,91 (m, 2H).

Ejemplo 31

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluorisonicotinamida



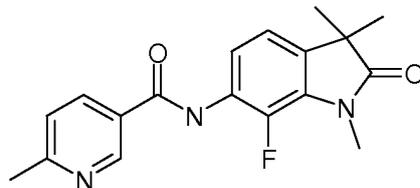
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir del ácido 3-fluorisonicotínico y la 6-amino-1-ciclopropil-3,3-di-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (ejemplo 14c). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM ESI (m/z): 340,2 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,69-8,68 (m, 1H), 8,67-8,65 (m, 1H), 8,44-8,39 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,69-7,68 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,15-1,08 (m, 2H), 0,96-0,91 (m, 2H).

Ejemplo 32

N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-6-metilnicotinamida



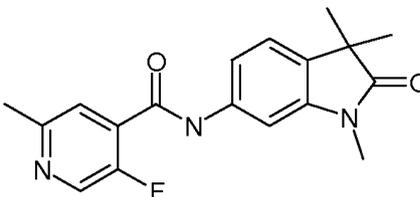
Se preparó en analogía al ejemplo 1b a partir de 6-amino-7-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (ejemplo 13d) y ácido 6-metilnicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma roja oscura.

EM ESI (m/z): 328,3 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 9,01-9,00 (m, 1H), 8,13-8,09 (m, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 3,45-3,44 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 33

5-fluoro-2-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



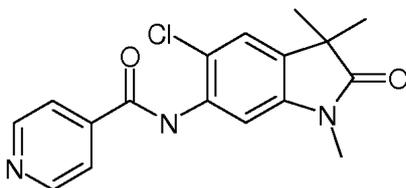
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 5-fluoro-2-metil-isonicotínico (preparado de acuerdo con U. Abel y col., documento WO 2006/45514). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

EM ESI (m/z): 326,3 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,54-8,53 (m, 1H), 8,45-8,41 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 34

N-(5-cloro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



5

Se preparó en analogía al ejemplo 2 a partir de 6-amino-5-cloro-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (que se prepara en analogía al ejemplo 20 a-f partiendo de 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoceno). Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos claros.

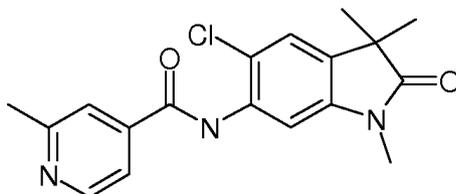
EM ESI (m/z): 330,2/ 332,1 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,88-8,86 (m, 2H), 8,52 (bs, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

15

Ejemplo 35

N-(5-cloro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida



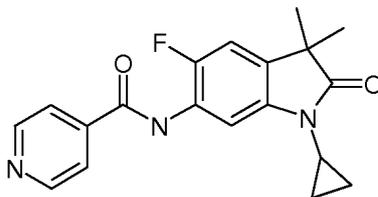
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 2-metilisonicotínico y 6-amino-5-cloro-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (que se prepara en analogía al ejemplo 20 a-f partiendo de 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoceno). Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca.

EM ESI (m/z): 344,1/ 346,2 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,74-8,72 (m, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 36

N-(1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



30

a) 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetilindolin-2-ona

A una solución de terc-butóxido potásico (9,27 g, 82,6 mmol) en THF seco (50 ml) con enfriamiento por baño de hielo se añadió en porciones 6-bromo-5-fluoroindolin-2-ona (ejemplo 20c, 3,8 g, 16,5 mmol), seguido de complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (340 mg, 1,65 mmol). Después de enfriar a 2 °C se añadió lentamente yoduro de metilo (4,92 g, 2,17 ml, 34,7 mmol) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, después se agitó durante 16 horas, se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con solución saturada de cloruro amónico.

La mezcla se diluyó con éter de metil terc-butilo y agua. La fase acuosa se extrajo con éter de metil terc-butilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo/ heptano y seguido de trituración con éter de dietilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (3,6 g).

EM ESI (m/z): 258,0/ 260,0 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 10,44 (bs, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 1,25 (s, 6H).

45

b) 6-bromo-1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se preparó en analogía al ejemplo 14b a partir de 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetilindolin-2-ona.

EM ESI (m/z): 298,1/ 300,0 [(M+H)⁺].

5 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,24-7,22 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,11-1,04 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 2H).

c) N-(1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida

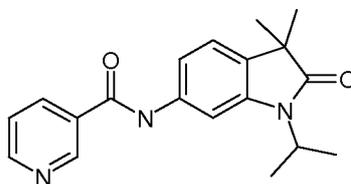
10 Se preparó en analogía al ejemplo 20 e-g. Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos claros.

EM ESI (m/z): 340,1 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,87-8,85 (m, 2H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,11-8,10 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 2H).

15 Ejemplo 37

N-(1-isopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida



20

a) 6-bromo-1-isopropil-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una suspensión de 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (ejemplo 14a, 1,68 g, 7,00 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron 2-bromopropano (2,15 g, 1,64 ml, 17,5 mmol) y carbonato de cesio (5,02 g, 15,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se trató con HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido naranja (2,00 g, 70 % de pureza) y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

30 b) 6-bencilamino-1-isopropil-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una solución de 6-bromo-1-isopropil-3,3-dimetilindolin-2-ona (1,99 g, 7,08 mmol, 70%) en THF (20,0 ml) se añadió BINAP (227 mg, 354 μmol) y terc-butóxido sódico (1,74 g, 17,7 mmol), aducto de cloroformo y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (378 mg, 354 μmol) y bencilamina (766 mg, 782 μl, 7,08 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas. Una solución acuosa de Na₂CO₃ se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la fase acuosa se extrajo con éter de metil terc-butilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla (1,60 g).

40 EM ESI (m/z): 309,4 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,42-7,28 (m, 5H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,33-6,28 (m, 2H), 4,58 (hep, J = 7,06 Hz, 1H), 4,35-4,33 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,06 Hz, 6H), 1,29 (s, 6H).

45 c) 6-amino-1-isopropil-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añadió paladio sobre carbón activo (10 %, 276 mg, 259 μmol) a una solución de 6-(bencilamino)-1-isopropil-3,3-dimetilindolin-2-ona (1,60 g, 5,18 mmol) en etanol (75 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (balón) durante 16 horas. Ya que la reacción estaba incompleta, el catalizador se filtró y se lavó con etanol. El disolvente se evaporó y se añadió etanol (75 ml) al residuo. Se añadió paladio sobre carbón activo (276 mg, 259 μmol) y se continuó la hidrogenación (balón) durante 6 horas a 50 °C y durante 12 horas a temperatura ambiente. El catalizador se filtró, se lavó con etanol y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (892 mg).

EM ESI (m/z): 219,2 [(M+H)⁺].

55 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 6,98-6,95 (m, 1H), 6,40-6,39 (m, 1H), 6,36-6,33 (m, 1H), 4,59 (hep, J = 7,06 Hz, 1H), 3,69 (bs, 2H), 1,46 (d, J = 7,06 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).

d) N-(1-isopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida

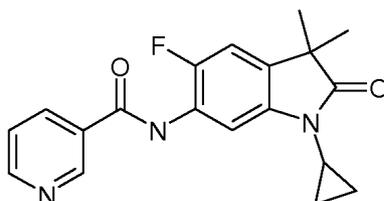
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de 6-amino-1-isopropil-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona y ácido nicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca.

5 EM ESI (m/z): 324,3 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 9,11 (m, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,25-8,21 (m, 1H), 7,87 (bs, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 4,66 (hep, J = 7,06 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,06 Hz, 6H), 1,35 (s, 6H).

10 Ejemplo 38

N-(1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-nicotinamida



15 Se preparó en analogía a los ejemplos 20e, 20f y 26 a partir de 6-bromo-1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (ejemplo 36b) y ácido nicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara.

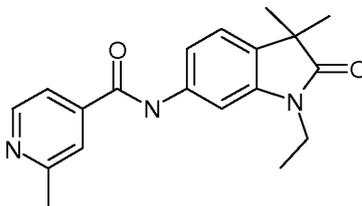
EM ESI (m/z): 340,1 [(M+H)⁺].

20 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 9,15-9,14 (m, 1H), 8,84-8,82 (m, 1H), 8,28-8,21 (m, 2H), 8,06-8,05 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 0,96-0,91 (m, 2H).

Ejemplo 39

N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida

25



Se preparó en analogía al ejemplo 1b a partir de 6-amino-1-etil-3,3-dimetilindolin-2-ona (G. Georges y col., documento US 2006/142247 A1). Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca mate.

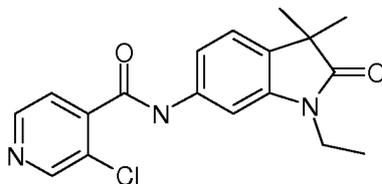
30 EM ESI (m/z): 324,4 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,70-8,69 (m, 1H), 7,87 (bs, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 3,79 (q, J = 7,27 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,37 (s, 6H), 1,29 (t, J = 7,27 Hz, 3H).

Ejemplo 40

3-cloro-N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida

35



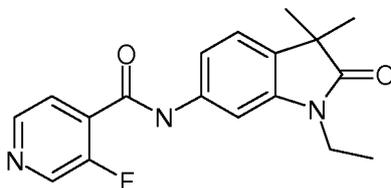
40 Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 3-cloroisonicotínico y 6-amino-1-etil-3,3-dimetil-indolin-2-ona (G. Georges y col., documento US2006/142247 A1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

EM ESI (m/z): 344,2/ 346,3 [(M+H)⁺].

45 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,75 (m, 1H), 8,68-8,66 (m, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 3,80 (q, J = 7,27 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,30 (t, J = 7,27 Hz, 3H).

Ejemplo 41

N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluorisonicotinamida



5

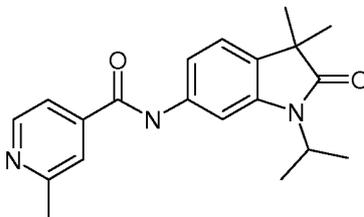
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 3-fluorisonicotínico y 6-amino-1-etil-3,3-dimetil-indolin-2-ona (G. Georges y col., documento US2006/142247 A1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM ESI (m/z): 328,3 [(M+H)⁺].

10 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,68 (m, 1H), 8,67-8,65 (m, 1H), 8,44-8,40 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 3,80 (q, J = 7,27 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,30 (t, J = 7,27 Hz, 3H).

Ejemplo 42

15 N-(1-isopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metil-isonicotinamida



20 Se preparó en analogía al ejemplo 37d a partir de ácido 2-metilisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

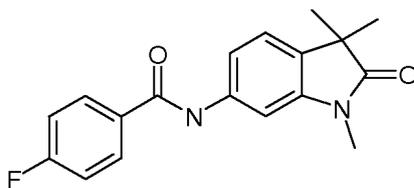
EM ESI (m/z): 338,2 [(M+H)⁺].

25 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,70-8,68 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 4,66 (hep, J = 7,06 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,86 Hz, 6H), 1,35 (s, 6H).

25

Ejemplo 43

4-fluoro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)benzamida



30

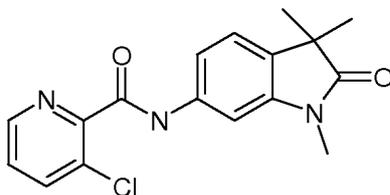
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 4-fluorobenzoico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

EM ESI (m/z): 313,5 [(M+H)⁺].

35 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,93-7,88 (m, 2H), 7,82 (bs, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,01-6,98 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 44

3-cloro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)picolinamida



5

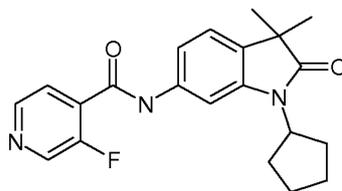
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir del ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

EM ESI (m/z): 330,5/ 332,4 [(M+H)⁺].

10 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,55-8,53 (m, 1H), 8,24-8,20 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 45

15 N-(1-ciclopentil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoro-isonicotinamida



20

a) 6-amino-1-ciclopentil-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se preparó en analogía al ejemplo 37 a-c a partir de bromociclopentano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido ceroso amarillo.

EM ESI (m/z): 245,5 [(M+H)⁺].

25 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 6,98-6,95 (m, 1H), 6,37-6,33 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 3,69 (bs, 2H), 2,10-1,69 (m, 8H), 1,30 (s, 6H).

b) N-(1-ciclopentil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluorisonicotinamida

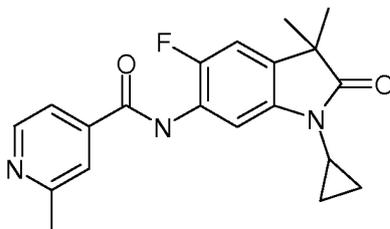
30 Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir del ácido 3-fluorisonicotínico y la 6-amino-1-ciclopentil-3,3-di-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título como un espuma amarilla.

EM ESI (m/z): 368,6 [(M+H)⁺].

35 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,68-8,67 (m, 1H), 8,66-8,64 (m, 1H), 8,42-8,36 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 2,15-1,71 (m, 8H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 46

N-(1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida



40

a) 6-amino-1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

45 A una solución de 6-bromo-1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetilindolin-2-ona (ejemplo 36b, 400 mg, 1,34 mmol) en NMP (7 ml) se añadió hidróxido amónico (6,3 g, 7 ml, 44,9 mmol) y óxido de cobre (I) (38,4 mg, 268 μmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 110 °C durante 24 horas y después se vertió en diclorometano (20 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico 1 M y con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El NMP se retiró por destilación kugelrohr. El residuo se purificó por cromatografía en gel de

silíce usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como cristales de color blanco mate (257 mg).

EM ESI (m/z): 235,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 6,84-6,81 (m, 1H), 6,57-6,54 (m, 1H), 3,75 (bs, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 1,06-0,99 (m, 2H), 0,90-0,85 (m, 2H).

b) N-(1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida

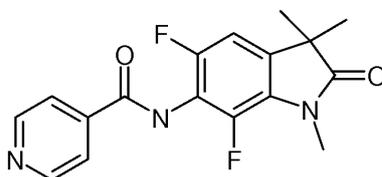
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de 6-amino-1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona y ácido 2-metilisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos claros.

EM ESI (m/z): 354,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,72-8,71 (m, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,16-1,09 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 2H).

Ejemplo 47

N-(5,7-difluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-isonicotinamida



a) 5,7-difluoro-6-yodo-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se preparó en analogía al ejemplo 13a-c a partir de 5,7-difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco mate.

EM ESI (m/z): 338 [(M+H)⁺].

b) 6-amino-5,7-difluoro-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se preparó en analogía al ejemplo 46a a partir de 5,7-difluoro-6-yodo-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

EM ESI (m/z): 227 [(M+H)⁺].

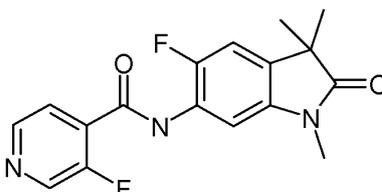
c) N-(5,7-difluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-isonicotinamida

A una solución de ácido isonicotínico (70 mg, 0,569 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron trietilamina (0,24 ml, 1,7 mmol) y reactivo de Mukaiyama (312 mg, 1,13 mmol) seguido de la adición de 6-amino-5,7-difluoro-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (154 mg, 0,682 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice funcionalizado con amina usando como eluyente acetato de etilo/ heptano, seguido de purificación por HPLC preparativa. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco mate (45 mg).

EM ESI (m/z): 332 [(M+H)⁺].

Ejemplo 48

3-fluoro-N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-isonicotinamida



Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de 6-amino-5-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (ejemplo 20 f) y ácido 3-fluorisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales ligeramente amarillos.

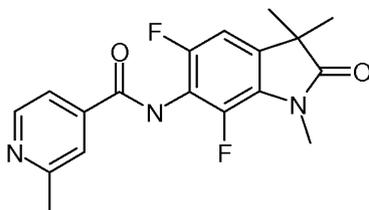
EM ESI (m/z): 332,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,81-8,76 (m, 1H), 8,71-8,66 (m, 2H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H),

3,26 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 49

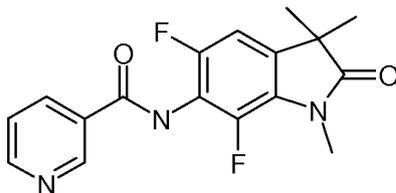
5 N-(5,7-difluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metil-isonicotinamida



10 Se preparó en analogía al ejemplo 47 empleando ácido 2-metil-isonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco mate.
EM ESI (m/z): 346 [(M+H)⁺].

Ejemplo 50

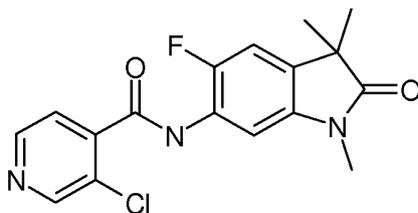
15 N-(5,7-difluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-nicotinamida



20 Se preparó en analogía al ejemplo 47 empleando el ácido nicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco mate.
EM ESI (m/z): 332 [(M+H)⁺].

Ejemplo 51

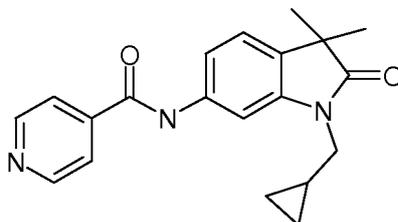
25 3-cloro-N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



30 Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de 6-amino-5-fluoro-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (ejemplo 20 f) y ácido 3-cloroisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales blancos. EM ESI (m/z): 348,4/350,4 [(M+H)⁺].
RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,77 (m, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 52

35 N-(1-(ciclopropilmetil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



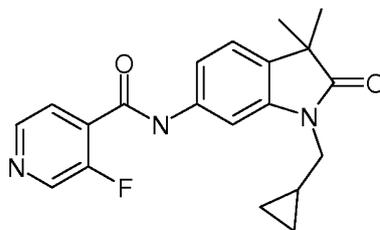
Se preparó en analogía a los ejemplos 37a, 46a y 26 usando (bromometil)ciclopropano y ácido isonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

EM ESI (m/z): 336,2 [(M+H)⁺].

5 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,82-8,81 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,73-7,72 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 3,62 (d, J = 6,95 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,23-1,19 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 2H), 0,42-0,39 (m, 2H).

Ejemplo 53

10 N-(1-(ciclopropilmetil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluorisonicotinamida



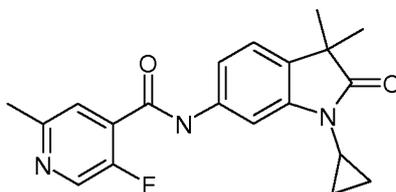
15 Se preparó en analogía a los ejemplos 37a, 46a y 26 usando (bromometil)ciclopropano y ácido 3-fluoroisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM ESI (m/z): 354,5 [(M+H)⁺].

20 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,69-8,65 (m, 2H), 8,44-8,40 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 3,64 (d, J = 6,86 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,26-1,19 (m, 1H), 0,57-0,51 (m, 2H), 0,45-0,39 (m, 2H).

Ejemplo 54

N-(1-(ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-5-fluoro-2-metilisonicotinamida



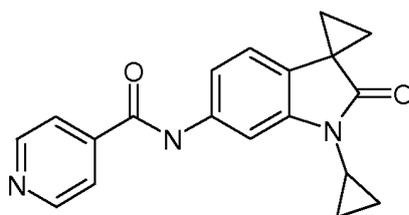
25 Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de 6-amino-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (ejemplo 14c) y el ácido 5-fluoro-2-metil-isonicotínico (se obtiene con arreglo a U. Abel y col., WO 200645514). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

30 EM ESI (m/z): 354,4 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz): δ (ppm) = 8,50 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,14-1,08 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 55

35 N-(1'-(ciclopropil-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-6'-il)isonicotinamida



40 a) 6'-bromoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

45 Una solución de 6-bromoindolin-2-ona (2 g, 9,43 mmol) y diisopropilamina (2,00 g, 2,82 ml, 19,8 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) se enfrió a -25 °C y se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (1,6 M en hexano, 23,6 ml, 37,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 1,2-dibromoetano (5,32 g, 2,44 ml, 28,3 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 20 horas y se inactivó cuidadosamente con salmuera (2 ml) y HCl concentrado (2 ml, baño de

hielo). La mezcla de reacción se diluyó con éter de metil terc-butilo y agua. La fase acuosa se extrajo con éter de metil terc-butilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como cristales rojos (1,11 g).

5 EM ESI (m/z): 238,3/ 240,3 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 10,67 (bs, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 2H).

10 b) 6'-amino-1'-ciclopropilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se preparó en analogía a los ejemplos 14b y 46a a partir de 6'-bromo-espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona. Se obtuvo el compuesto del título como cristales marrones claros.

EM ESI (m/z): 215,5 [(M+H)⁺].

15 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 6,60-6,57 (m, 2H), 6,35-6,32 (m, 1H), 3,72 (bs, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,37-1,33 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 2H), 0,96-0,91 (m, 2H).

c) N-(1'-ciclopropil-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-6'-il)isonicotinamida

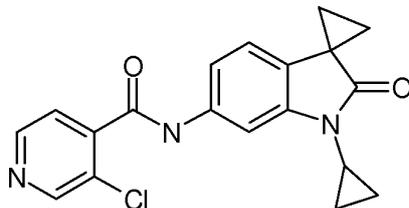
20 Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de 6'-amino-1'-ciclopropilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona y ácido isonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos claros.

EM ESI (m/z): 320,4 [(M+H)⁺].

25 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 10,54 (s, 1H), 8,80-8,78 (m, 2H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,48-1,44 (m, 2H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,86-0,80 (m, 2H).

Ejemplo 56

3-cloro-N-(1'-ciclopropil-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-6'-il)isonicotinamida



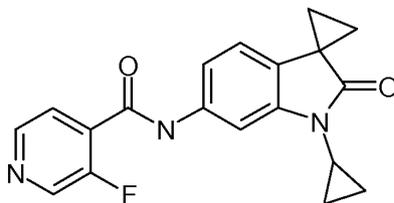
30 Se preparó en analogía al ejemplo 55 usando ácido 3-cloroisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales marrones claros.

EM ESI (m/z): 354,4/ 356,4 [(M+H)⁺].

35 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 10,74 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,68-8,66 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,48-1,44 (m, 2H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,85-0,79 (m, 2H).

Ejemplo 57

40 N-(1'-ciclopropil-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-6'-il)-3-fluoroisonicotinamida



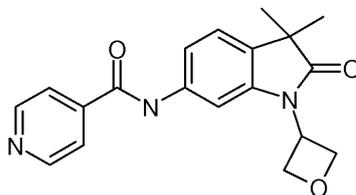
45 Se preparó en analogía al ejemplo 55 usando ácido 3-fluoroisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos claros.

EM ESI (m/z): 338,4 [(M+H)⁺].

50 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 10,73 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,61-8,59 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,48-1,44 (m, 2H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,85-0,79 (m, 2H).

Ejemplo 58

N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



5

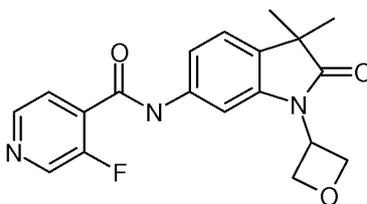
Se preparó en analogía a los ejemplos 37a, 46a y 26 usando 3-bromooxetano y ácido isonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca.

EM ESI (m/z): 338,5 [(M+H)⁺].

10 RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,85-8,83 (m, 2H), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 5,65-5,56 (m, 1H), 5,17-5,08 (m, 4H), 1,39 (s, 6H).

Ejemplo 59

15 N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



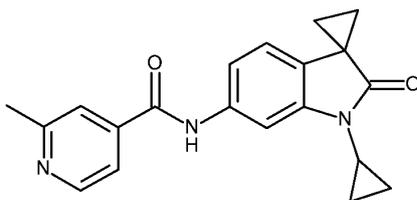
20 Se preparó en analogía a los ejemplos 37a y 46a y 26 usando 3-bromooxetano y ácido 3-fluorisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca.

EM ESI (m/z): 356,4 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 8,69-8,68 (m, 1H), 8,66-8,64 (m, 1H), 8,46-8,42 (m, 1H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 2H), 5,63-5,54 (m, 1H), 5,19-5,07 (m, 4H), 1,39 (s, 6H).

25 Ejemplo 60

N-(1'-ciclopropil-2'-oxoespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-6'-il)-2-metilisonicotinamida



30

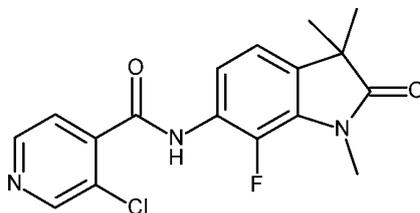
Se preparó en analogía al ejemplo 55 usando ácido 2-metilisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos claros.

EM ESI (m/z): 334,5 [(M+H)⁺].

35 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz) δ = 10,49 (s, 1H), 8,64 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,75 (m, 2H), 7,67 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=1,8, 8,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,1 Hz, 1H), 2,78 - 2,72 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 4H), 1,05 - 0,80 (m, 4H).

Ejemplo 61

3-cloro-N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



5

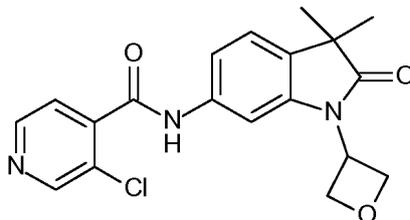
Se preparó en analogía al ejemplo 23 usando ácido 3-cloroisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos.

EM ESI (m/z): 348,4/ 350,4 [(M+H)⁺].

10 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz) δ = 10,58 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,67 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 62

15 3-cloro-N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



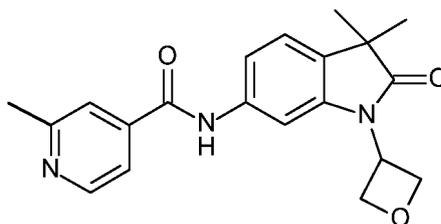
20 Se preparó en analogía al ejemplo 59 empleando el ácido 3-cloroisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM ESI (m/z): 372,5/ 374,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,75 (s, 1H), 8,66 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=1,9, 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 5,62 - 5,53 (m, 1H), 5,17 - 5,06 (m, 4H), 1,39 (s, 6H).

25 Ejemplo 63

N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida



30

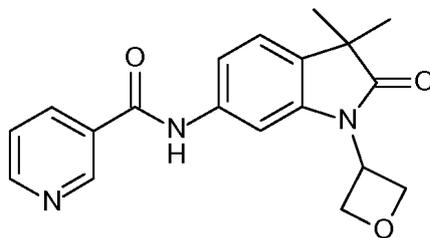
Se preparó en analogía al ejemplo 59 usando ácido 2-metilisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca.

EM ESI (m/z): 352,5 [(M+H)⁺].

35 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,70 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=1,9, 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 5,60 (tt, J=5,9, 7,9 Hz, 1H), 5,18 - 5,07 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

Ejemplo 64

N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)-nicotinamida



5

Se preparó en analogía al ejemplo 59 usando ácido 2-metilisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara.

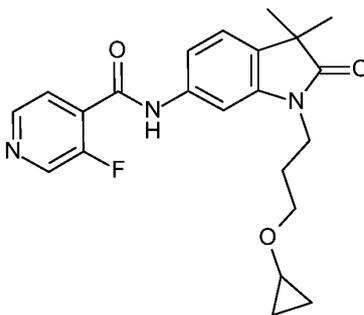
EM ESI (m/z): 338,5 [(M+H)⁺].

10 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 9,15 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,77 (dd, J=1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,31 (sa, 1H), 8,26 (td, J=2,0, 7,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 5,65 - 5,56 (m, 1H), 5,18 - 5,07 (m, 4H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 65

15

N-(1-(3-ciclopropoxipropil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoronicotinamida



20 a) (3-bromopropoxi)ciclopropano

A una solución de 3-ciclopropoxipropán-1-ol (J.-W. Huang y col., Tetrahedron Letters 1999, 40(49), 8647-8650; 350 mg, 3,01 mmol) y CBr₄ (1,2 g, 3,62 mmol) en pentano (4 ml) se añadió en porciones trifenilfosfina (948 mg, 3,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se filtró a través de vidrio sinterizado y se lavó con pentano. Las capas con pentano se combinaron y se concentraron al vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un líquido incoloro (586 mg, pureza ~90 %).

25

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 3,62 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,47 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 2,08 (quin, J=6,2 Hz, 2H), 0,59 - 0,43 (m, 4H).

30 b) 6-bromo-1-(3-ciclopropoxipropil)-3,3-dimetilindolin-2-ona

A una suspensión de 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (ejemplo 14a, 300 mg, 1,25 mmol) y Cs₂CO₃ (814 mg, 2,5 mmol) en DMF (2 ml) se añadió una solución de (3-bromo-propoxi)ciclopropano (447 mg, 2,5 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de vidrio sinterizado y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite viscoso naranja (360 mg).

35

EM ESI (m/z): 338,4/ 340,4 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,17 (dd, J=1,8, 7,9 Hz, 1H), 7,06 - 7,03 (m, 2H), 3,75 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,49 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,24 (tt, J=3,0, 6,1 Hz, 1H), 1,92 (quin, J=6,4 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 0,59 - 0,41 (m, 4H).

40

c) 6-amino-1-(3-ciclopropoxipropil)-3,3-dimetilindolin-2-ona

A una suspensión de 6-bromo-1-(3-ciclopropoxipropil)-3,3-dimetilindolin-2-ona (360 mg, 1,06 mmol) y K₂CO₃ (441 mg, 3,19 mmol) en DMSO (2 ml) se añadieron L-prolina (49,0 mg, 426 μmol), yoduro de cobre (I) (40,5 mg, 213 μmol) e hidróxido amónico (373 mg, 414 μl, 2,66 mmol). El tubo se selló y se calentó a 90 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se vertió en TBME (50 ml) y se extrajo con HCl 1 M. Las capas acuosas combinadas se basificaron con Na₂CO₃ 2 M. La fase acuosa se extrajo dos veces con TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite viscoso marrón

45

(228 mg).

EM ESI (m/z): 275,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 6,95 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=2,1, 7,8 Hz, 1H), 6,27 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,71 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,50 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,25 (tt, J=3,1, 6,0 Hz, 1H), 1,91 (quin, J=6,6 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,59 - 0,41 (m, 4H).

d) N-(1-(3-ciclopropoxipropil)-3,3-dimetil-2-oxo-indolin-6-il)-3-fluorisonicotinamida

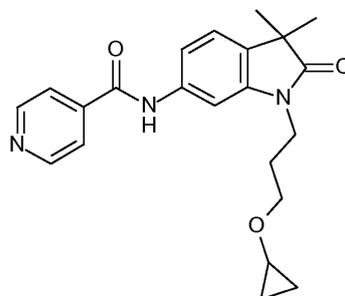
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de 6-amino-1-(3-ciclopropoxipropil)-3,3-dimetilindolin-2-ona y ácido 3-fluorisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

EM ESI (m/z): 398,6 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,68 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,65 (dd, J=1,4, 5,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J=13,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=4,9, 6,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 3,81 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,52 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,25 (tt, J=3,0, 6,1 Hz, 1H), 1,96 (quin, J=6,5 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 0,59 - 0,39 (m, 4H).

Ejemplo 66

N-(1-(3-ciclopropoxipropil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



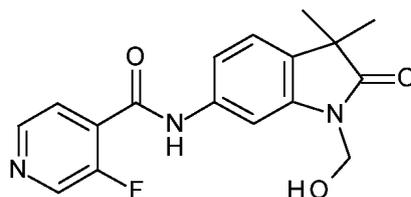
Se preparó en analogía al ejemplo 65 usando ácido isonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos claros.

EM ESI (m/z): 380,6 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,84 - 8,82 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 2H), 7,44 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=1,8, 8,1 Hz, 1H), 3,80 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,53 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,25 (tt, J=3,1, 6,0 Hz, 1H), 1,96 (quin, J=6,5 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 0,58 - 0,39 (m, 4H).

Ejemplo 67

3-fluoro-N-(1-(hidroximetil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



a) 6-bromo-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)indolin-2-ona

Una solución de 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (ejemplo 14a, 4,87 g, 20,3 mmol) en THF (135 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió durante 15 minutos una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica en THF (1 M, 24,3 ml, 24,3 mmol). Después se añadió durante 15 minutos una solución de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (4,27 g, 4,54 ml, 24,3 mmol) en THF (5 ml). Después de 4 horas a 0 °C la mezcla de reacción se vertió en agua hielo.

La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente el EtOAc en heptano. Se obtuvo el compuesto del título como un líquido amarillo claro (7,76 g, pureza ~70 %).

EM ESI (m/z): 370,0/ 372,0 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,24 - 7,21 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,57 - 3,51 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 0,95 - 0,92 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

b) 3-fluoro-N-(1-(hidroximetil)-3,3-dimetil-2-oxo-indolin-6-il)isonicotinamida

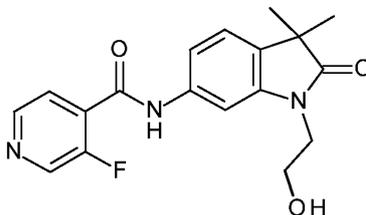
A una solución de N-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((2-(tri-metilsilil)etoxi)metil)indolin-6-il)-3-fluorisonicotinamida (preparada en analogía al ejemplo 37b, 37c y 26 a partir de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-indolin-2-ona y ácido 3-fluorisonicotínico; 110 mg, 256 μ mol) en cloroformo (2 ml) se añadió TFA (1,7 g, 1,14 ml, 14,9 mmol). Después de 5 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/ heptano.

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (42 mg).

EM ESI (m/z): 330,4 [(M+H)⁺].

RMN- ^1H (DMSO- D_6 , 300 MHz) δ = 10,71 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,59 (dd, J=1,3, 4,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,23 (t, J=6,9 Hz, 1H), 5,05 (d, J=6,9 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 68

3-fluoro-N-(1-(2-hidroxietil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamidaa) 6-bromo-1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-3,3-di-metilindolin-2-ona

A una solución de 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (ejemplo 14a, 500 mg, 2,08 mmol) en DMF (16,7 ml) en atmósfera de argón se añadieron (2-bromoetoxi)(terc-butil)-dimetilsilano (996 mg, 894 μ l, 4,16 mmol) y carbonato de cesio (1,36 g, 4,16 mmol). Después de 1 hora a 80 °C la mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente heptano/ acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título como un líquido naranja (740 mg).

EM ESI (m/z): 398,5/ 400,5 [(M+H)⁺].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7,19 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=1,6, 7,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 4H), 1,35 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), -0,04 (s, 6H).

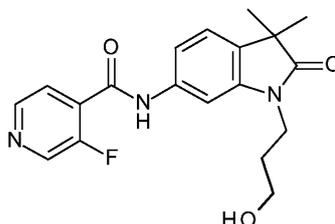
b) 3-fluoro-N-(1-(2-hidroxietil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida

A una solución de N-(1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida (preparado en analogía a los ejemplos 65c y 26 a partir de 6-bromo-1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-etil)-3,3-dimetilindolin-2-ona y ácido 3-fluorisonicotínico; 195 mg, 426 μ mol) en THF (10 ml) se añadió una solución de TBAF en THF (1 M, 639 μ l, 639 μ moles). Después de 2 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente diclorometano/ metanol (con un 10 % de amoníaco). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (151 mg).

EM ESI (m/z): 344,5 [(M+H)⁺].

RMN- ^1H (DMSO- D_6 , 300 MHz) δ = 10,69 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,60 (dd, J=1,1, 4,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 4,90 (t, J=5,4 Hz, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 2H), 3,62 - 3,57 (m, 2H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 69

3-fluoro-N-(1-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetil-2-oxo-indolin-6-il)isonicotinamida

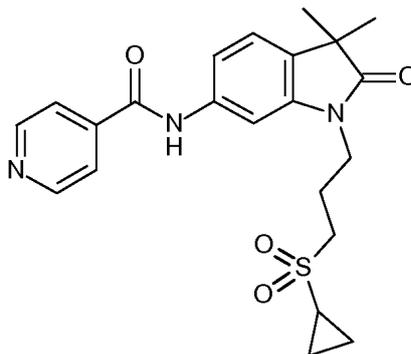
Se preparó en analogía al ejemplo 68 usando (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara.

EM ESI (m/z): 358,5 [(M+H)⁺].

5 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,68 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,66 (dd, J=1,4, 4,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J=14,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=4,9, 6,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=1,8, 7,9 Hz, 1H), 3,95 - 3,91 (m, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,16 - 3,11 (m, 1H), 1,91 (td, J=6,0, 11,7 Hz, 2H), 1,40 (s, 6H).

Ejemplo 70

10 N-(1-(3-(ciclopropilsulfonil)propil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



15 a) 3-(ciclopropiltio)propan-1-ol

Una solución de 3-mercaptopropan-1-ol (1,15 g, 1,08 ml, 12,5 mmol), terc-butóxido potásico (1,4 g, 12,5 mmol) y bromociclopropano (1,51 g, 1 ml, 12,5 mmol) en DMSO (30 ml) se calentó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en 75 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con éter de dietilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y la solución obtenida se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un líquido rojo (1,24 g) y se usó sin purificación adicional. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3,78 (q, J=5,9 Hz, 2H), 2,70 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,00 - 1,81 (m, 3H), 0,95 - 0,75 (m, 2H), 0,61 - 0,47 (m, 2H).

25 b) (3-bromopropil)(ciclopropil)sulfano

A una suspensión de 3-(ciclopropiltio)propan-1-ol (1,68 g, 12,7 mmol) y CBr₄ (5,06 g, 15,2 mmol) en pentano (13 ml) se añadió en porciones trifetilfosfina (4,00 g, 15,2 mmol) en enfriamiento con hielo. Se añadió diclorometano (7 ml) y se agitó la suspensión durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con pentano. La solución obtenida se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto del título como una mezcla con TPPO como un semisólido marrón (6,66 g). El material se usó sin purificación adicional.

30 c) 6-amino-1-(3-(ciclopropiltio)propil)-3,3-dimetilindolin-2-ona

Se preparó en analogía al ejemplo 65b y 65c usando (3-bromopropil)(ciclopropil)sulfano. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite viscoso marrón.

35 EM ESI (m/z): 291,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 6,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,35 (dd, J=2,0, 7,9 Hz, 1H), 6,28 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,76 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,71 (s a, 2H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,00 (quin, J=7,2 Hz, 2H), 1,89 (tt, J=4,3, 7,4 Hz, 1H), 1,32 (s, 6H), 0,86 - 0,80 (m, 2H), 0,57 - 0,51 (m, 2H).

40 d) N-(1-(3-(ciclopropiltio)propil)-3,3-dimetil-2-oxo-indolin-6-il)isonicotinamida

Una solución de 6-amino-1-(3-(ciclopropiltio)propil)-3,3-dimetilindolin-2-ona (160 mg, 496 μmol), cloruro de isonicotinoilo (84,2 mg, 595 μmol) y DIPEA (192 mg, 260 μl, 1,49 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente EtOAc/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite viscoso amarillo (131 mg).

45 EM ESI (m/z): 396,5 [(M+H)⁺].

50 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,84 - 8,82 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 2H), 7,54 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=1,8, 7,9 Hz, 1H), 3,85 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,62 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,06 (quin, J=7,2 Hz, 2H), 1,91 (tt, J=4,4, 7,4 Hz, 1H), 1,37 (s, 6H), 0,86 - 0,80 (m, 2H), 0,56 - 0,51 (m, 2H).

e) N-(1-(3-(ciclopropilsulfonil)propil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida

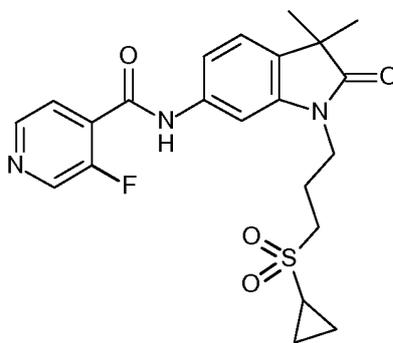
A una solución de N-(1-(3-(ciclopropiltio)propil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida (130 mg, 329 μmol) en metanol (1 ml) se añadió gota a gota una solución de Oxona (303 mg, 493 μmol) en agua (1,00 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO_3 , se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente diclorometano/ metanol. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (91 mg).

EM ESI (m/z): 428,6 [(M+H)⁺].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 8,84 - 8,82 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 2H), 7,47 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=1,6, 7,9 Hz, 1H), 3,92 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,14 - 3,09 (m, 2H), 2,42 (tt, J=4,8, 7,9 Hz, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,28 - 1,22 (m, 2H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).

Ejemplo 71

N-(1-(3-(ciclopropilsulfonil)propil)-3,3-dimetil-2-oxo-indolin-6-il)isonicotinamida



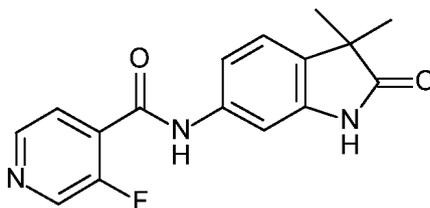
Se preparó en analogía a los ejemplos 70 a-c, 26 y 70e usando ácido 3-fluorisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca.

EM ESI (m/z): 446,5 [(M+H)⁺].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 8,68 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,66 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J=13,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=5,0, 6,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=1,8, 8,0 Hz, 1H), 3,93 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,14 - 3,09 (m, 2H), 2,42 (tt, J=4,8, 8,0 Hz, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,28 - 1,22 (m, 2H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).

Ejemplo 72

N-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluorisonicotinamida



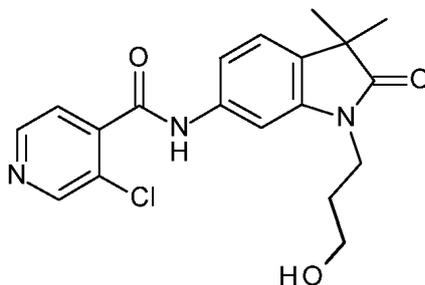
Se preparó en analogía al ejemplo 1 empleando el ácido 3-fluorisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM ESI (m/z): 300,5 [(M+H)⁺].

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ = 10,65 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,59 (dd, J=1,3, 4,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,67 (m, 1H), 7,44 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 1,24 (s, 6H).

Ejemplo 73

3-cloro-N-(1-(3-hidroxiopropil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida



5

Se preparó en analogía al ejemplo 69 usando ácido 3-cloroisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

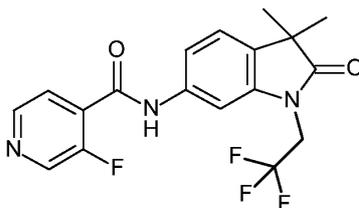
EM ESI (m/z): 374,5/376,5 [(M+H)⁺].

10 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,74 (s, 1H), 8,66 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=1,8, 7,9 Hz, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 2H), 3,57 - 3,51 (m, 2H), 3,18 (t, J=6,7 Hz, 1H), 1,90 (quin, J=5,9 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H).

Ejemplo 74

15

N-(3,3-dimetil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoretil)indolin-6-il)-3-fluorisonicotinamida



20 A una solución de N-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluorisonicotinamida (ejemplo 72, 78 mg, 261 μmol) en DMF (700 μl) en atmósfera de argón se añadieron trifluormetansulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (66,5 mg, 39,6 μl, 287 μmol) y carbonato de cesio (93,4 mg, 287 μmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente diclorometano en metanol (con un 10 % de amoníaco) seguido de trituración con éter de dietilo/ heptano. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (36 mg).

EM ESI (m/z): 382,6 [(M+H)⁺].

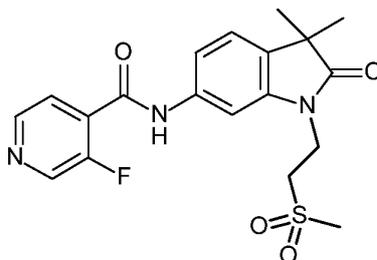
25 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,68 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,66 (dd, J=1,4, 4,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J=13,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=4,9, 6,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=1,9, 7,9 Hz, 1H), 4,36 (q, J=8,7 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H).

30

Ejemplo 75

35

N-(3,3-dimetil-1-(2-(metilsulfonil)etil)-2-oxoindolin-6-il)-3-fluorisonicotinamida



40 A una solución de N-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluorisonicotinamida (ejemplo 72, 100 mg, 334 μmol) en DMF (1,67 ml) en atmósfera de argón se añadieron metilsulfonileteno (35,5 mg, 31,6 μl, 334 μmol) y carbonato de cesio (109 mg, 334 μmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente

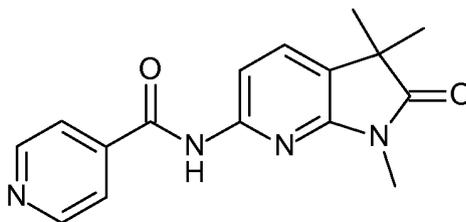
diclorometano/ metanol (con un 10 % de amoníaco) seguido de HPLC preparativa. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco mate (60 mg).

EM ESI (m/z): 406,5 [(M+H)⁺].

5 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,68 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J=1,3, 4,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J=13,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=4,8, 6,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=1,8, 7,9 Hz, 1H), 4,24 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,43 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

Ejemplo 76

10 N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)isonicotinamida



15 a) 6-cloro-1,3,3-trimetil-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

Una suspensión de 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (300 mg, 1,78 mmol) en THF seco (4,19 ml) se añadió en porciones durante 10 minutos a una suspensión del NaH (al 60 % en aceite mineral, 285 mg, 7,12 mmol) en THF seco (1,74 ml) en atmósfera de argón y se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos. Se añadió MeI (1,01 g, 445 μl, 7,12 mmol) cuidadosamente gota a gota a 23 – 26 °C durante 30 minutos y la mezcla se agitó durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con 10 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se diluyó con EtOAc, agua y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron con sulfato sódico y se evaporó el disolvente. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente heptano/ acetato de etilo. Se aisló el compuesto del título como un sólido rojo (149 mg).

25 EM ESI (m/z): 211,1/ 213,3 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,36 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=7,7 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

b) 6-(bencilamino)-1,3,3-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona

30 A una mezcla de 6-cloro-1,3,3-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (500 mg, 2,37 mmol), bencilamina (763 mg, 778 μl, 7,12 mmol) y terc-butóxido sódico (388 mg, 4,03 mmol) en tolueno (10 ml) se añadieron aducto de cloroformo y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (49,1 mg, 47,5 μmol) y BINAP (29,6 mg, 47,5 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró al vacío. El material obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente heptano/ acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (616 mg).

35 EM ESI (m/z): 282,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,41 - 7,27 (m, 5H), 7,17 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,97 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,85 (t a, J=5,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J=5,9 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).

40 c) clorhidrato de 6-amino-1,3,3-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona

Una mezcla de 6-(bencilamino)-1,3,3-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (610 mg, 2,17 mmol) y una solución acuosa de HCl al 25 % (1,2 g, 1 ml, 8,23 mmol) en etanol (20 ml) se evacuó tres veces y se burbujeó argón. Se añadió Pd (al 10 % sobre carbón activo, 231 mg, 217 μmol). La desgasificación se repitió, después se evacuó tres veces y se burbujeó con hidrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio, se lavó con EtOH y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido gris (388 mg) que se usó sin purificación adicional.

50 EM ESI (m/z): 192,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz) δ = 7,33 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,10 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).

d) N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)isonicotinamida

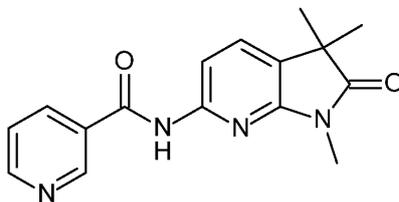
55 Se preparó en analogía al ejemplo 2 a partir de clorhidrato de 6-amino-1,3,3-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona y clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM ESI (m/z): 297,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,88 - 8,80 (m, 2H), 8,39 (s a, 1H), 8,01 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,50 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).

Ejemplo 77

N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-6-il)nicotinamida



5

Se preparó en analogía al ejemplo 2 empleando el clorhidrato de 6-amino-1,3,3-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-2-ona (ejemplo 76c) y clorhidrato de cloruro de nicotinoilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo.

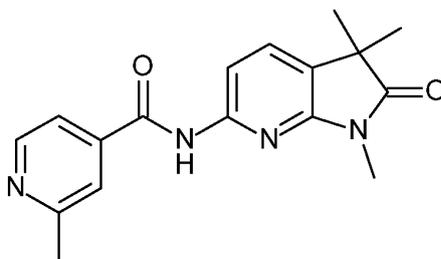
10 EM ESI (m/z): 297,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 9,17 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,82 (dd, J=1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,30 - 8,21 (m, 1H), 8,01 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).

Ejemplo 78

15

2-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-6-il)isonicotinamida

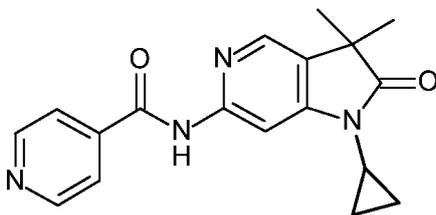


20 Se preparó en analogía al ejemplo 26 usando clorhidrato de 6-amino-1,3,3-trimetil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-2(3H)-ona (ejemplo 76c) y ácido 2-metilisonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite viscoso marrón claro.

EM ESI (m/z): 311,6 [(M+H)⁺].25 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,71 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,01 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).

Ejemplo 79

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)isonicotinamida



30

a) 6-cloro-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]-piridin-2(3H)-ona

35 Se preparó en analogía a los ejemplos 14a y 14b a partir de 6-cloro-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona (P. Eastwood y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21(18), 5270-5273, y el documento EP2108641, 2009). Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos.

EM ESI (m/z): 237,4 [(M+H)⁺].40 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,04 (s, 1H), 7,04 (d, J=0,6 Hz, 1H), 2,65 (tt, J=3,7, 7,1 Hz, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,14 - 1,07 (m, 2H), 0,91 - 0,86 (m, 2H).

b) 1-ciclopropil-6-(difenilmetilnamino)-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2(3H)-ona

A una suspensión de 6-cloro-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2(3H)-ona (1,789 g, 7,56 mmol), difenilmetanoimina (2,05 g, 1,9 ml, 11,3 mmol, 1,5 equiv.) y terc-butóxido sódico (1,23 g, 12,8 mmol) en tolueno (48

ml) se añadieron un aducto de cloroformo y tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0) (156 mg, 151 μ mol) y BINAP (94,1 mg, 151 μ mol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas y después se diluyó con diclorometano. Se añadió gel de sílice y se evaporó el disolvente. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente heptano/ EtOAc. Se obtuvo el compuesto del título como cristales marrones (2,31 g).

EM ESI (m/z): 382,6 [(M+H)⁺].

c) 6-amino-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2(3H)-ona

Una suspensión de 1-ciclopropil-6-(difenilmetilenoamino)-3,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2(3H)-ona (2,31 g, 6,06 mmol), acetato sódico (1,49 g, 18,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (926 mg, 13,3 mmol) en metanol (60 ml) se calentó a 50 °C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con metanol, se añadió gel de sílice y se evaporó el disolvente. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente diclorometano/ metanol. Se obtuvo el compuesto del título como cristales de color blanco mate (1,1 g).

EM ESI (m/z): 218,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,73 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,60 (s a, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 1,33 (s, 6H), 1,07 - 1,01 (m, 2H), 0,89 - 0,84 (m, 2H).

d) N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-6-il)isonicotinamida

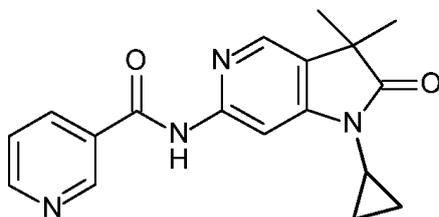
Se preparó en analogía al ejemplo 2 a partir de 6-amino-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2(3H)-ona. Se obtuvo el compuesto del título como cristales blancos.

EM ESI (m/z): 323,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,86 - 8,84 (m, 2H), 8,65 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 - 7,75 (m, 2H), 2,72 (tt, J=3,6, 7,1 Hz, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,20 - 1,13 (m, 2H), 0,96 - 0,91 (m, 2H).

Ejemplo 80

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-6-il)nicotinamida



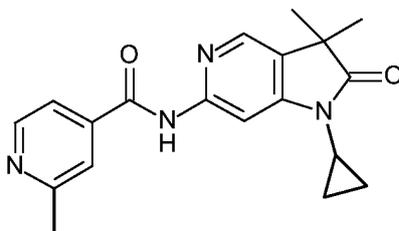
Se preparó en analogía al ejemplo 2 a partir de clorhidrato de cloruro de nicotililo y 6-amino-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2(3H)-ona (ejemplo 79c). Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos claros.

EM ESI (m/z): 323,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 9,18 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,82 (dd, J=1,5, 4,7 Hz, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,24 (td, J=2,0, 7,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,48 (dd, J=4,8, 8,1 Hz, 1H), 2,72 (tt, J=3,7, 7,1 Hz, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,19 - 1,13 (m, 2H), 0,97 - 0,91 (m, 2H).

Ejemplo 81

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-6-il)-2-metilisonicotinamida



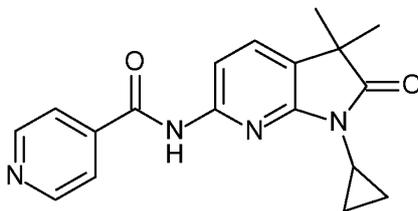
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 2-metilisonicotínico y 6-amino-1-ciclopropil-3,3-di-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2(3H)-ona (ejemplo 79c). Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca mate.

EM ESI (m/z): 337,5 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,70 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (dd, J=1,2, 5,0 Hz, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,39 (s, 6H), 1,19 - 1,12 (m, 2H), 0,96 - 0,91 (m, 2H).

Ejemplo 82

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-6-il)isonicotinamida



5

a) 6-cloro-3,3-dimetil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona

10 A una suspensión de terc-butóxido potásico (3,2 g, 28,0 mmol) en THF seco (10,5 ml) se añadió una suspensión de 6-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (1 g, 5,59 mmol) en THF seco (8,1 ml) enfriando con hielo y en atmósfera de argón. Se añadió un complejo de bromuro de cobre (I)-dimetilsulfuro (116 mg, 559 μ mol). Se añadió cuidadosamente gota a gota MeI (1,59 g, 699 μ l, 11,2 mmol) a la misma temperatura durante 15 minutos en THF (1 ml). Se retiró el baño de enfriamiento. Después de 30 minutos a temperatura ambiente se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc.

15 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente heptano/ acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido rosa (470 mg).

EM ESI (m/z): 197,1/ 199,2 [(M+H)⁺].RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,13 (s a, 1H), 7,39 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,7 Hz, 1H), 1,42 (s, 6H).

20

b) 6-cloro-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1H-pirrololo[2,3-b]-piridin-2(3H)-ona

25 A una suspensión de 6-cloro-3,3-dimetil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (150 mg, 763 μ mol), ácido ciclopropilborónico (131 mg, 1,53 mmol), acetato de cobre (II) (145 mg, 801 μ mol) y la DMAP (280 mg, 2,29 mmol) en tolueno (15 ml) se añade la bis(trimetilsilil)-amida sódica (2 M en THF, 400 μ l, 801 μ mol). Mientras se burbujeaba aire seco a través de la mezcla de reacción, se calentó a 95 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa 1 M de HCl (20 ml) y se extrajo con tBuOMe. Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa 1 M de HCl y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente heptano/ acetato de etilo. Se obtuvo el

30 compuesto del título como un aceite amarillo viscoso (178 mg).

EM ESI (m/z): 237,5, 239,5 [(M+H)⁺].RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,34 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J=7,7 Hz, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,10 - 1,03 (m, 4H).

35 c) clorhidrato de 6-amino-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona

Se preparó en analogía a los ejemplos 76b y 76c. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido gris. EM ESI (m/z): 218,5 [(M+H)⁺].RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz) δ = 7,37 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,16 (d, J=8,1 Hz, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 1,18 (s, 6H), 0,98 - 0,86 (m, 4H).

40

d) N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-6-il)isonicotinamida

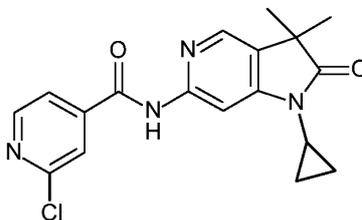
Se preparó en analogía al ejemplo 2 usando clorhidrato de 6-amino-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM ESI (m/z): 323,6 [(M+H)⁺].RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,92 - 8,79 (m, 2H), 8,46 (s a, 1H), 8,02 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,49 (d, J=7,9 Hz, 1H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,08 - 1,01 (m, 4H).

50

Ejemplo 83

2-cloro-N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-6-il)isonicotinamida



5

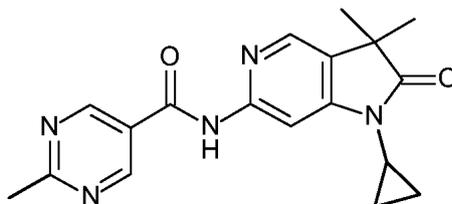
Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 2-cloroisonicotínico y 6-amino-1-ciclopropil-3,3-di-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2(3H)-ona (ejemplo 79c). Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara.

EM ESI (m/z): 357,5/359,5 [(M+H)⁺].

10 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,61 (dd, J=0,6, 5,0 Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (dd, J=1,4, 5,2 Hz, 1H), 2,72 (tt, J=3,7, 7,1 Hz, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,20 - 1,13 (m, 2H), 0,96 - 0,90 (m, 2H).

Ejemplo 84

15 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-6-il)-2-metilpirimidina-5-carboxamida



20 Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir del ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico y 6-amino-1-ciclo-propil-3,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2(3H)-ona (ejemplo 79c). Se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillos claros.

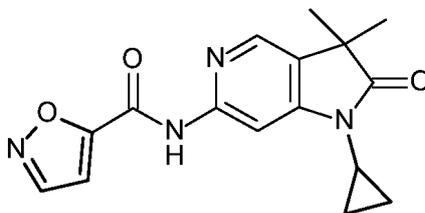
EM ESI (m/z): 338,6 [(M+H)⁺].

25 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 9,17 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,72 (tt, J=3,8, 7,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,20 - 1,13 (m, 2H), 0,96 - 0,91 (m, 2H).

25

Ejemplo 85

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-6-il)isoxazol-5-carboxamida



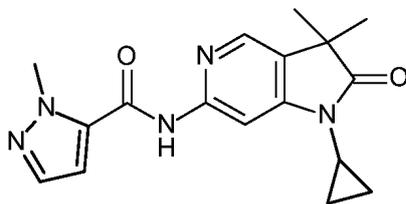
30

Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido isoxazol-5-carboxílico y 6-amino-1-ciclopropil-3,3-di-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2(3H)-ona (ejemplo 79c). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM ESI (m/z): 313,4 [(M+H)⁺].

35 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,93 (s a, 1H), 8,41 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 2,71 (tt, J=3,7, 7,1 Hz, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,18 - 1,11 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).

Ejemplo 86

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



5

Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico y 6-amino-1-ciclo-propil-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2(3H)-ona (ejemplo 79c). Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca.

EM ESI (m/z): 326,5 [(M+H)⁺].
 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,36 (s a, 1H), 8,09 (d, J=0,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 2,72 (tt, J=3,6, 7,1 Hz, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,19 - 1,13 (m, 2H), 0,96 - 0,92 (m, 2H).

10

Ejemplo 87

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida



Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico y 6-amino-1-ciclo-propil-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2(3H)-ona (ejemplo 79c). Se obtuvo el compuesto del título como cristales blancos.

EM ESI (m/z): 326,5 [(M+H)⁺].
 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 9,36 (s, 1H), 8,22 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J=0,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,70 (tt, J=3,6, 7,1 Hz, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,17 - 1,10 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).

20

Ejemplo 88

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-2-metoxipirimidin-5-carboxamida



Una solución de ácido 2-metoxipirimidin-5-carboxílico (70,9 mg, 460 μmol) y CDI (82,1 mg, 506 μmol) en DMF (2 ml) se calentó a 60 °C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 6-amino-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2(3H)-ona (ejemplo 79c, 100 mg, 460 μmol) y se calentó la mezcla a 60 °C durante 18 horas. Adicionalmente se añadieron a la reacción ácido 2-metoxipirimidin-5-carboxílico (70,9 mg, 460 μmol) y CDI (82,1 mg, 506 μmol). Después de 2 horas a 60 °C se añadió ácido cítrico (460 μl, 460 μmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

30

35

Se añadió agua (25 ml) y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente heptano/ EtOAc, seguido de purificación por HPLC preparativa, seguido de purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente EtOAc/ DCM. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (27 mg).

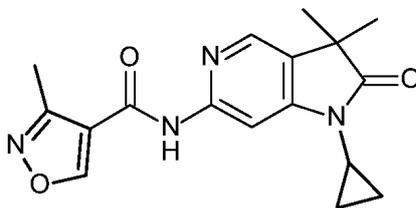
40

EM ESI (m/z): 354,2 [(M+H)⁺].
 RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 9,08 (s, 2H), 8,61 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,72 (tt, J=3,6, 7,1 Hz, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,19 - 1,12 (m, 2H), 0,96 - 0,90 (m, 2H).

45

Ejemplo 89

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida



5

Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico y 6-amino-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2(3H)-ona (ejemplo 79c). Se obtuvo el compuesto del título como un aceite viscoso marrón claro.

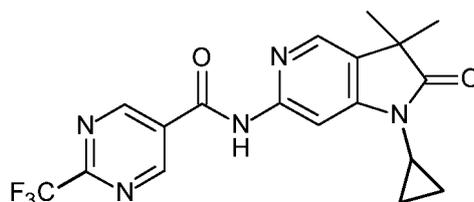
10 EM ESI (m/z): 327,6 [(M+H)⁺].

RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,84 (s, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 2,70 (tt, J=3,7, 7,1 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,18 - 1,12 (m, 2H), 0,95 - 0,89 (m, 2H).

Ejemplo 90

15

N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida



20 Se preparó en analogía al ejemplo 26 a partir de ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico y 6-amino-1-ciclopropil-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2(3H)-ona (ejemplo 79c). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco mate.

EM ESI (m/z): 392,1 [(M+H)⁺].

25 RMN-H¹ (DMSO-D₆, 600 MHz) δ = 11,49 (s, 1H), 9,53 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 2,77 (tt, J=3,7, 7,1 Hz, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,05 - 1,01 (m, 2H), 0,82 - 0,79 (m, 2H).

Ensayos biológicos y datos

30 Ahora se ha descubierto que los compuestos de fórmula I y I-1 pueden usarse para el tratamiento de enfermedades del SNC. Los compuestos descritos de fórmula I y I-1 reducen la hiperlocomoción inducida por L-687.414. Esto se evaluó usando un sistema monitorizado de actividad animal Digiscan 16 (Omnitech Electronics, Columbus, Ohio) para cuantificar la actividad locomotora. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h de y los experimentos se realizaron durante el período de luz. Cada cámara de monitorizado de la actividad consiste en una jaula de plexiglás (41×41×28 cm; AxLxH) con lecho de serrín en el suelo rodeada por rayos infrarrojos de sensores invisibles horizontales y verticales. Las jaulas experimentales se dividieron con un tabique de plexiglás que proporciona a cada ratón un espacio de 20x20 cm para moverse. Se conectan las jaulas a un aparato Digiscan Analyzer conectado a un ordenador que recoge constantemente la información de la situación suministrada por los rayos infrarrojos. Se toman cada 5 min registros de las interrupciones de los rayos de la célula fotoeléctrica de cada animal individual a lo largo de la duración de la sesión experimental y la suma de los 6 primeros períodos se toma como parámetro final. Se administran los compuestos por vía oral (p.o.) 15 min antes de la inyección s.c. de 50 mg/kg de L-687,414, o por vía intraperitoneal (i.p.) al mismo tiempo que la inyección s.c. de 50 mg/kg de L-687,414. Se trasladan los ratones desde su propia jaula a las cámaras de grabación durante una fase de habituación de 15 min, dejando que exploren libremente su nuevo entorno. Se graba la actividad horizontal actividad durante un período de 30-min. Se calcula la inhibición en % de la hiperlocomoción inducida por el L-687,414 de acuerdo con la ecuación:

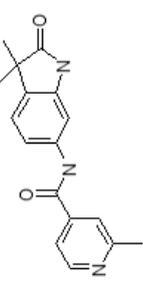
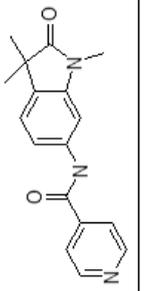
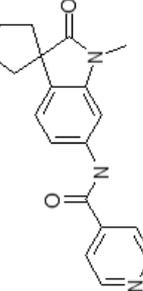
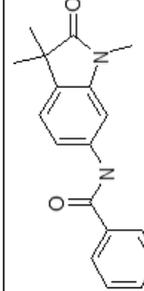
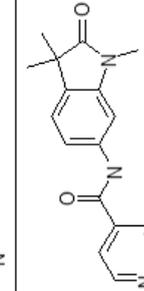
$$\frac{((\text{actividad horizontal Veh}+L-687,414 - \text{actividad horizontal fármaco}+L-687,414)/\text{actividad horizontal Veh}+L-687,414) \times 100}{}$$

50 Los valores ID₅₀, definidos como las dosis de cada compuesto que producen la inhibición del 50 % de la hiperlocomoción inducida por el L-687,414, se calculan por un análisis de regresión lineal de los datos de dosis-respuesta empleando un programa de ajuste basado en el Excel.

Se da por supuesto que los datos no estarán distribuidos normalmente, por lo tanto los grupos tratados con los

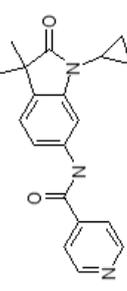
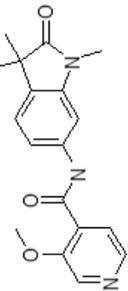
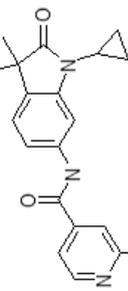
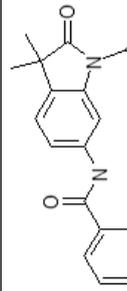
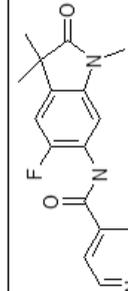
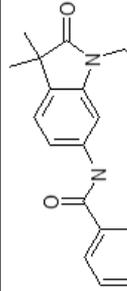
compuestos de ensayo se comparan estadísticamente con el grupo de control (tratados con el vehículo) aplicando test Mann Whitney U de una cola. En estadística, el test Mann–Whitney U (también llamado test Mann–Whitney–Wilcoxon (MWW) o test de suma de rangos de Wilcoxon) es un test de hipótesis estadística no paramétrica para evaluar si una de dos muestras de observaciones independientes tiende a tener valores mayores que la otra. Es uno de los test de significancia no paramétrica mejor conocidos. El valor p indica la probabilidad de que dos grupos sean significativamente diferentes entre sí y el valor de $< 0,05$ se acepta en general como criterio, que implica que hay una probabilidad $> 95\%$ de que los dos grupos sean realmente diferentes entre sí. Los valores P recogidos en la tabla 1 son de una cola, ya que solamente se esperan y se investigan las disminuciones de la locomoción (Mann, H. B., Whitney, D. R., (1947) "On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other", Annals of Mathematical Statistics 18 (1), 50-60).

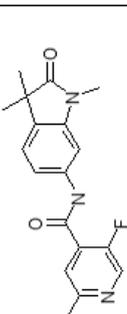
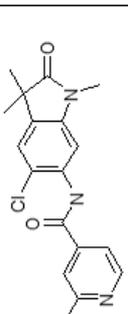
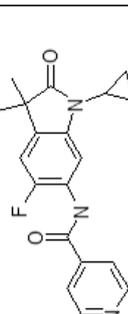
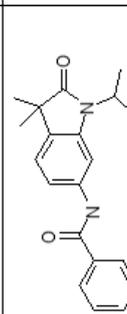
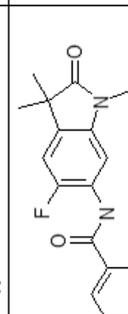
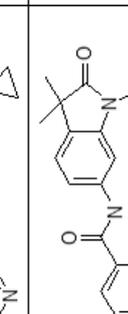
Tabla 1

Efectos de los compuestos de la fórmula I en la hiperlocomoción inducida por L-687.414									
Ej.	estructura	Dosis orales [mg/kg]	ID ₅₀ oral [mg/kg]	valor P mínimo	dosis i.p. [mg/kg]	inhibición, i.p. [%]	P valor		
1 compuesto conocido					30	81,6	0,00056		
2		1-3-10-30	2,06	0,023					
3					30	83,3	0,00056		
4		1-3-10	1,84	0,0023					
5					30	77,2	0,00056		

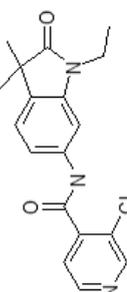
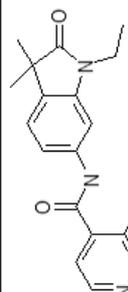
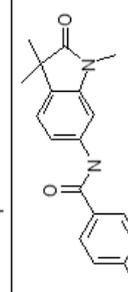
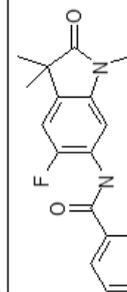
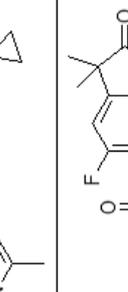
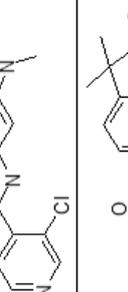
Efectos de los compuestos de la fórmula I en la hiperlocomoción inducida por L-687.414

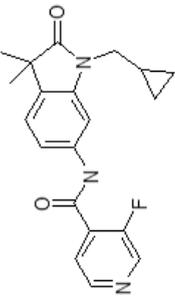
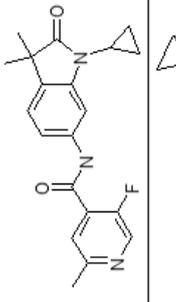
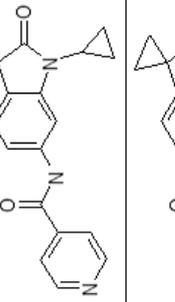
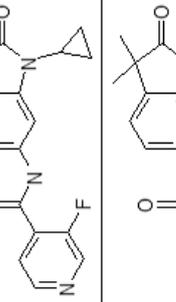
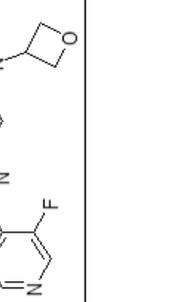
Ej.	estructura	Dosis orales [mg/kg]	ID ₅₀ oral [mg/kg]	valor P mínimo	dosis i.p. [mg/kg]	inhibición, i.p. [%]	P valor
6					30	64,5	0,0012
7					30	90,4	0,00039
8					30	70,7	0,0016
9		1-3-10	6,6	0,0012			
10					30	62,2	0,0058
12					30	69,2	0,0074

Efectos de los compuestos de la fórmula I en la hiperlocomoción inducida por L-687.414							
Ej.	estructura	Dosis orales [mg/kg]	ID ₅₀ oral [mg/kg]	valor P mínimo	dosis i.p. [mg/kg]	inhibición, i.p. [%]	P valor
14					30	66,5	0,019
15					30	56,3	0,041
17					30	79,3	0,009
18					30	68,8	0,014
20					30	87,3	0,00016
21					30	76,6	0,0035

Efectos de los compuestos de la fórmula I en la hiperlocomoción inducida por L-687.414							
Ej.	estructura	Dosis orales [mg/kg]	ID ₅₀ oral [mg/kg]	valor P mínimo	dosis i.p. [mg/kg]	inhibición, i.p. [%]	P valor
33					30	78,6	0,0052
35					30	57,3	0,025
36					30	89,0	0,00003
37					30	64,0	0,019
38					30	60,8	0,041
39					30	58,6	0,041

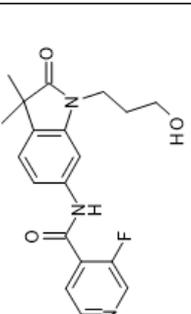
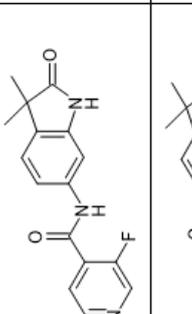
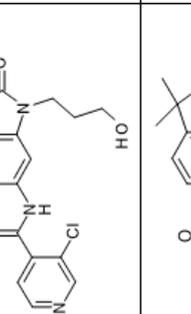
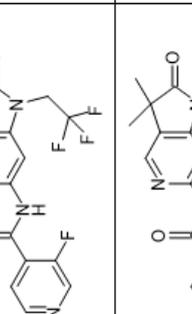
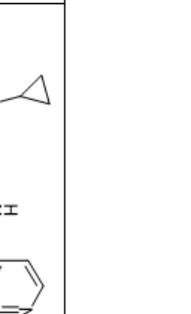
Efectos de los compuestos de la fórmula I en la hiperflocación inducida por L-687.414

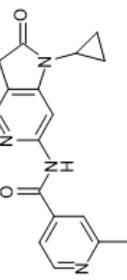
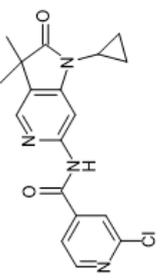
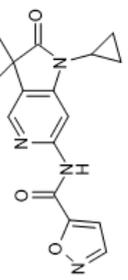
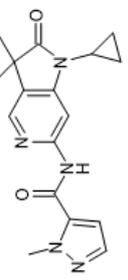
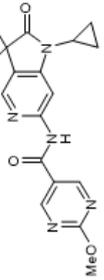
Ej.	estructura	Dosis orales [mg/kg]	ID ₅₀ oral [mg/kg]	valor P mínimo	dosis i.p. [mg/kg]	inhibición, i.p. [%]	P valor
40					30	72,9	0,0035
41					30	85,2	0,00054
43					30	88,0	0,00008
46					30	72,7	0,010
51					30	80,1	0,00008
52					30	78,8	0,00054

Efectos de los compuestos de la fórmula I en la hiperlocomoción inducida por L-687.414									
Ej.	estructura	Dosis orales [mg/kg]	ID ₅₀ oral [mg/kg]	valor P mínimo	dosis i.p. [mg/kg]	inhibición, i.p. [%]	P valor		
53					30	89,9	0,00008		
54					30	55,6	0,041		
55					30	61,7	0,014		
57					30	60,5	0,025		
59					30	88,6	0,00093		

Efectos de los compuestos de la fórmula I en la hiperlocomoción inducida por L-687.414

Ej.	estructura	Dosis orales [mg/kg]	ID ₅₀ oral [mg/kg]	valor P mínimo	dosis i.p. [mg/kg]	inhibición, i.p. [%]	P valor
60					30	63,2	0,0074
62					30	61,7	0,010
64					30	65,9	0,014
65					30	91,1	0,00015
68					30	89,1	0,00031

Efectos de los compuestos de la fórmula I en la hiperlocomoción inducida por L-687.414									
Ej.	estructura	Dosis orales [mg/kg]	ID ₅₀ oral [mg/kg]	valor P mínimo	dosis i.p. [mg/kg]	inhibición, i.p. [%]	P valor		
69					30	82,4	0,00031		
72		1-3-10	2,22	0,025					
73					30	51,2	0,032		
74					30	76,6	0,0035		
79		1-3-10	0,94	0,0029					

Efectos de los compuestos de la fórmula I en la hipertocomoción inducida por L-687.414									
Ej.	estructura	Dosis orales [mg/kg]	ID ₅₀ oral [mg/kg]	valor P mínimo	dosis i.p. [mg/kg]	inhibición, i.p. [%]	P valor		
81					30	53,1	0,025		
83					30	79,6	0,00093		
85					30	74,9	0,0023		
86					30	69	0,0023		
88		1-3-10	6,11	0,041					

Como se menciona anteriormente, se han ensayado algunos compuestos en el SmartCube®, un sistema analítico desarrollado por PsychoGenics Inc.

Se utiliza el SmartCube® para comparar las características de comportamiento de un compuesto ensayado con una base de datos de características de comportamiento obtenidas con un conjunto grande fármacos de referencia aprobados clínicamente, agrupados por indicaciones. De este modo pueden predecirse los efectos neurofarmacológicos de un compuesto de ensayo por similitud con los grupos principales de compuestos, por ejemplo antipsicóticos, ansiolíticos y antidepresivos. Esta aproximación se ajusta idealmente para explorar colecciones de fármacos ya existentes o de candidatos a fármacos de neurofarmacología previamente desconocida, lo cual podría facilitar el desarrollo de tratamientos nuevos e inesperados para trastornos psiquiátricos.

Algunos compuestos de la presente invención se inyectan por vía intraperitoneal (i.p.) en diferentes dosis 15 minutos antes del ensayo. Se utilizan por lo menos 8 ratones en cada grupo de tratamiento. Los videos digitales de los sujetos se procesan con algoritmos de visión computerizados para extraer más de 2000 mediciones dependientes, que incluyen la frecuencia y la duración de muchos estados diferentes de comportamiento. Los resultados de estas clasificaciones se presentan en diagramas de barras para cada dosis (mg/kg), el eje Y indica la probabilidad relativa de que este compuesto de ensayo sea eficaz para una indicación específica del SNC.

Los diagramas de barras de los compuestos de ejemplo 29 y 30 se representan en las figuras 1 y 2. Para comparar, las características de comportamiento de la risperidona, un antipsicótico atípico se representan en la figura 3 (respecto a características de comportamiento de otros antipsicóticos atípicos, por ejemplo la clozapina, olanzapina, véase también Roberds y col., *Frontiers in Neuroscience*, 2011, vol. 5, art. 103, 1-4). Los compuestos de la presente invención presentan características similares a las de los antipsicóticos atípicos. Se realiza un análisis independiente de los datos no clasificados para determinar la similitud de los compuestos ilustrativos con las dosis activas de antipsicóticos atípicos conocidos. Para este análisis se emplea la relación de discriminación como medida de la separabilidad entre los dos fármacos, es decir, la "capacidad de distinción" de un fármaco respecto al otro. Una relación igual al 50 % (o 0,5) equivale a una capacidad de distinción cero. Los datos empíricos han demostrado que una relación umbral de la separación fiable se sitúa en el 70 %, es decir, dos fármacos, que tienen una relación de discriminación del 70 % o inferior, se consideran similares, mientras que una relación de discriminación superior al 70 % indica que dos fármacos no son similares. En la siguiente tabla se recogen los análisis de similitud de compuestos seleccionados de la presente invención con varios antipsicóticos atípicos. En la mayoría de los casos, los compuestos de ejemplo tienen similitud con la risperidona, clozapina y olanzapina, con una relación de discriminación de $\leq 0,70$.

Tabla 2: Datos de compuestos de fórmula I que presentan efectos en el SmartCube®

	Clozapina	Olanzapina	Risperidona
Ejemplo 29	0,63	0,58	0,56
Ejemplo 30	0,68	0,67	0,72

Por lo tanto, puede asumirse que los presentes compuestos tienen eficiencias similares a las de los antipsicóticos atípicos conocidos en pacientes humanos.

Figura 1: firma en el SmartCube® del compuesto 29 que muestra un perfil similar al de los antipsicóticos atípicos.

Figura 2: firma en el SmartCube® del compuesto 30 que muestra un perfil similar al de los antipsicóticos atípicos.

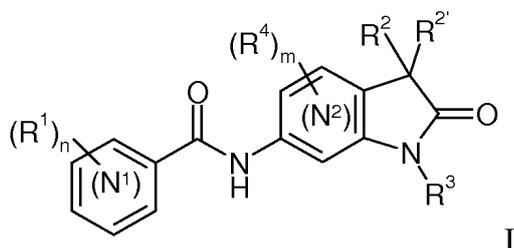
Figura 3: firma en el SmartCube® del antipsicótico atípico risperidona.

Los compuestos de fórmula (I) y (I-1) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula (I) y (I-1) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse junto con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Como tales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden usarse, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales y similares. Los vehículos adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos y similares; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa es posible que no sea necesario el uso de vehículos para el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, pueden usarse para

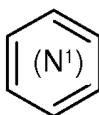
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula

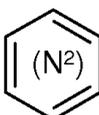


5

en la que:



10 es fenilo o un grupo heteroarilo, seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo o pirazolilo;



15 es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N del grupo piridinilo puede estar en todas las posiciones libres;

15

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₇ o halógeno;

n es 1 o 2; si n es 2, R¹ puede ser el mismo o no;

R²/R^{2'} son independientemente entre sí alquilo C₁₋₇ o forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C₃₋₆;

20

R³ es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, CH₂-cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ en el que un átomo de carbono del anillo se reemplaza por -O-, (CH₂)₃-O-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₇ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, (CH₂)₃-S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)₂-S(O)₂-alquilo C₁₋₇;

R⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇;

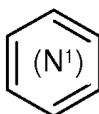
m es 1 o 2; si m es 2, R⁴ puede ser el mismo o no;

25

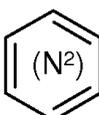
así como con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con una mezcla racémica o con los enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

30



es piridinilo y



35

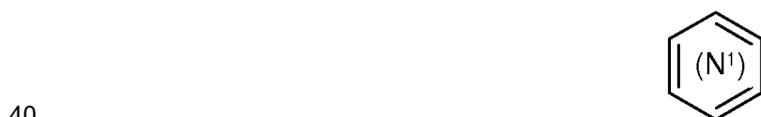
es fenilo.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que los compuestos son N-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metil-iso-nicotinamida (conocido) N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-iso-nicotinamida N-(1'-metil-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)-isonicotinamida N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida 2-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida 4-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida 6-metoxi-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida 3-metoxi-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-

45

2-oxoindolin-6-il)-2-metiliso-nicotinamida N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida 4-cloro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metiliso-nicotinamida N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida 2-cloro-N-(1,3,3,7-tetrametil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida 2-cloro-6-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-nicotinamida 3-cloro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metiliso-nicotinamida 3-fluoro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida 3-cloro-N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroiso-nicotinamida N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-6-metil-nicotinamida 5-fluoro-2-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)iso-nicotinamida N-(5-cloro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida N-(5-cloro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metiliso-nicotinamida N-(1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)iso-nicotinamida N-(1-isopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida N-(1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-nicotinamida N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metiliso-nicotinamida 3-cloro-N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)iso-nicotinamida N-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroiso-nicotinamida N-(1-isopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metilisonicotinamida 4-fluoro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)benzamida 3-cloro-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)picolinamida N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroiso-nicotinamida N-(1-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-2-metilisonicotinamida N-(5,7-difluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-isonicotinamida 3-fluoro-N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)iso-nicotinamida N-(5,7-difluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metil-isonicotinamida N-(5,7-difluoro-1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metil-isonicotinamida 3-cloro-N-(5-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)iso-nicotinamida N-(1-(ciclopropilmetil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)iso-nicotinamida N-(1-(ciclopropilmetil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-5-fluoro-2-metilisonicotinamida N-(1'-ciclopropil-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-6'-il)isonicotinamida 3-cloro-N-(1'-ciclopropil-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-6'-il)isonicotinamida N-(1'-ciclopropil-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-6'-il)-3-fluoroisonicotinamida N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)iso-nicotinamida N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida N-(1'-ciclopropil-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-6'-il)-2-metilisonicotinamida 3-cloro-N-(7-fluoro-1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)iso-nicotinamida 3-cloro-N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)iso-nicotinamida N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)-2-metil-isonicotinamida N-(3,3-dimetil-1-(oxetan-3-il)-2-oxoindolin-6-il)nicotinamida N-(1-(3-ciclopropoxipropil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida N-(1-(3-ciclopropoxipropil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-isonicotinamida 3-fluoro-N-(1-(hidroximetil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-isonicotinamida 3-fluoro-N-(1-(2-hidroxietil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-isonicotinamida 3-fluoro-N-(1-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida N-(1-(3-(ciclopropilsulfonil)propil)-3,3-dimetil-2-oxo-indolin-6-il)isonicotinamida N-(1-(3-(ciclopropilsulfonil)propil)-3,3-dimetil-2-oxo-indolin-6-il)isonicotinamida N-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida 3-cloro-N-(1-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)isonicotinamida N-(3,3-dimetil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)indolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida o N-(3,3-dimetil-1-(2-(metilsulfonil)etil)-2-oxoindolin-6-il)-3-fluoroisonicotinamida.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:



es piridinilo o imidazolilo y



es fenilo.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que los compuestos son

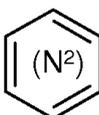
50 2,6-dimetil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)pirimidin-4-carboxamida
1-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)-1H-imidazol-2-carboxamida
2,4-dimetil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)pirimidin-5-carboxamida o
2-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)pirimidin-5-carboxamida.

55

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:



5 es pirimidinilo, isoxazolilo o pirazolilo y

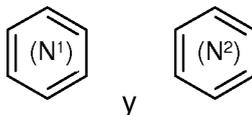


es piridinilo.

10 7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6, en el que los compuestos son

15 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-6-il)-2-metilpirimidina-5-carboxamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-6-il)isoxazol-5-carboxamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-6-il)-2-metoxipirimidin-5-carboxamida
 20 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-6-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida o
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-6-il)-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:



25 son ambos piridinilo.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 u 8, en el que los compuestos son

30 N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)isonicotinamida
 N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)isonicotinamida
 N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)nicotinamida
 2-metil-N-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)isonicotinamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-6-il)isonicotinamida
 35 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-6-il)nicotinamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-6-il)-2-metilisonicotinamida
 N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-6-il)isonicotinamida o
 2-cloro-N-(1-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)isonicotinamida.

40 10. Una combinación de un compuesto de fórmula I o de N-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metilisonicotinamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 junto con un antipsicótico, antidepresivo, ansiolítico o estabilizador del humor conocidos comercializados.

45 11. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el fármaco antipsicótico comercializado es olanzapina (Zyprexa), clozapina (Clozaril), risperidona (Risperdal), aripiprazol (Abilify) o ziprasidona.

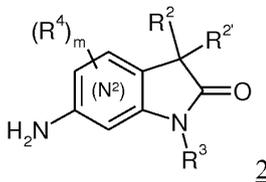
12. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el fármaco antidepresivo comercializado es citalopram (Celexa), escitalopram (Lexapro, Cipralext), paroxetina (Paxil, Seroxat), fluoxetina (Prozac), sertralina (Zoloft, Lustral), duloxetina (Cymbalta), milnacipran (Ixel, Savella), venlafaxina (Effexor) o mirtazapina (Remeron).

50 13. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el fármaco ansiolítico comercializado es alprazolam (Helex, Xanax, Xanor, Onax, Alprox, Restilo, Tafil, Paxal), clordiazepóxido (Librium, Risolid, Elenium), clonazepam (Rivotril, Klonopin, Iktorivil, Paxam), diazepam (Antenex, Apaurin, Apzepam, Apozeepam, Hexalid, Pax, Stesolid, Stedon, Valium, Vival, Valaxona), Estazolam (ProSom), eszopiclona (Lunesta), zaleplon (Sonata, Starnoc), zolpidem (Ambien, Nytamel, Stilnoct, Stilnox, Zoldem, Zolnod), pregabalina (Lyrica) o gabapentina (Fanatrex, Gabarone, Gralise, Neurontina, Nupentina).

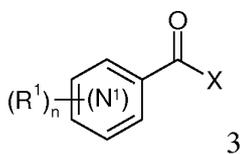
14. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el estabilizador de humor comercializado es carbamazepina (Tegretol), Lamotrigina (Lamictal), litio (Eskalith, Lithane, Lithobid) y ácido valproico (Depakote).

5 15. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende

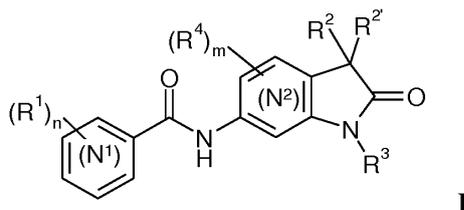
hacer reaccionar un compuesto de fórmula



10 con un compuesto de fórmula



15 en un compuesto de fórmula

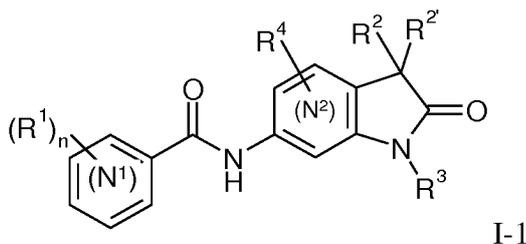


20 en la que X es hidroxilo o cloro y los grupos adicionales tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

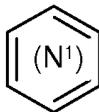
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 para usar como sustancia terapéuticamente activa.

25 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 y un vehículo terapéuticamente activo para el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central que son síntomas positivos (psicosis) y negativos de la esquizofrenia, el abuso de sustancias, la adicción al alcohol y las drogas, los trastornos obsesivo-compulsivos, el deterioro cognitivo, los trastornos bipolares, los trastornos del humor, la depresión mayor, la depresión resistente al tratamiento, los trastornos de ansiedad, la enfermedad de Alzheimer, el autismo, la enfermedad de Parkinson, el dolor crónico, el trastorno límite de personalidad, los trastornos del sueño, el síndrome de fatiga crónica, la rigidez, los efectos antiinflamatorios en la artritis y los problemas de equilibrio.

35 18. El uso de un compuesto de fórmula

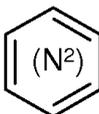


en la que



5

es fenilo o un grupo heteroarilo, seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo o pirazolilo;



10

es fenilo o piridinilo, pero el átomo de N del grupo piridinilo puede estar en todas las posiciones libres

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-7} o halógeno;

n es 1 o 2; si n es 2, R^1 puede ser el mismo o no;

R^2/R^2 son independientemente entre sí alquilo C_{1-7} o forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;

15

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-6} , CH_2 -cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} en el que un átomo de carbono del anillo se ha reemplazado por $-O-$, $(CH_2)_3-O$ -cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-7} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-7} sustituido con halógeno, $(CH_2)_3-S(O)_2$ -cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_2-S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} ;

R^4 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-7} ;

m es 1 o 2; si m es 2, R^4 puede ser igual o no;

20

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, una mezcla racémica o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos,

para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central que son síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, el abuso de sustancias,

25

la adicción al alcohol y las drogas, los trastornos obsesivo-compulsivos, el deterioro cognitivo, los trastornos bipolares, los trastornos del humor, la depresión mayor, la depresión resistente al tratamiento, los trastornos de ansiedad, la enfermedad de Alzheimer, el autismo, la enfermedad de Parkinson, el dolor crónico, el trastorno límite de personalidad, los trastornos del sueño, el síndrome de la fatiga crónica, la rigidez, los efectos antiinflamatorios en la artritis y los problemas de equilibrio.

30

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 y del compuesto N-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metil-isonicotinamida para usar en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central que son síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, el abuso de sustancias, la adicción al alcohol y las drogas, los trastornos obsesivo-compulsivos, el deterioro cognitivo, los trastornos bipolares, los trastornos del humor, la depresión mayor, la depresión resistente al tratamiento, los trastornos de ansiedad, la enfermedad de Alzheimer, el autismo, la enfermedad de Parkinson, el dolor crónico, el trastorno límite de personalidad, los trastornos del sueño, el síndrome de fatiga crónica, la rigidez, los efectos antiinflamatorios en la artritis y los problemas de equilibrio.

35

Figura 1

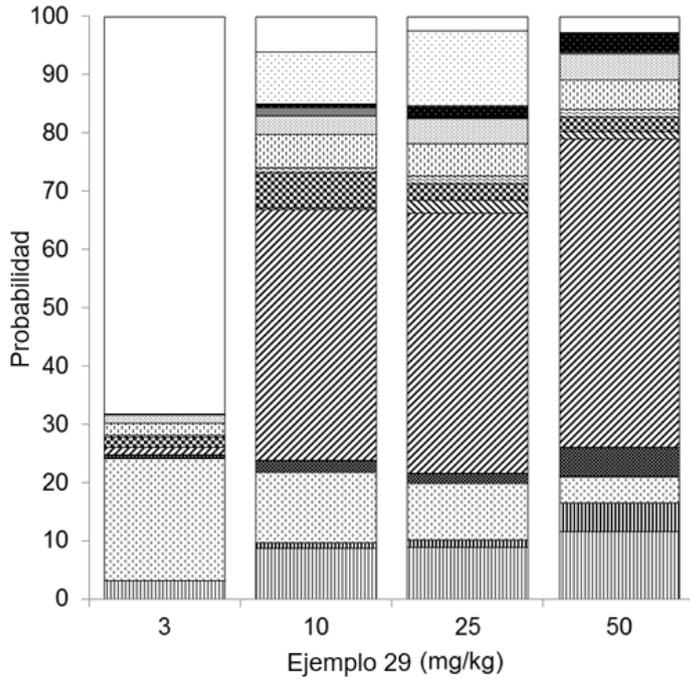
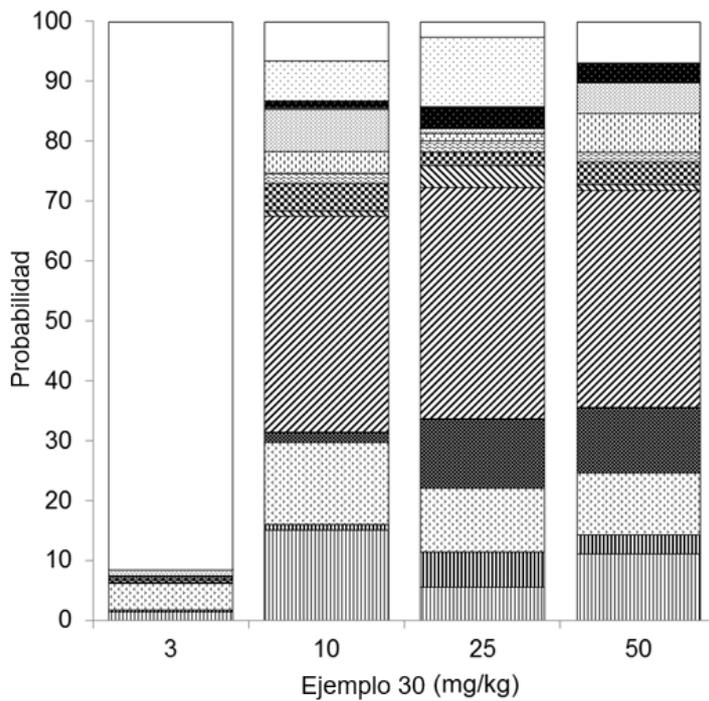


Figura 2



- Vehículo
- ▤ Desconocido
- Efectos secundarios
- Ansiogénico
- Analgésico
- ▤ Potenciador cognitivo
- ▤ Psicoestimulante
- ▤ Estabilizante del humor
- ▤ Antipsicótico (dosis alta)
- ▤ Antipsicótico
- Sedante/ hipnótico
- ▤ Ansiolítico
- ▤ Antidepresivo (dosis alta)
- ▤ Antidepresivo

