

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 653**

51 Int. Cl.:

C07D 209/42 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2013 PCT/JP2013/068780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14010602**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2013 E 13816547 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2873660**

54 Título: **Derivado de indol carboxamida**

30 Prioridad:

10.07.2012 JP 2012154322

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

22.08.2017

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**KANAYAMA, TAKATOSHI;
KUBOTA, HIDEKI;
MATSUMOTO, SHUNICHIRO;
SAITO, TOMOYUKI;
SHIMIZU, TAKAFUMI;
KATO, NAOTO y
MATSUI, SHIGEO**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 630 653 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

DERIVADO DE INDOL CARBOXAMIDA

Ámbito Técnico

5 [0001]

La presente invención se refiere a un derivado de indol carboxamida que es útil como un ingrediente activo para una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo.

Estado de la Técnica

10 [0002]

La incontinencia urinaria es una afección en la cual está implicada y se reconoce de manera objetiva una pérdida involuntaria de orina y esto se convierte en problemas sociales o higiénicos (Documento No Patente 1). Como ejemplos típicos de incontinencia urinaria, se han conocido incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria de esfuerzo, y un tipo mixto de incontinencia urinaria que las involucra.

15 [0003]

El tipo más común de incontinencia urinaria es incontinencia urinaria de esfuerzo y se ha reportado que el 50% de las mujeres que sufren de incontinencia urinaria es incontinencia urinaria de esfuerzo (Documento No Patente 2). La incontinencia urinaria de esfuerzo se refiere a una enfermedad en la cual cuando la presión abdominal aumenta mientras se tose, se estornuda, se ejercita, o similares, se pierde orina involuntariamente a pesar de que no existe ninguna contracción de la vejiga. Las causas de la incontinencia urinaria de esfuerzo se pueden dividir en gran medida en dos tipos. Una es la hipermovilidad del cuello vesical/uretra, en la cual la transmisión de la presión abdominal a la uretra falla debido a ptosis del cuello vesical, basado en la relajación de los músculos del suelo pélvico, y por lo tanto solamente la presión intravesical aumenta durante el aumento de la presión abdominal y se pierde orina. La otra es que la reducción de una función del músculo del esfínter, debido a una deficiencia intrínseca del esfínter, causa la pérdida de orina cuando aumenta la presión abdominal. Hay una alta posibilidad de que la aparición de incontinencia urinaria de esfuerzo implique el debilitamiento de los músculos del suelo pélvico debido al envejecimiento y parto, y deterioro de la función uretral. En particular, el trauma de la pelvis por el embarazo y el parto vaginal es conocido como un factor de riesgo para la aparición de una incontinencia urinaria de esfuerzo persistente, y se ha reportado que la tasa de prevalencia de incontinencia urinaria de esfuerzo durante cinco años después del primer parto es aproximadamente del 30 % (Documento No Patente 3).

[0004]

La incontinencia urinaria de urgencia es una enfermedad en la cual la orina se pierde involuntariamente inmediatamente después de un fuerte deseo repentino e irrefrenable de orinar, el cual es difícil de soportar (necesidad y deseo repentino de orinar). El tipo mixto de incontinencia urinaria es una afección en la cual se desarrolla una combinación de varios tipos de incontinencia urinaria, y la mayoría de ellos implica el desarrollo de incontinencia urinaria de urgencia e incontinencia urinaria de esfuerzo.

[0005]

La incontinencia urinaria tiene un impacto importante en la calidad de vida (CV). Las preocupaciones acerca de sus síntomas restringen la gama de actividades de los pacientes, haciendo que los pacientes sientan soledad y aislamiento social.

[0006]

Como fármaco terapéutico para la incontinencia urinaria de esfuerzo, se han descrito duloxetina, que tiene una acción inhibitoria de recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), y nisoxtetina, que tiene una acción inhibitoria selectiva de recaptación de norepinefrina (IRN) (Documentos No Patente 4 y 5).

45 [0007]

Sin embargo, la duloxetina ha sido descrita que es eficaz contra la incontinencia urinaria de esfuerzo en ensayos clínicos, pero también se ha descrito que tiene efectos secundarios, tales como náuseas, insomnio, mareos, y tendencias suicidas.

[0008]

En el neuroreflejo de los nervios autónomos mediante el estímulo de estiramiento de la vejiga en la fase de almacenamiento de la orina, está presente un receptor adrenérgico α_1 en la uretra y desempeña un papel para mantener la continencia induciendo la contracción uretral. Hasta la fecha, se ha descrito que una pluralidad de fármacos que tienen acciones agonistas sobre el receptor adrenérgico α_1 tienen una fuerte acción de contracción uretral, y en ensayos clínicos, un fármaco que tiene una acción agonista sobre el receptor adrenérgico α_1 es eficaz contra incontinencia urinaria de esfuerzo (Documentos No Patente 1, 4, 6, y 7). Sin embargo, se ha sabido que un agonista de receptor adrenérgico α_1 tiene efectos secundarios cardiovasculares, tales como la presión arterial elevada o similares.

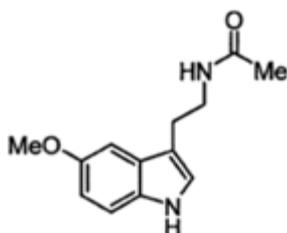
[0009]

Tal y como descrito anteriormente, se considera que, como tratamiento con fármacos para incontinencia urinaria de esfuerzo, es eficaz aumentar la resistencia uretral de modo que se mantiene la continencia cuando la presión intravesical aumenta durante la fase de almacenamiento de orina, y por lo tanto, se han estudiado fármacos basados en algunos mecanismos de acción. Sin embargo, hay un fuerte deseo de desarrollar un agente para tratar incontinencia urinaria de esfuerzo, basado en un nuevo mecanismo de acción con menos efectos secundarios.

[0010]

Mientras tanto, la melatonina, representada por la siguiente fórmula, es una hormona secretada por la glándula pineal, la cual muestra un efecto inhibitorio sobre la función y el crecimiento de las gónadas. La melatonina afecta el ritmo circadiano en los animales, y desempeña un papel para sintonizar la función reproductiva a un ciclo de luz del entorno.

[0011]



Melatonina

[Quím. 1]

20 [0012]

Como los receptores de la melatonina, se han conocido tres subtipos, MT1 (Mel1a), MT2 (Mel1b), y MT3 (Mel1c) (Documentos No Patente 8 y 9). MT1 y MT2 son receptores acoplados a proteínas G (RAPG) que están acoplados a G_i y G_q , pero MT3 es una quinona reductasa (QR2), la cual tiene un sitio de unión de melatonina. La afinidad de melatonina por los receptores MT1 y MT2 es alta, pero la afinidad de melatonina por el receptor MT3 es baja (Documento No Patente 9).

25

[0013]

Por cierto, ha habido una serie de informes acerca de que los agonistas del receptor MT1 y/o MT2 son útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, tales como trastornos del sueño y depresión.

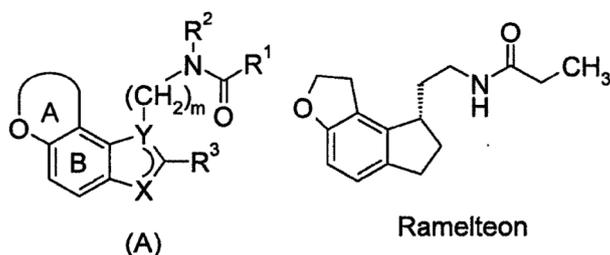
[0014]

30 Como agonistas representativos del receptor MT1 y/o MT2, un compuesto, representado por la siguiente fórmula (A), tiene una actividad agonista del receptor MT1 y MT2 y se puede emplear para la prevención o el tratamiento de trastornos del ritmo de sueño-vigilia, desfase horario, anormalidad de la condición física debido al trabajo en tres turnos o similares, enfermedad de depresión estacional, enfermedades reproductivas y neuroendocrinas, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, diversos trastornos debidos al envejecimiento, trastorno circulatorio cerebral, lesión cerebral, lesión de la médula espinal, estrés, epilepsia, convulsiones, ansiedad, depresión, enfermedad de Parkinson, hipertensión, glaucoma, cáncer, insomnio, diabetes mellitus, y similares. El compuesto ha sido descrito como que es útil para modular la inmunomodulación, la inteligencia, los tranquilizantes, y el control de la ovulación (Documento de Patente 1). En particular, Ramelteon, representado por la siguiente fórmula, ha sido conocido como un agente para tratar insomnio caracterizado por el trastorno hipnagógico (Documentos No Patente 10 y 11).

35

40 [0015]

[Quím. 2]

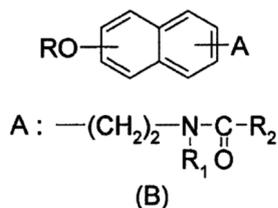


(Consultar esta publicación para los símbolos en la fórmula.)

[0016]

- 5 Por otra parte, se ha descrito que un compuesto representado por la siguiente fórmula (B) tiene una actividad agonista del receptor MT1 y MT2, tiene muchos efectos sobre el sistema nervioso central, tiene particularmente propiedades de calmar, resolver ansiedad, antipsicóticas, y analgésicas, y además es útil en el tratamiento del estrés, disomnia, ansiedad, depresión estacional, insomnio y fatiga debido al desfase horario, esquizofrenia, ataques de pánico, depresión, ajuste del apetito, insomnio, síntomas psicóticos, epilepsia, enfermedad de Parkinson, demencia senil, y
- 10 diversos trastornos causados por el envejecimiento común o patológico, migraña, pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, y circulación sanguínea en el cerebro (Documento de Patente 2).

[Quím. 3]

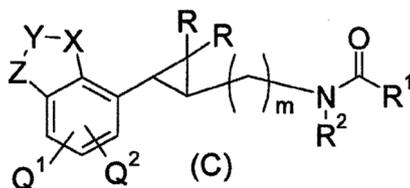


(Consultar esta publicación para los símbolos en la fórmula.)

15 [0017]

Además, se ha descrito que un compuesto representado por la siguiente fórmula (C) tiene una afinidad por un receptor de melatonina y es útil para el tratamiento de trastornos del sueño, depresión periódica, deflexión de un ciclo circadiano, melancolía, estrés, ajuste del apetito, hiperplasia benigna de próstata, y las condiciones relevantes (Documento de Patente 3).

20 [Quím. 4]

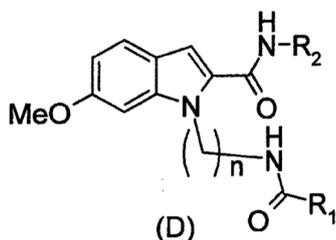


(Consultar esta publicación para los símbolos en la fórmula.)

[0018]

- 25 Además, se ha descrito que un compuesto de la siguiente fórmula (D) tiene una afinidad por los receptores MT1 y MT2, es útil para el tratamiento de estrés, trastornos del sueño, ansiedad, trastorno afectivo estacional o depresión mayor, patología cardiovascular, patología del sistema digestivo, insomnio y fatiga debido al desfase horario, esquizofrenia, ataques de pánico, depresión, trastornos del apetito, obesidad, insomnio, trastornos mentales, epilepsia, diabetes

mellitus, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos causados por el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdida de memoria, y enfermedad de Alzheimer, es útil contra trastornos de la circulación cerebral, tiene características anovulatorias e inmunomoduladoras, y se pueden emplear para el tratamiento de cáncer (Documento de Patente 4).



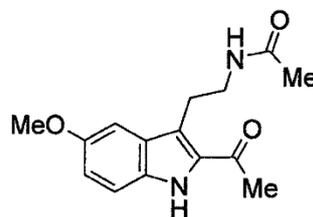
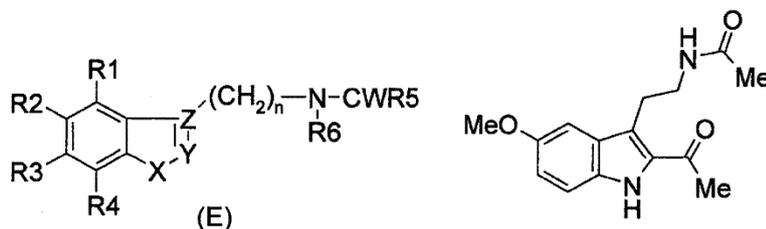
5 [Quím. 5]

(Consultar esta publicación para los símbolos en la fórmula.)

[0019]

Además, se ha descrito que un compuesto representado por la siguiente fórmula (E) se puede emplear para tratamiento de estrés, ansiedad, depresión, insomnio, esquizofrenia, psicosis, y epilepsia, tratamiento de trastornos del sueño asociados con viajes (desfase horario) y enfermedades debidas a degeneración neuronal (modificación) del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o similares, y tratamiento de cáncer, y se puede emplear en fármacos anticonceptivos o analgésicos. Además, se ha descrito que el compuesto del Ejemplo 2 representado por la siguiente fórmula tiene un efecto sobre el sueño excelente superior a la melatonina (Documento de Patente 5).

15 [Quím. 6]

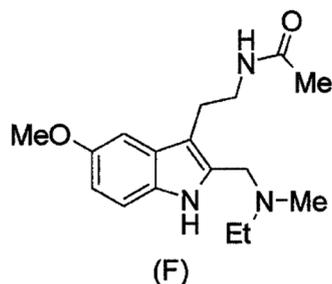


Ejemplo 2

(En la fórmula, R1 a R6 representan un átomo de hidrógeno, CV-R11, o alquilamino inferior o similares; V representa un átomo de oxígeno o similares; R11 representa R1; al menos uno de R2 y R3 representa un grupo metoxi; R4 representa un átomo de hidrógeno; R5 representa un grupo alquilo inferior o similares; X representa N-R7 o similares; R7 representa R1 o similares; Y representa CR8 o similares; Z representa C o similares; W representa un átomo de oxígeno o similares; R8 representa R1; n representa números enteros de 1 a 4.)

[0020]

Por otra parte, se ha descrito que algunos compuestos, incluyendo un compuesto representado por la siguiente fórmula (F), tienen una afinidad por un receptor MT1 y/o MT2 (Documento No Patente 12).



[Quím. 7]

[0021]

5 Sin embargo, no hay ningún informe en ningún documento de que agonistas del receptor MT1 y/o MT2 actúen sobre la uretra y sean útiles para el tratamiento de la incontinencia urinaria y similares.

Técnica relacionada

Documento de Patente

[0022]

- 10 [Documento de Patente 1] Folleto de la Publicación Internacional N° WO 97/032871
 [Documento de Patente 2] Descripción de la Patente Europea No. 447285
 [Documento de Patente 3] Folleto de la Publicación Internacional N° WO 98/025606
 [Documento de Patente 4] Folleto de la Publicación Internacional N° WO 2008/049996
 [Documento de Patente 5] Folleto de la Publicación Internacional N° WO 97/06140

15

Documento No Patente

[0023]

- [Documento No Patente 1] Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 25, 251-263 (2000)
 [Documento No Patente 2] International Urogynecology Journal, 11 (5), 301-319 (2000)
 20 [Documento No Patente 3] Neurourology and Urodynamics, 21(1), 2-29 (2002)
 [Documento No Patente 4] International Urogynecology Journal, 14, 367-372 (2003)
 [Documento No Patente 5] American Journal of Physiology - Renal Physiology, 292(2), 639-646 (2007)
 [Documento No Patente 6] Urology, 62(Sup 4A), 31-38 (2003)
 [Documento No Patente 7] British journal of urology International, 93, 162-170 (2004)
 25 [Documento No Patente 8] Cell and Tissue Research, 309, 151-162 (2002)
 [Documento No Patente 9] Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 91, 6133-6137 (1994)
 [Documento No Patente 10] Neuropharmacology, 48, 301-310 (2005)
 [Documento No Patente 11] Annals of Neurology, 54 (suppl 7), S46 (2003)
 30 [Documento No Patente 12] Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17,4583-4594 (2009)

Descripción de la Invención

Problemas a Ser Resueltos por la Invención

[0024]

- 5 La presente invención proporciona un compuesto que es útil como un ingrediente activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para tratar incontinencia urinaria en base a un novedoso mecanismo de acción.

Medios para Resolver los Problemas

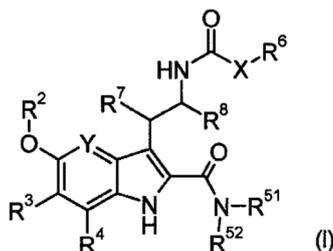
[0025]

- 10 Los presentes inventores encontraron que ramelteon, descrito anteriormente, el cual es un agonista del receptor MT1 y/o MT2 representativo, exhibe una acción contráctil de la uretra a través del receptor MT1 y/o MT2, y el agonista del receptor MT1 y/o MT2 es útil para el tratamiento de incontinencia urinaria. Sin embargo, cada uno de los agonistas del receptor MT1 y/o MT2 conocidos tiene una acción contra enfermedades en el sistema nervioso central, tales como trastornos del sueño, depresión o similares. Aquí, en el caso donde se emplean los agonistas de los receptores MT1 y/o
- 15 MT2 para la prevención o tratamiento de incontinencia urinaria, ya que no es preferible que exhiban una acción sobre las enfermedades en el sistema nervioso central (incluyendo, por ejemplo, una acción sobre el sueño) cuando se administran en una dosis eficaz, es necesario separar la acción sobre incontinencia urinaria y la acción sobre enfermedades en el sistema nervioso central. Por lo tanto, los presentes inventores han llevado a cabo extensos estudios para lograr una creación de un agonista del receptor MT1 y/o MT2 que tiene una baja penetración en el
- 20 sistema nervioso central (penetración en el SNC), y se espera que exprese una acción de manera primaria sobre el sistema periférico; es decir, un compuesto que tenga una acción como un agonista del receptor MT1 y/o MT2 periférico.

Como resultado, los presentes inventores han encontrado que un compuesto de indol carboxamida de la fórmula (I) tiene una baja penetración en el SNC y tiene una actividad agonista del receptor MT1 y/o MT2 periférica y excelente, y es útil como un fármaco para tratar incontinencia urinaria, completando así la presente invención.

- 25 Esto es, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, así como una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[Quím. 8]



- 30 (donde

Y es N o CR¹,

R¹, R³, y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son cada uno alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y -NR⁹R¹⁰, H, o halógeno,

- 35 R² es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y ciano, y

R² puede estar combinado con R¹ para formar -(CH₂)_n-, o R² puede estar combinado con R³ para formar -(CH₂)_n-,

n es 2 o 3,

- 40 R⁵¹ y R⁵² son iguales o diferentes entre sí y son cada uno alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G², cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G¹, o H, y además, R⁵¹ y R⁵² pueden estar combinados con un átomo de nitrógeno al cual

están enlazados para formar amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G¹,

X es un enlace, -NR¹¹-, o -NR¹¹-O-,

R¹¹ es H o alquilo inferior,

5 R⁶ es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G⁴, o cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo G³,

además, cuando -X-R⁶- es -NR¹¹-R⁶, R⁶ y R¹¹ pueden estar combinados con un átomo de nitrógeno al cual están enlazados para formar amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G³,

10 R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes entre sí y son cada uno alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, y -O-halógeno-alquilo inferior, o H,

Grupo G¹ y Grupo G³ incluyen alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, y -NR⁹R¹⁰,

15 Grupo G² y Grupo G⁴ incluyen halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, -O-(cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno), y -NR⁹R¹⁰, y

R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes entre sí y son H o alquilo inferior).

Además, a menos que se especifique lo contrario, cuando se emplean símbolos en una cierta fórmula química en la presente memoria también en otra fórmula química, el mismo símbolo representa el mismo significado.

20 [0026]

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, una composición farmacéutica para prevenir o tratar incontinencia urinaria. Mientras tanto, la composición farmacéutica incluye un agente para prevenir o tratar incontinencia urinaria que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

25 Además, la presente invención se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar incontinencia urinaria; uso del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir o tratar incontinencia urinaria; el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir o tratar incontinencia urinaria; y un método para prevenir o tratar incontinencia urinaria que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Mientras tanto, el término "sujeto" es un ser humano u otro animal en necesidad de prevención o tratamiento del mismo, y de acuerdo con una cierta realización, un ser humano en necesidad de prevención o el tratamiento del mismo.

Efectos de la Invención

[0027]

35 El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo es un compuesto que actúa como un agonista del receptor MT1 y/o MT2 periférico y que no exhibe una acción sobre el sueño durante la administración de una dosis eficaz en la aplicación para el tratamiento de incontinencia urinaria, y por lo tanto, es posible separar la acción sobre incontinencia urinaria y la acción sobre la enfermedad del sistema nervioso central. Por lo tanto, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se puede utilizar como un ingrediente activo para una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades urológicas; en una realización, síntomas del tracto urinario inferior; en otra realización, síntoma del almacenamiento de orina, en otra realización, incontinencia urinaria; en aún otra realización, incontinencia urinaria de esfuerzo; y similares.

Realizaciones para Llevar a Cabo la Invención

45 [0028]

En lo siguiente, la presente invención se describirá en detalle.

[0029]

El "alquilo inferior" se refiere a alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (lo cual en lo sucesivo está simplemente referido como C₁₋₆), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-

butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares; en otra realización, alquilo C₁₋₄; en aún otra realización, metilo; en aún otra realización más, etilo; y en aún otra realización adicional, n-propilo;

[0030]

El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

5 [0031]

El "halógeno-alquilo inferior" es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de halógeno; en otra realización, alquilo inferior sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno; en aún otra realización, alquilo inferior sustituido con 1 a 3 átomos de F; en aún otra realización más, trifluorometilo; y en aún otra realización adicional, difluorometilo;

[0032]

10 El "cicloalquilo" es un grupo anular de hidrocarburo saturado C₃₋₁₀, que puede tener un puente. Es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo o similares; en otra realización, cicloalquilo C₃₋₈; en aún otra realización, cicloalquilo C₃₋₆; y en aún otra realización adicional, ciclopropilo.

[0033]

15 El "amino cíclico" es un grupo que tiene un brazo de enlace sobre un átomo de nitrógeno constituyendo un anillo, entre heterociclos saturados o insaturados de 3 a 10 miembros, que tienen al menos un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo y pueden tener uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, y azufre o nitrógeno que es un átomo constituyente del anillo se puede oxidar para formar un óxido o un dióxido. Ejemplos específicos de los mismos incluyen pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1,1-dioxidotiazolidin-3-ilo, isoxazolidin-2-ilo, isotiazolidin-2-ilo, 1,1-dioxidoisotiazolidin-2-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dióxido tiomorfolin-4-ilo, indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, decahidroquinolin-1-ilo, decahidroisoquinolin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-5-ilo y similares; y en otra realización, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, y morfolin-1-ilo.

20

[0034]

25 En la presente memoria, la expresión "que puede estar sustituido" representa "que no está sustituido" o "que está sustituido con 1 a 5 sustituyentes". Además, si tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

[0035]

A continuación se muestran ciertas realizaciones del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención.

30 (1) El compuesto o una sal del mismo, donde Y es N o CR¹; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, donde Y es CR¹; en otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde Y es N.

(2) El compuesto o una sal del mismo, donde R¹ es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-alquilo inferior, y -O-halógeno-alquilo inferior, H, o halógeno; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, donde R¹ es H o halógeno; en otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R¹ es H o F; y en aún otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, donde R¹ es H.

35

(3) El compuesto o una sal del mismo, donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-alquilo inferior, y -O-halógeno-alquilo inferior, H, o halógeno; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, donde R³ and R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, H, o halógeno; en otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R³ and R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son H o halógeno; y en aún otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, donde R³ and R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son H o F.

40

(4) El compuesto o una sal del mismo, donde R² es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y ciano, R² puede estar combinado con R¹ para formar -(CH₂)_n -, o R² puede estar combinado con R³ para formar -(CH₂)_n -, y n es 2 o 3; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, donde R² es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y ciano, R² puede estar combinado con R¹ para formar -(CH₂)₂ -, o R² puede estar combinado con R³ para formar -(CH₂)₂ -; en otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R² es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno-alquilo inferior o ciano; en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R² es alquilo inferior o halógeno-alquilo inferior; en aún otra realización más, R² es alquilo inferior; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R² es metilo.

45

50

(5) El compuesto o una sal del mismo, donde R⁵¹ y R⁵² son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G²¹, cicloalquilo que puede estar sustituido con

uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G¹¹, o H, donde el Grupo G¹¹ incluye alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, halógeno, -OH, o -O-alquilo inferior, y el Grupo G²¹ incluye halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, y NR⁹R¹⁰, donde R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes entre sí y son H o alquilo inferior; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁵¹ y R⁵² son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, -NH₂, -NH(alquilo inferior), y -N(alquilo inferior)₂; cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, -OH, y -O-alquilo inferior; o H; en otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁵¹ and R⁵² son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior, cicloalquilo, o H; en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁵¹ and R⁵² son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior o H; en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁵¹ es alquilo inferior y R⁵² es H; en aún otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁵¹ es metilo y R⁵² es H.

(6) El compuesto o una sal del mismo, donde X es un enlace, -NR¹¹-, o -NR¹¹-O-, y R¹¹ es H o alquilo inferior; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, donde X es un enlace, -NH-, o -NH-O-; en otra realización más, X es un enlace o -NH-; en otra realización más, X es -NH- o -NH-O-; en otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde X es un enlace; en aún otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, donde X es -NH- o -N(alquilo inferior)-; en aún otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo, donde X es -NH-.

(7) El compuesto o una sal del mismo, donde R⁶ es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G⁴¹, o cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G³¹, donde el Grupo G³¹ incluye alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, halógeno, -OH, y -O-alquilo inferior, y el Grupo G⁴¹ incluye halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, y cicloalquilo; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁶ es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-alquilo inferior, y -OH; o cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -OH, y -O-alquilo inferior; en otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁶ es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y -O-alquilo inferior; o cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, y -O-alquilo inferior; en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁶ es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y -O-alquilo inferior, o cicloalquilo; en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁶ es alquilo inferior o halógeno-alquilo inferior; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁶ es metilo o difluorometilo; en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁶ es alquilo inferior; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁶ es metilo;

(8) El compuesto o una sal del mismo, donde R⁷ and R⁸ son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior o H; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁷ and R⁸ son iguales o diferentes entre sí y son metilo o H; y en otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, donde R⁷ y R⁸ son todos H.

(9) El compuesto que es una combinación de dos o más de los grupos en (1) a (8) anteriores.

[0036]

La presente invención incluye el compuesto o una sal del mismo como descrito en (9), que es una combinación de dos o más de las realizaciones descritas en (1) a (8) anteriores, y ejemplos específicos de los mismos incluyen las siguientes realizaciones.

[0037]

(10) El compuesto o una sal del mismo, donde

Y es N o CR¹,

R¹ es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-alquilo inferior, y -O-halógeno-alquilo inferior, H, o halógeno,

R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-alquilo inferior, y -O-halógeno-alquilo inferior, H, o halógeno,

R² es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y ciano, y R² puede estar combinado con R¹ para formar -(CH₂)_n -, o R² puede estar combinado con R³ para formar -(CH₂)_n -, y n es 2 o 3,

R⁵¹ y R⁵² son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G²¹, cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G¹¹, o H, donde el Grupo G¹¹ incluye alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, halógeno, -OH, y -O-alquilo inferior, y el Grupo G²¹ incluye halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, y NR⁹R¹⁰,

- R^9 y R^{10} son iguales o diferentes entre sí y son H o alquilo inferior,
- X es un enlace, $-NR^{11}$ - o $-NR^{11}-O$ -, y R^{11} es H o alquilo inferior,
- R^6 es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G^{41} , o cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G^{31} , donde el Grupo G^{31} incluye alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, halógeno, $-OH$, y $-O$ -alquilo inferior, y el Grupo G^{41} incluye halógeno, $-OH$, $-O$ -alquilo inferior, $-O$ -halógeno- alquilo inferior y cicloalquilo, y
- R^7 y R^8 son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior o H.
- (11) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en (10), donde
- R^1 es H o halógeno,
- R^3 y R^4 son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, H, o halógeno,
- R^{51} y R^{52} son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-O$ -alquilo inferior, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo inferior), y $-N$ (alquilo inferior) $_2$; cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, $-OH$, y $-O$ -alquilo inferior; o H,
- X es un enlace, $-NH$ -, o $-NH-O$ -, y
- R^6 es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-O$ -alquilo inferior, y $-OH$; o cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, $-OH$, y $-O$ -alquilo inferior.
- (12) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en (11), donde
- R^2 es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y ciano, y además, R^2 puede estar combinado con R^1 para formar $-(CH_2)_2-$, o R^2 puede estar combinado con R^3 para formar $-(CH_2)_2-$,
- R^3 y R^4 son iguales o diferentes entre sí y son H o halógeno,
- R^{51} y R^{52} son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior, cicloalquilo, o H,
- X es un enlace, $-NH$ -, o $-NH-O$ -, y
- cuando X es un enlace, R^6 es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y $-O$ -alquilo inferior, o cicloalquilo, o
- cuando X es $-NH$ - o $-NH-O$ -, R^6 es alquilo inferior, y
- R^7 y R^8 son todos H.
- (13) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en (12), donde
- R^2 es alquilo inferior,
- R^{51} y R^{52} son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior o H, y
- cuando X es un enlace, R^6 es alquilo inferior o halógeno-alquilo inferior, o
- cuando X es $-NH$ - o $-NH-O$ -, R^6 es alquilo inferior.
- (14) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en (13), donde
- R^1 es H o F,
- R^2 es metilo,
- R^3 y R^4 son iguales o diferentes entre sí y son H o F,
- X es un enlace o $-NH$ -, y
- cuando X es un enlace, R^6 es metilo o difluorometilo, o
- cuando X es $-NH$ -, R^6 es metilo.

[0038]

- (15) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en uno cualquiera de (10) a (14), donde Y es CR¹, R¹ es H, y X es un enlace.
[0039]
- 5 (16) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en uno cualquiera de (10) a (14), donde Y es CR¹, R¹ es H, y X es -NH-.
[0040]
- (17) El compuesto o una sal del mismo en uno cualquiera de (10) a (14) anteriores, donde Y es N y X es un enlace.
[0041]
- 10 (18) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en uno cualquiera de (10) a (14), donde Y es N y X es -NH-.
[0042]
- (19) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en (10), donde
R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son H o halógeno,
R² es alquilo inferior o halógeno-alquilo inferior,
- 15 R⁵¹ y R⁵² son iguales o diferentes entre sí y son alquilo inferior, cicloalquilo, o H, R⁶ es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y -O-alquilo inferior, o cicloalquilo, y
R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes entre sí y son metilo o H.
[0043]
- 20 (20) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en (10), donde
R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son H o halógeno,
R² es metilo,
R⁵¹ y R⁵² son iguales o diferentes entre sí y son metilo o H, R⁶ es alquilo inferior o halógeno-alquilo inferior, y
R⁷ y R⁸ son H.
- 25 [0044]
- (21) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en (19) o (20), donde Y es CR¹, R¹ es H, y X es un enlace.
[0045]
- 30 (22) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en (19) o (20), donde Y es CR¹, R¹ es H, y X es -NH-.
[0046]
- (23) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en (19) o (20), donde Y es N y X es un enlace.
[0047]
- (24) El compuesto o una sal del mismo como descrito anteriormente en (19) o (20), donde Y es N y X es -NH-.
35 [0048]
- Ejemplos de los compuestos específicos incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos:
- 3-(2-acetamidoetil)-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida,
3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida,
3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-6-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida,
40 3-(2-acetamidoetil)-6-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida, y

5-metoxi-N-metil-3-{2-[(metilcarbamoil)amino]etil}-1H-indol-2-carboxamida.

[0049]

5 El compuesto de la fórmula (I) puede existir en la forma de tautómeros o isómeros geométricos, dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria, el compuesto de la fórmula (I) se describirá en una sola forma de isómero, pero la presente invención incluye otros isómeros, y también incluye formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de la fórmula (I) en algunos casos puede tener átomos de carbono asimétricos o quiralidad axial, y en consecuencia, puede existir en la forma de isómeros ópticos. La presente invención incluye tanto una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de la fórmula (I) como una mezcla de los mismos.

10 [0050]

Además, la presente invención también incluye un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similares mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas. Ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y Pharmaceutical Research and Development, Drug Design, Hirokawa Publishing Company (1990), Vol. 7, 163-198.

[0051]

20 Por otra parte, la sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I) y puede formar una sal de adición ácida o una sal con una base, dependiendo del tipo de sustituyentes. Ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de adición ácida con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similares o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similares, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos tales como acetil leucina y similares, sales de amonio, y similares.

[0052]

30 Las sales del compuesto de la fórmula (I) también se pueden preparar llevando a cabo una reacción de formación de sal convencional.

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas comunes tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada, y similares.

35 Se pueden preparar diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida apropiado o se pueden separar empleando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos se pueden obtener por medio de un método general para diseñar una resolución óptica del racemato (por ejemplo, cristalización fraccionada para inducir sales de diastereómeros con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía empleando una columna quiral o similares, y otros), y además, los isómeros también se pueden preparar a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

40 [0053]

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos y sustancias cristalinas polimorfas del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

[0054]

45 En una realización, incontinencia urinaria es incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria de urgencia, o un tipo mixto de incontinencia urinaria; en otra realización, incontinencia urinaria de esfuerzo o un tipo mixto de incontinencia urinaria; en otra realización más, incontinencia urinaria de esfuerzo; y en otra realización más, un tipo mixto de incontinencia urinaria.

[0055]

50 En la presente solicitud, incontinencia urinaria de esfuerzo es una enfermedad en la cual cuando la presión abdominal aumenta mientras se tose, se estornuda, se ejercita, o similares, se pierde orina involuntariamente a pesar de que no existe una contracción de la vejiga. La incontinencia urinaria de urgencia es una enfermedad en la cual la orina se escapa involuntariamente inmediatamente después de un fuerte deseo repentino e irrefrenable de orinar, el cual es

5 difícil de soportar (necesidad y deseo repentino de orinar). El tipo mixto de incontinencia urinaria se refiere a una enfermedad en la cual se desarrolla una combinación de incontinencia urinaria de esfuerzo y al menos una incontinencia urinaria seleccionada del grupo que consiste en incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria funcional, incontinencia urinaria refleja, incontinencia urinaria de desbordamiento, e incontinencia urinaria genuina. En una realización, el tipo mixto de incontinencia urinaria es una enfermedad en la cual se desarrolla una combinación de incontinencia urinaria de urgencia e incontinencia urinaria de esfuerzo.

[0056]

10 Se ha reportado que la "penetración en el SNC" se puede expresar mediante un índice que indica un ratio entre la concentración del compuesto de ensayo en el líquido cefalorraquídeo (el cual de aquí en adelante se puede designar en algunos casos como LCR) (la cual de aquí en adelante se puede designar en algunos casos como C_{LCR}) y la concentración libre del compuesto de ensayo en el plasma (la cual de aquí en adelante se puede designar en algunos casos como $C_{plasma,l}$), el cual es un ratio de concentración libre en el LCR-plasma (lo cual significa un valor representado por $C_{LCR}/C_{plasma,l}$, y de aquí en adelante se puede designar en algunos casos como $K_{p,ll,LCR}$), o un ratio entre la concentración total del compuesto de ensayo en el cerebro (la cual de aquí en adelante se puede designar en algunos casos como $C_{cerebro}$) y la concentración total del compuesto de ensayo en el plasma (la cual de aquí en adelante en algunos casos se puede designar como $C_{plasma,t}$) el cual es el ratio de la concentración en el cerebro-plasma (lo cual significa un valor representado por $C_{cerebro}/C_{plasma,t}$, y de aquí en adelante se puede designar en algunos casos como $K_{p,cerebro}$) (Xenobiotica, 42, 11-27 (2012) y J. Pharmacol. Exp. Ther., 325, 349-356 (2008)). Por ejemplo, se ha descrito que empleando, por ejemplo, una muestra recogida después de 15 minutos desde la administración intravenosa del compuesto de ensayo, se calcula el ratio entre la concentración libre en el LCR-plasma (que puede estar descrita de aquí en adelante en algunos casos como $K_{p,ll,LCR,iv15min}$) de las concentraciones de fármaco en el LCR y el plasma, a partir del cual se evalúa la penetración en el SNC. Además, se ha descrito que con múltiples fármacos de los que se sabe tienen una baja penetración en el SNC, es decir, Verapamilo, Quinidina, e Imatinib, el valor $K_{p,ll,LCR}$, era un valor de 0,11 o menos.

25 En la presente invención, "periférico" significa que la penetración en el SNC es baja, en una realización, el valor de $K_{p,ll,LCR,iv15min}$ es 0,20 o menos; en otra realización, el valor de $K_{p,ll,LCR,iv15min}$ es 0,11 o menos; en otra realización más, el valor de $K_{p,ll,LCR,iv15min}$ es 0,10 o menos; en aún otra realización más, el valor de $K_{p,cerebro}$ es 0,20 o menos, en aún otra realización más, el valor de $K_{p,cerebro}$ es 0,15 o menos; y en aún otra realización más, $K_{p,cerebro}$ es 0,10 o menos.

[0057]

30 "Receptor MT1 y/o MT2" incluye, como una realización, el receptor MT1 y el receptor MT2, y como otra realización el receptor MT1.

El "compuesto que tiene una acción como agonista de receptor MT1 y/o MT2 periférico" significa un compuesto que tiene una acción agonista sobre el receptor MT1 humano y/o receptor MT2 humano, como se describe más adelante, así como baja penetración en el SNC; y en una realización, un compuesto que tiene una EC_{50} descrita en el Ejemplo Experimental 1 como se describe más adelante es 100 nM o menos, así como un valor de $K_{p,ll,LCR}$ de 0,2 o menos; en otra realización, un compuesto que tiene una EC_{50} de 60 nM o menos, así como un valor de $K_{p,ll,LCR}$ de 0,2 o menos; y en otra realización más, un compuesto que tiene una EC_{50} de 60 nM o menos, así como un valor de $K_{p,ll,LCR}$ de 0,11 o menos;

[0058]

40 (Métodos de preparación)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se puede preparar empleando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes y aplicando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, la sustitución del grupo funcional con un grupo protector adecuado (un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional) en la etapa desde el material de partida a un intermedio en algunos casos puede ser eficaz dependiendo del tipo de grupos funcionales en la tecnología de producción. Tal grupo protector puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de éstos se puede seleccionar y emplear según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de método, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

50 Además, el profármaco del compuesto de la fórmula (I) se puede preparar introduciendo un grupo específico en la etapa desde un material de partida a un intermedio, o además llevando a cabo la reacción usando el compuesto obtenido de la fórmula (I), como en el caso del grupo protector anteriormente mencionado. La reacción se puede llevar a cabo empleando métodos conocidos para aquellos expertos en la materia, tales como esterificación, amidación y deshidratación comunes.

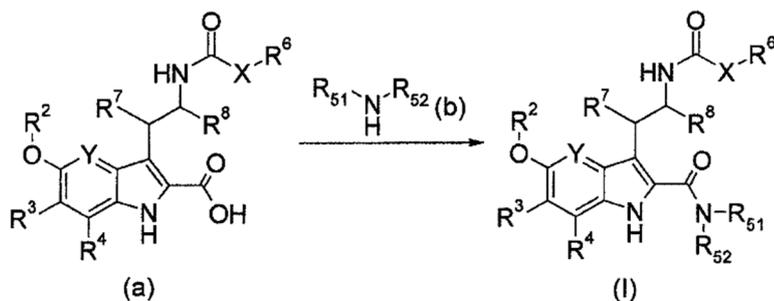
55 En lo que sigue, se describirán los métodos de preparación representativos para el compuesto de la fórmula (I). Cada uno de los procedimientos de producción también se puede llevar a cabo con relación a las Referencias adjuntas a la

presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no están limitados a los ejemplos como mostrados a continuación.

[0059]

(Procedimiento de Producción 1)

5 [Quím. 9]



El presente procedimiento de producción es un método para preparar el compuesto de la fórmula (I) que es el compuesto de la presente invención, sometiendo un compuesto (a) a amidación.

10 En esta reacción, se usan el compuesto (a) y un compuesto (b) en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y la mezcla se agita en un disolvente que es inerte a la reacción, desde refrigeración hasta calentamiento, y preferiblemente desde -20 °C a 60 °C, habitualmente durante 0,1 horas hasta 5 días, en la presencia de un agente de condensación. Ejemplos del disolvente empleado aquí no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, N,N-dimetil formamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, agua, o una mezcla de los mismos. Ejemplos del agente de condensación incluyen, pero no están limitados a, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, dicitlohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, difenilfosforilazida, y oxiclورو de fósforo. En algunos casos es preferible para el progreso de la reacción emplear un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol). Además, en algunos casos es preferible para el buen progreso de la reacción emplear bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares, o bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares.

25 Además, también es posible emplear un método en el cual el compuesto (a) es convertido en un derivado reactivo del mismo, el cual entonces se hace reaccionar con un compuesto (b). Ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros de ácido que se pueden obtener mediante la reacción con un agente de halogenación, tal como oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, y similares, anhídridos ácidos mixtos que se pueden obtener mediante la reacción con cloroforniato de isobutilo o similares, y ésteres activos que se pueden obtener mediante condensación con 1-hidroxibenzotriazol o similares. La reacción de los derivados reactivos con el compuesto (b) se puede llevar a cabo desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente de -20 °C a 60 °C, en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, y éteres.

30 [Referencias]

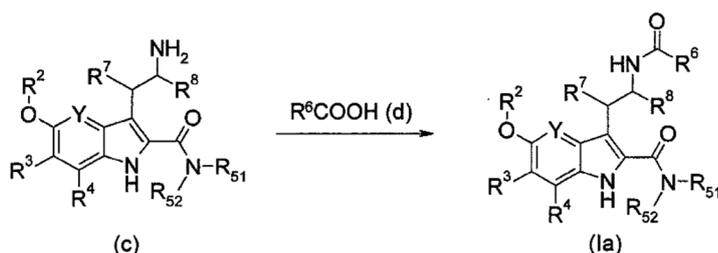
"Organic Functional Group Preparations" escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991,

"Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 16 (2005) (Maruzen).

[0060]

35 (Procedimiento de Producción 2-1)

[Quím. 10]

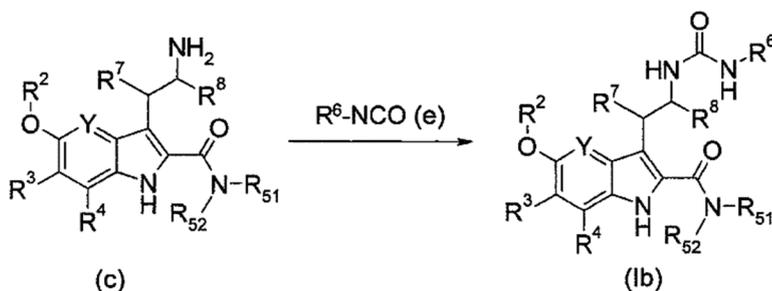


5 El presente procedimiento de producción es un método en el cual se utilizan un compuesto (c) y un compuesto (d) y se someten a amidación para preparar el compuesto (la), el cual es el compuesto de la fórmula (I), donde X es un enlace, como un compuesto de la presente invención. La condición de reacción es la misma que en el Procedimiento de Producción 1.

[0061]

(Procedimiento de Producción 2-2)

[Quím. 11]



10 El presente procedimiento de producción es un método en el cual se utilizan un compuesto (c) y un compuesto (e) y se someten a la formación de una urea para preparar un compuesto (lb), el cual es el compuesto de la fórmula (I), donde X es -NH-

15 En esta reacción, se usa el compuesto (c) y el compuesto (e) en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y la mezcla se agita en un disolvente que es inerte a la reacción o sin disolvente, bajo una condición de temperatura desde refrigeración hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente desde 0 °C a temperatura ambiente, habitualmente durante 0,1 horas hasta 5 días. Ejemplos del disolvente empleado aquí no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres, tales como dietiléter, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, N,N-dimetil formamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos.

20 El isocianato (e) se puede preparar mediante una transposición de Curtius del compuesto azida ácida correspondiente, una transposición de Hoffmann de un compuesto amida primaria, o similares. La azida ácida se puede preparar reaccionando un ácido carboxílico con una sal azídica, tal como azida de sodio y similares, en presencia de un agente activante o reaccionando un ácido carboxílico con difenil fosforil azida.

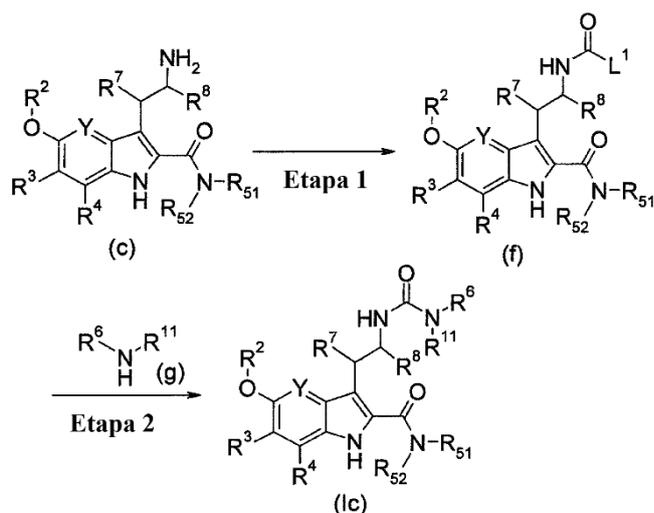
25 [Referencias]

[0069] " Organic Functional Group Preparations" escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2^a edición, Vol. 2, Academic Press Inc., 1991

[0062]

(Procedimiento de Producción 2-3)

30 [Quím. 12]



(donde L¹ representa un grupo saliente.)

El presente procedimiento de producción es un método en el un compuesto (c) se convierte a un derivado reactivo (f) del mismo, el cual entonces se reacciona con un compuesto (g), para preparar un compuesto (lc), el cual es el compuesto de la fórmula (I), donde X es -NR¹¹-.

Aquí, ejemplos del grupo saliente L¹ incluyen Cl, imidazolilo, fenoxi, grupos 4-nitrofenoxi y similares.

La etapa 1 del presente procedimiento de producción se lleva a cabo reaccionando el compuesto (c) con un reactivo de carbonilación en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso, bajo enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente de -20 °C hasta 80 °C, habitualmente durante aproximadamente 0,1 horas hasta 1 día, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. En la etapa 2, sin aislar el compuesto (f) que es el producto de la etapa 1, se añade a la mezcla de reacción un compuesto (g) en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso, y la mezcla se reacciona bajo enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente de -20 °C hasta 80 °C, habitualmente durante aproximadamente 0,1 horas a 1 día. Ejemplos del disolvente como empleado aquí no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, N,N-dimetil formamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Ejemplos del reactivo de carbonilación incluyen difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol, cloroformiato de 4-nitrofenilo, cloroformiato de fenilo y similares. Cuando el derivado reactivo (f) que es un intermedio es estable, este se puede primero aislar y después se puede llevar a cabo la siguiente reacción.

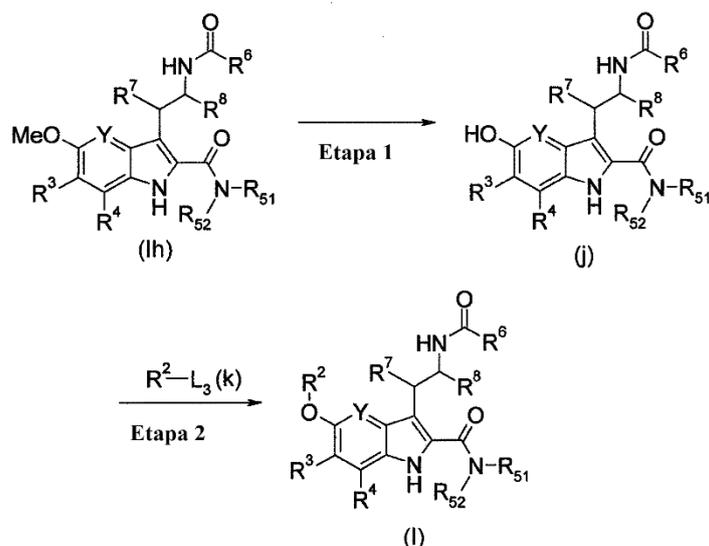
[Referencias]

"Organic Functional Group Preparations" escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2^a edición, Vol. 2, Academic Press Inc., 1991

[0063]

(Procedimiento de Producción 3)

[Quím. 13]



(donde L^3 representa un grupo saliente.)

El presente procedimiento de producción es un método en el cual el compuesto de la fórmula (lh), el cual es el compuesto de la fórmula (l), en el cual R^2 es metilo, se somete a una reacción de desmetilación, para preparar el compuesto de la fórmula (l).

La etapa 1 del presente procedimiento de producción es una etapa de una reacción para la desmetilación de un grupo metoxi. La reacción de desmetilación se puede llevar a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Greene and Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006.

La etapa 2 es una reacción para alquilar fenol. El compuesto de fórmula (l) se puede obtener reaccionando un compuesto (j) obtenido en la etapa 1 con un compuesto (k). Aquí, ejemplos del grupo saliente L^3 incluyen halógeno, metano-sulfoniloxi, p-toluen-sulfoniloxi y similares.

En esta reacción, se usa el compuesto (j) y el compuesto (k) en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y la mezcla se agita en un disolvente que es inerte a la reacción, bajo refrigeración hasta calentamiento y reflujo, y preferiblemente desde 0°C a 80°C, habitualmente durante 0,1 horas hasta 5 días, en la presencia de una base. Ejemplos del disolvente empleado aquí no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, N,N-dimetil formamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, n-butil-litio y similares, y bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio y similares. Puede ser ventajoso llevar a cabo una reacción en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de tetra-n-butilamonio y similares, en algunos casos.

[Referencias]

"Organic Functional Group Preparations" escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

"Courses in Experimental Chemistry" (5ª edición) editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen).

[0064]

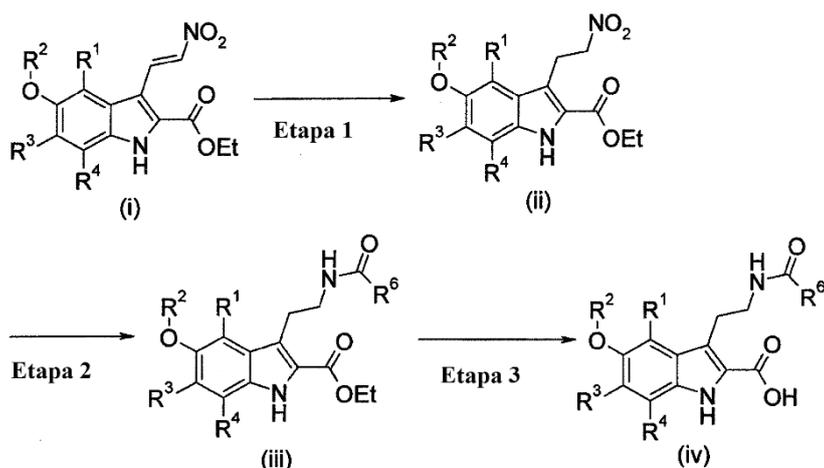
(Preparación del Compuesto de Partida)

En los métodos de preparación anteriores, el compuesto de partida se puede preparar empleando, por ejemplo, cualquiera de los métodos siguientes, los métodos descritos en los Ejemplos de Preparación como descritos más adelante, métodos conocidos, o métodos modificados de los mismos.

[0065]

(Síntesis del Material de Partida 1)

[Quím. 14]



El presente procedimiento de producción es un método para preparar el compuesto de la fórmula (iv), el cual es el compuesto de partida del Procedimiento de Producción 1, donde Y es CR¹, X es un enlace, y R⁷ y R⁸ son H en el compuesto (a).

5 [0066]

(Etapa 1)

La presente etapa es una etapa de preparación en la cual un compuesto (i) se somete a una reacción de reducción para obtener un compuesto (ii).

10 En esta reacción, el compuesto (i) se trata con un agente reductor en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso, en un disolvente que es inerte a la reacción, bajo enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente de -20 °C a 80 °C, habitualmente durante 0,1 horas hasta 3 días. Ejemplos del disolvente empleado aquí no están particularmente limitados, pero incluyen éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, N,N-dimetil formamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, y una mezcla de los mismos. Como el agente reductor, se pueden emplear de manera adecuada agentes reductores de hidruro, tales como borohidruro sódico y similares, agentes reductores metálicos, tales como sodio, zinc, hierro y similares, agentes reductores, y agentes descritos en los siguientes documentos.

[Referencias]

"Reductions in Organic Chemistry, 2^a ed. (ACS Monograph: 188)" escrito por M. Hudlicky, ACS, 1996

20 "Comprehensive Organic Transformations" escrito por R. C. Larock, 2^a edición, VCH Publishers, Inc., 1999

"Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)" escrito por T. J. Donohoe, Oxford Science Publications, 2000

"Courses in Experimental Chemistry" (5^a edición) editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen).

[0067]

25 (Etapa 2)

La presente etapa es una etapa en la cual un compuesto (ii) se somete a una reacción de reducción de un grupo nitro y además se somete a una reacción de amidación para obtener un compuesto (iii).

30 En esta reacción de reducción, el compuesto (ii) se agita en un disolvente que es inerte a la reacción, por lo general durante 1 hora hasta 5 días, en la presencia de un catalizador metálico, bajo atmósfera de hidrógeno. Esta reacción se lleva a cabo habitualmente bajo enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente a temperatura ambiente. Ejemplos del disolvente empleado aquí no están particularmente limitados, pero incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y similares, éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, agua, acetato de etilo, N,N-dimetil formamida, dimetilsulfóxido, y una mezcla de los mismos. Como el catalizador metálico, se pueden emplear de manera adecuada catalizadores de paladio, tales como paladio sobre carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio y similares, catalizadores de platino, tales como una placa de platino, óxido de platino y similares, catalizadores de níquel, tales como níquel reducido, níquel Raney y similares, catalizadores de rodio, tales como como tris(trifenilfosfina) clororodio y similares, y catalizadores de hierro, tales como hierro reducido y similares, y así

sucesivamente. Esta reacción también se puede llevar a cabo empleando ácido fórmico o formiato de amonio en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso, con relación al compuesto (ii), tal como una fuente de hidrógeno, en lugar de un gas de hidrógeno.

5 La condición de reacción para la reacción de amidación subsiguiente es la misma que para el Procedimiento de Producción 1 anterior.

Además, el compuesto (iii) se puede obtener añadiendo un agente de amidación al sistema de reacción de la reacción de reducción del compuesto (ii), sin aislar un intermedio.

[Referencias]

"Reductions in Organic Chemistry, 2ª ed. (ACS Monograph: 188)" escrito por M. Hudlicky, ACS, 1996

10 "Courses in Experimental Chemistry" (5ª edición) editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 19 (2005) (Maruzen).

[0068]

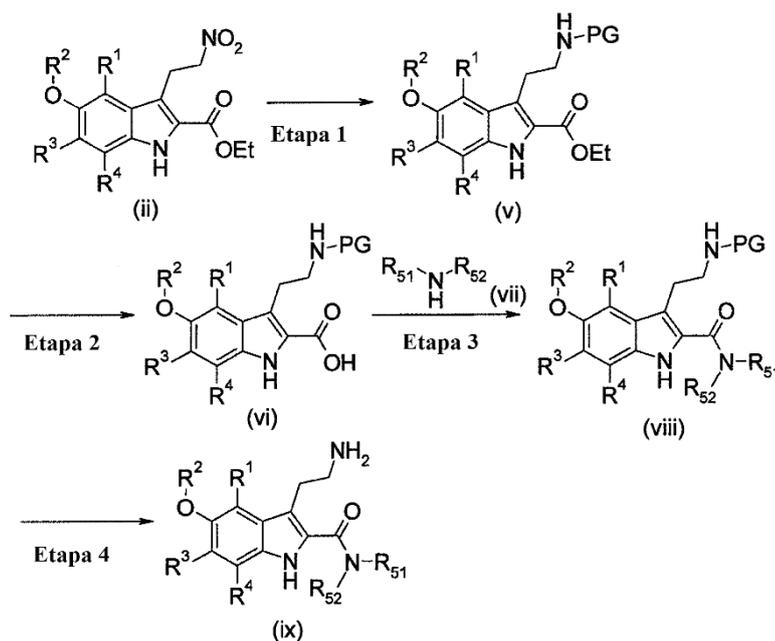
(Etapa 3)

15 La presente etapa es una etapa de preparación en la cual el compuesto (iii) se somete a una reacción de hidrólisis para obtener un compuesto (iv). Aquí, la reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Greene and Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, como descrito anteriormente.

[0069]

(Síntesis del Material de Partida 2)

[Quím. 15]



20

(donde PG representa un grupo protector).

El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto (ix), el cual es el compuesto de partida del Procedimiento de Producción 2, donde Y es CR¹, y R⁷ y R⁸ son H en el compuesto (c). El grupo protector PG incluye t-butoxicarbonilo o similares.

25 [0070]

(Etapa 1)

La presente etapa es una etapa de preparación en la cual un grupo nitro del compuesto (ii) se somete a una reacción de reducción, y la amina resultante se protege con un grupo protector para obtener un compuesto (v). La reacción de reducción del grupo nitro es la misma que en la etapa 2 de la Síntesis del Material de Partida 1. Además, la protección

de la amina se puede llevar a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Greene and Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, como descrito anteriormente.

[0071]

(Etapa 2)

- 5 La presente etapa es una etapa de preparación en la cual el compuesto (v) se somete a una reacción de hidrólisis para obtener un compuesto (vi). Aquí, la reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Greene and Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, como descrito anteriormente.

[0072]

- 10 (Etapa 3)

La presente etapa es una etapa de preparación en la cual el compuesto (vi) y el compuesto (vii) se someten a una reacción de amidación para obtener un compuesto (viii). La condición de reacción es la misma que la del Procedimiento de Producción 1.

[0073]

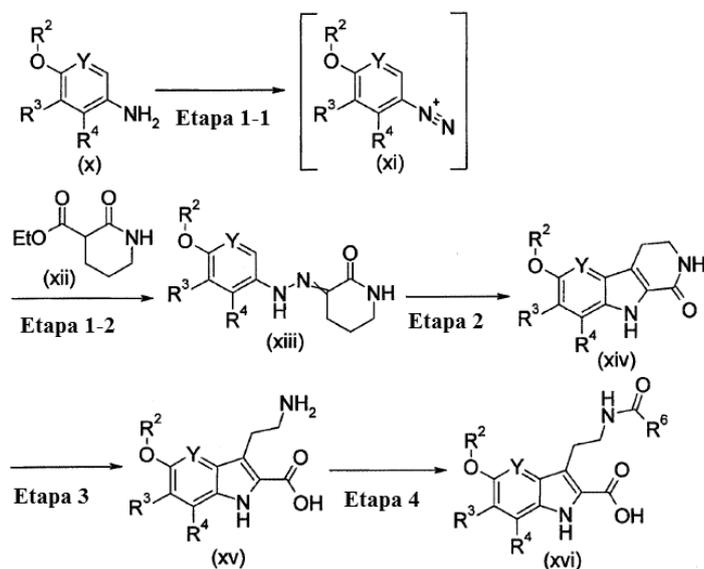
- 15 (Etapa 4)

La presente etapa es una etapa para preparar un compuesto (ix) donde el grupo protector del compuesto (viii) se somete a una reacción de desprotección. La reacción de desprotección se puede llevar a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Greene and Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, como descrito anteriormente.

- 20 [0074]

(Síntesis del Material de Partida 3)

[Quím. 16]



- 25 (donde un compuesto de la fórmula (xiii) en el cual los dobles enlaces están cruzados representa una mezcla de isómeros E y Z, o cualquiera del isómero E o el isómero Z).

El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto (xvi), el cual es el compuesto de partida del Procedimiento de Producción 1, donde X es un enlace, y R⁷ y R⁸ son H en el compuesto (a).

(Etapa 1)

- 30 La presente etapa es una etapa de preparación para obtener un compuesto (xiii) a partir de un compuesto (x) y un compuesto (xii).

La presente etapa se lleva a cabo empleando un nitrito bajo enfriamiento, en un disolvente que es inerte a la reacción, en la presencia de un ácido, y el compuesto (x) se convierte en el compuesto (xi), el cual es un intermedio. Entonces, el compuesto (xi) y el compuesto (xii) así obtenidos se pueden reaccionar bajo enfriamiento hasta calentamiento, en presencia de un ácido o una base, obteniendo de este modo el compuesto (xiii).

5 [Referencias]

"Courses in Experimental Chemistry" (5ª edición) editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen).

[0076]

(Etapa 2)

10 La presente etapa es una etapa para obtener un compuesto (xiv) a partir del compuesto (xiii). En la presente etapa, el compuesto (xiii) se calienta en un disolvente que es inerte a la reacción en presencia de un ácido, y por lo tanto es convertido en el compuesto (xiv).

[Referencias]

"Courses in Experimental Chemistry" (5ª edición) editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen).

[0077]

15 (Etapa 3)

La presente etapa es una etapa de preparación en la cual un compuesto (xiv) se somete a una reacción de hidrólisis para obtener un compuesto (xv). La presente etapa se puede llevar a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis" escrito por Greene and Wuts, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, como descrito anteriormente.

20 [0078]

(Etapa 4)

La presente etapa es una etapa de preparación en la cual el compuesto (xv) se somete a una reacción de amidación para obtener un compuesto (xvi). La presente etapa puede ser llevada a cabo reaccionando anhídrido carboxílico con respecto al compuesto de reacción (xv) en un disolvente que es inerte a la reacción en la presencia de una base.

25 [0079]

La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) se confirmó mediante los ensayos abajo mostrados.

[0080]

Ejemplo Experimental 1 Ensayo para Evaluar la Activación del Receptor Humano MT1 y Humano MT2 por el Compuesto Ensayado Empleando Células que Expresan el Receptor Humano MT1 y Humano MT2

30 Método Experimental

(1) Aislamiento del Receptor MT1 y MT2 Humanos y Construcción del Vector de Expresión

Se introdujeron un gen del receptor MT1 humano (Nº de acceso GenBank: NM_005958.3) y un gen del receptor MT2 humano (Nº de acceso GenBank: NM_005959.3) cada uno en un vector de expresión pCDNA3.1/Zeo (Invitrogen, Inc.).

(2) Construcción de Células que Expresan de Manera Estable el Receptor Humano MT1 y Humano MT2

35 Se introdujo un vector de expresión de un receptor MT1 humano y MT2 humano en una célula HEK293 (ATCC No.: CRL-1573) junto con un vector de expresión quimérico de la proteína G $G_{q/i}$, respectivamente. La introducción se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones adjuntas, empleando un reactivo Lipofectoamine (marca registrada) 2000 (Invitrogen, Inc.). Se emplearon zeocina e higromicina como un fármaco resistente, y la célula se incubó durante 15 días a 0,02 mg/ml y 0,05 mg/ml, respectivamente, adquiriendo así clones resistentes a los fármacos.

40 (3) Medición de la Concentración Intracelular de Ca^{2+} mediante FLIPR (Marca Registrada)

45 Las respectivas células que expresan de forma estable se dispensaron en placas de 96 pocillos recubiertos con poli-D-lisina (Falcon Co.) a razón de 40.000 células/pocillo el día antes del experimento, y se incubaron durante la noche en un medio DMEM (Invitrogen, Inc.) que incluye 10 % de SBF a 37 °C y 5% de CO_2 . El medio se reemplazó con un tampón de carga (solución de lavado (solución salina equilibrada de Hank (HBSS), HEPES-NaOH 20 mM, probenecid 2,5 mM) que incluye Fluo-4AM (Dojindo Co.) a 4 μ M), y se incubó durante 1 hora a 37 °C y 5% de CO_2 . Posteriormente, las células se lavaron con un lavador de placas (ELx405, BIO-TEK Instrument, Inc.) ajustado con la solución de lavado, y situado en un sistema de medición de concentración intracelular de Ca^{2+} (FLIPR (marca registrada), Molecular Device

Co.). El compuesto de ensayo se disolvió con antelación en la solución de lavado, se diluyó hasta una concentración final de -12 a -5 logM, se situó en un dispositivo FLIPR (marca registrada) junto con las células, y se añadió a las células en el dispositivo. En este momento, se midió un cambio en las concentraciones intracelulares de Ca²⁺.

5 Para la actividad agonista, cuando se tomó una reacción máxima por ramelteon como 100% y la reacción únicamente con un disolvente se tomó como 0%, se determinó la acción de activación (Emax (%)) del compuesto de ensayo con respecto a la reacción máxima de ramelteon y se calculó una eficacia (EC₅₀ (nM)) mediante un método de regresión logística.

[0081]

10 Los valores de EC₅₀ y Emax de melatonina (adquirido de Sigma) y ramelteon (purificado a partir de comprimidos de 8 mg de Rozerem, adquiridos a Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.), y algunos compuestos Ejemplo de la presente invención se muestran en la Tabla 1. Ej representa el No. de Ejemplo del compuesto de ensayo.

[0082]

[Tabla 1]

Compuesto de Ensayo	MT1		MT2	
	EC ₅₀ (nM)	Emax (%)	EC ₅₀ (nM)	Emax (%)
Melatonina	1,1	94	4,3	91
Ramelteon	0,28	100	1,1	100
Ej 1	12	104	26	108
Ej 2	11	102	28	109
Ej 8	12	124	19	119
Ej 12	86	68	12	70
Ej 15	5,4	104	17	103
Ej 17	20	86	58	94
Ej 32	7,7	106	31	111
Ej 34	32	75	4,4	92
Ej 35	3,2	110	11	102
Ej 36	10	121	18	104
Ej 48	12	122	43	109
Ej 53	19	103	9,2	105

15 [0083]

De los resultados anteriores, se confirmó que los compuestos Ejemplo de la presente invención tienen una actividad agonista del receptor MT2 humano y/o MT1 humano.

[0084]

Ejemplo Experimental 2 Acción Contráctil de Uretra Aislada

20 (1) Ensayo de Evaluación de la Acción Contráctil de la Uretra por el Compuesto de Ensayo, Empleando Uretra Aislada

Método Experimental

25 La uretra se aisló de una rata hembra SD con un peso corporal de 100 a 500 g. La uretra aislada se cortó longitudinalmente para proporcionar un espécimen en forma de tira rectangular, que tenía una anchura de aproximadamente 3 mm, la cual se suspendió en dirección del músculo circular en 10 ml de un baño de tejido llenado con una solución de Krebs-Henseleit (pH 7,4). La solución de Krebs-Henseleit se burbujeó con 95% O₂ y 5% de CO₂, y se mantuvo a 37 °C. La tensión de reposo se ajustó a 0,5 g para registrar la contracción isométrica. Después de estabilizarse la tensión de reposo, se provocó la contracción mediante la adición de 10 µM de fenilefrina. Después de lavar y estabilizar, se añadió el compuesto de ensayo de manera acumulativa, hasta una concentración final de -12 a -5 logM para medir una respuesta contráctil. Al tomar la respuesta contráctil por 10 µM de fenilefrina como el 100%, se calculó la relación de la respuesta contráctil en la concentración del compuesto de ensayo a 1 µM.

30

[0085]

Las relaciones de la reacción contráctil en ramelteon y algunos compuestos Ejemplo de la presente invención se muestran en la Tabla 2. Ej representa el No. de Ejemplo del compuesto de ensayo.

[0086]

35 [Tabla 2]

Compuesto de ensayo	Contracción de la uretra aislada (%)	Compuesto de ensayo	Contracción de la uretra aislada (%)
Ramelteon	242	Ej 17	132
Ej 1	128	Ej 32	143
Ej 2	167	Ej 35	171
Ej 15	261	Ej 36	107

[0087]

Ramelteon y los compuestos Ejemplo de la presente invención exhibieron una buena acción contráctil de la uretra en el ensayo, empleando la uretra aislada.

5 [0088]

(2) Ensayo para Confirmar que la Acción Contráctil de la Uretra es una Acción a través del Receptor MT1 y/o MT2

Método Experimental

10 La uretra fue aislada de una rata hembra SD con un peso corporal de 100 a 500 g. La uretra aislada se cortó longitudinalmente para proporcionar un espécimen en forma de tira rectangular, que tenía una anchura de aproximadamente 3 mm, la cual se suspendió en dirección del músculo paralelo al circular a 10 ml de un baño de tejido llenado con una solución de Krebs-Henseleit (pH 7,4). La solución de Krebs-Henseleit se burbujeó con 95% O₂ y 5% de CO₂, y se mantuvo a 37 °C. La tensión de reposo se ajustó a 0,5 g para registrar la contracción isométrica. Después de estabilizarse la tensión de reposo, se provocó la contracción mediante la adición de 10 μM de fenilefrina. Después de lavar y estabilizar, se añadió el compuesto de ensayo (ramelteon) a 1 μM para medir una respuesta contráctil. Después de lavar y estabilizar, se añadió un disolvente o Luzindol (adquirido de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (0,1 μM, 1 μM, o 10 μM) a la misma muestra, y después de 20 minutos, se añadió nuevamente ramelteon a 1 μM a la misma para medir una reacción contráctil. Cuando se tomó la primera contracción por ramelteon a 1 μM como 100%, se midió el segundo índice de contracción por ramelteon.

[0089]

20 Los segundos índices contráctiles por ramelteon cuando se añadió un disolvente y Luzindol (0,1 μM, 1 μM, o 10 μM) se muestran en la Tabla 3.

[0090]

[Tabla 3]

Concentración de Luzindol (μM)	Segunda índice de contracción por ramelteon (%)
0 (disolvente)	98±10
0,1	88±11
1	75±5
10	61±9

25 [0091]

La acción contráctil de la uretra aislada por ramelteon, el cual es un agonista del receptor MT1 y/o MT2, es inhibida de manera dependiente de la concentración mediante el tratamiento con Luzindol, el cual es un antagonista del receptor de la melatonina. Este resultado apoya que la acción contráctil de la uretra por ramelteon se basa en la acción activadora del receptor de melatonina.

30 [0092]

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que la acción contráctil de la uretra aislada es una acción a través del receptor MT1 y/o MT2 y ramelteon y los compuestos Ejemplo de la presente invención, los cuales tienen cada uno acción agonista del receptor MT1 y/o MT2, tienen una acción contráctil de la uretra.

[0093]

35 Ejemplo Experimental 3 Ensayo para Evaluar el Efecto del Compuesto de Ensayo sobre la Presión Uretral

Se ha reportado que un incremento en la presión uretral es útil para el tratamiento de incontinencia urinaria, en particular incontinencia urinaria de esfuerzo (por ejemplo, Drugs, 64, 14, 1503-1516 (2004)). Con el fin de confirmar si el

compuesto de la presente invención incrementa la presión uretral y por lo tanto es útil para el tratamiento de incontinencia urinaria, en particular incontinencia urinaria de esfuerzo, se llevaron a cabo los siguientes ensayos.

[0094]

Método Experimental

5 Se anestesiaron ratas hembra SD con uretano y se sometieron a laparotomía. Entonces, se realizó una incisión en el vértice de la vejiga y se insertó un catéter desde el vértice de la vejiga. Después, se ligó la punta del catéter y se fijó para quedar situado en la porción proximal de la uretra. El catéter se conectó a un transductor de presión y una bomba de infusión. Además, se ajustó un catéter para la administración del compuesto en la vena femoral. Se infundió de manera continua solución salina fisiológica en la uretra y se midió la presión de perfusión en la uretra. Después de que se estabilizara la presión uretral, se administró de manera intravenosa el compuesto de ensayo, que había sido disuelto en solución salina fisiológica, o solución salina fisiológica que incluye 5% de dimetilacetamida y 0,5% de Cremophor, a razón de 0,1 mg/kg, y se midió un cambio en las presiones uretrales.

[0095]

15 Además, en las Tablas siguientes se referencian y muestran los resultados de administrar un metabolito activo de midodrina (ST-1059: adquirido de CHEMIZON) (J. Urology, 118,980-982 (1977)), el cual es un agonista de los receptores adrenérgicos α_1 y tiene un efecto sobre la incontinencia urinaria de esfuerzo en dosis de rata (0,01 mg/kg), que se presume corresponden a las dosis clínicas. El valor del incremento de las presiones uretrales de ramelteon y de los compuestos Ejemplo de la presente invención en el momento de su administración se muestran en la Tabla 4. Ej representa el No. de Ejemplo del compuesto de ensayo.

20 [0096]

[Tabla 4]

Compuesto de ensayo	Valor de incremento en las presiones uretrales (mmHg)	Compuesto de ensayo	Valor de incremento en las presiones uretrales (mmHg)
ST-1059	4,9±1,1	Ej 17	9,0±1,0
Ramelteon	11,1±1,7	Ej 32	10,8±2,9
Ej 1	5,1±0,6	Ej 35	8,2±1,6
Ej 2	10,6±3,5	Ej 36	7,3±0,2
Ej 8	6,0±0,4	Ej 48	7,3±0,7
Ej 15	8,6±0,9	Ej 53	10,5±0,6

[0097]

25 Los grupos de administración con Ramelteon y los compuestos Ejemplo de la presente invención mostraron un valor de incremento en las presiones uretrales que es igual o mayor que el de ST-1059. A partir de esto, se sugirió que ramelteon y los compuestos Ejemplo de la presente invención tienen una acción clínicamente significativa de incrementar la presión uretral.

[0098]

Ejemplo Experimental 4 Ensayo para Evaluar la penetración del SNC

30 (1) Medición de Fracción Libre (fp) en Plasma de Rata

Se añadió un compuesto de ensayo (100 µg/ml, 50% de solución de acetonitrilo) a 1% (v/v) con respecto a la cantidad del plasma al plasma de rata, y se dispuso a una muestra para el sobrenadante y una muestra para el plasma. La muestra para el sobrenadante se ultracentrifugó a 436.000xg y 37 °C durante 140 minutos, y la muestra para el plasma se incubó a 37 °C durante 140 minutos.

35 Después de 140 minutos, se tomaron la muestra para el sobrenadante después de la ultracentrifugación y la muestra para el plasma, y se mezclaron con el plasma en blanco o el sobrenadante en blanco, respectivamente. Se añadió acetonitrilo incluyendo un material de patrón interno a cada una de las muestras, y después de la centrifugación a 2150xg y 4 °C durante 10 minutos se inyectó el sobrenadante en LC-MS/MS.

La fracción libre en el plasma se calculó mediante la siguiente ecuación.

40 [Quím. 17]

$$fp = \frac{1 / D}{1 / (fu, app) - 1 + 1 / D}$$

(donde fp: una fracción libre en el plasma y D: una tasa de dilución del plasma.

fu, app = relación de área del pico de la muestra de sobrenadante / relación de área del pico de la muestra de plasma, y
relación de área del pico = área del pico del compuesto de ensayo/área del pico de material de patrón interno).

5 (2) Ratio entre la concentración libre en LCR y plasma en Rata

A los 15 minutos después de la administración intravenosa del compuesto de ensayo a las ratas, se recogieron el plasma y LCR. Se añadió una solución de acetonitrilo al 50% y un material de patrón interno que incluye acetonitrilo al plasma o LCR recogidos. Después de centrifugación a 4 °C y 2150xg durante 10 minutos, el sobrenadante se inyectó en LC-MS/MS, y se obtuvieron la concentración total del compuesto de ensayo en el plasma ($C_{plasma,t}$) y la concentración del compuesto de ensayo en LCR (C_{LCR}). La concentración libre en el plasma ($C_{plasma,l}$) del compuesto de ensayo y el ratio entre la concentración libre en LCR y plasma ($K_{p,II,LCR}$) del compuesto de ensayo se calculó mediante la siguiente ecuación.

[0099]

[Quím. 18]

$$C_{plasma,l} = fp \times C_{plasma,t}$$

$$K_{p,II,LCR} = \frac{C_{LCR}}{C_{plasma,l}}$$

15

[0100]

Los valores $K_{p,II,LCR,iv15min}$ de ramelteon y algunos compuestos Ejemplo de la presente invención se muestran en la Tabla 5. Ej representa el No. de Ejemplo del compuesto de ensayo.

[0101]

20 [Tabla 5]

Compuesto de ensayo	$K_{p,II,LCR,iv15min}$	Compuesto de ensayo	$K_{p,II,LCR,iv15min}$
Ramelteon	1,66*	Ej 8	0,03
Ej 1	0,18	Ej 15	0,07
Ej 2	0,11	Ej 17	0,08

(* Además, ramelteon representa los valores de $K_{p,II,LCR}$ después de 10 minutos después de la administración intravenosa).

[0102]

25 De los resultados anteriores, se encontró que ramelteon tenía un valor de $K_{p,II,LCR}$ de más de 1, una concentración más elevada en el LCR que en el plasma, y una alta penetración en el SNC, mientras que los compuestos Ejemplo de la presente invención tenían una penetración en el SNC más baja que ramelteon con un valor de $K_{p,II,LCR,iv15min}$ de 0,2 o menos, como se muestra a partir de los resultados anteriores, y algunos compuestos Ejemplo tenían una menor penetración en el SNC con el valor menor de 0,1.

30 Adicionalmente, algunos compuestos de ensayo se administraron por vía oral, y después de 1 hora o 4 horas, se recogieron LCR y el plasma y se calcularon los valores $K_{p,II,LCR}$ de la misma manera, pero los resultados fueron casi igual a los valores $K_{p,II,LCR,iv15min}$.

(3) Ratio entre la concentración en cerebro y plasma en Rata

35 A los 15 minutos después de la administración intravenosa del compuesto de ensayo a las ratas, se recogieron el plasma y cerebro. Se añadió una solución de acetonitrilo al 50% y un material de patrón interno que incluye acetonitrilo al plasma recogido. Al cerebro recogido se añadió un volumen de 2 veces de PBS y se homogeneizó. Se añadió al

5 mismo una solución de acetonitrilo al 50% y un material de patrón interno que incluye acetonitrilo. La muestra se centrifugó a 4 °C y 2150xg durante 10 minutos, el sobrenadante se inyectó en LC-MS/MS, y se obtuvieron la concentración total del compuesto de ensayo en el cerebro (C_{cerebro}) y la concentración total del compuesto de ensayo en el plasma ($C_{\text{plasma,t}}$). El ratio de concentraciones en cerebro y plasma ($K_{\text{p,cerebro}}$) se calculó mediante la siguiente ecuación.

[0103]

[Quím. 19]

$$K_{\text{p,cerebro}} = \frac{C_{\text{cerebro}}}{C_{\text{plasma,t}}}$$

[0104]

10 Se encontró que algunos compuestos Ejemplo de la presente invención tenían una $K_{\text{p,cerebro}}$ de menos de 0,1 y una menor penetración en el SNC.

[0105]

Ejemplo Experimental 5 Ensayo de Medida de Electroencefalograma en Rata

(1) Manipulación

15 Con el fin de acostumar a los animales a operaciones durante el experimento, la manipulación se llevó a cabo durante aproximadamente 1 minuto para un ejemplo una vez al día, desde el día siguiente de la adquisición del animal hasta el día antes de la administración.

(2) Método para Preparar Espécimen con Electrodo de Electroencefalograma Implantado

20 Después de la finalización de un período de cuarentena, los animales que no mostraron ningún estado de salud anormal se sometieron a una cirugía de implantación crónica de un electrodo de electroencefalograma con referencia al atlas del cerebro de Pellegrino et al. Bajo anestesia con pentobarbital sódico (45 mg/kg, ip), la rata se calibró en un aparato estereotáxico cerebral. En la corteza frontal, un electrodo de bola de plata monopolar que tiene un diámetro de la punta de alrededor de 1 mm se colocó sobre una película dura del cerebro. En el hipocampo, se adhirió un electrodo laminado bipolar hecho de acero inoxidable. El electrodo de referencia se enroscó alrededor del cerebro olfativo. Además, como para la medición del electromiograma, el cable conductor se implantó en ambos electrodos a aproximadamente 1 cm entre los electrodos en la porción del cuello. El otro extremo se expuso subcutáneamente a la porción de la cabeza. Los electrodos y los cables conductores se sometieron a soldadura con clavijas de conexión y se fijaron al cráneo con una resina dental o similares.

25

(3) Ordenación y Agrupación de los Animales

30 Se confirmó que de la invasión por cirugía se recuperaron veinticinco ejemplos de ratas, las cuales habían sido sometidas a una cirugía de implantación crónica de electrodos de electroencefalograma, y se obtuvieron electroencefalogramas estables de las mismas. Se midieron los pesos de los animales después de 6 días desde la cirugía, empleando una balanza graduada electrónica el día antes de la primera administración, y se eligieron veinte ratas en orden descendente y se distribuyeron para llevar a cabo la administración. El orden de administración de los materiales de ensayo se determinó mediante un método estratificado de asignación aleatoria, empleando una función de números aleatorios de una hoja de cálculo del software Excel (Microsoft Corporation).

35

(4) Método de Medición

40 las ratas se albergaron en una jaula de medición, con alimentación de la rata y suministro de agua, la mañana del día de la administración, y se les acostumbró al entorno de medición. Después de medir el peso empleando una balanza graduada electrónica, se conectaron un hilo conductor y un enchufe conector 30 minutos o más antes del inicio de la medición del electroencefalograma, y la rata estaba acostumbrada al estado de medición, sin anestesia ni custodia. Los compuestos de ensayo (disolvente, 0,1 mg/kg, 1 mg/kg, y 10 mg/kg) se administraron intraperitonealmente a las ratas y se midió el electroencefalograma de forma continua hasta 6 horas después de la administración.

45

La frecuencia de las ondas cerebrales fue obtenida aplicando señales eléctricas de electroencefalograma y de electromiograma, un sistema de electroencefalograma, y empleando un programa de análisis de frecuencia de electroencefalograma en un ordenador personal, desde el sistema de electroencefalograma. Adicionalmente, las señales de imagen de la forma de onda del electroencefalograma se aplicaron a un sistema de vídeo EEG y se grabaron en una grabadora de DVD. La observación de la conducta se llevó a cabo a través de una cámara de vídeo al mismo tiempo que la medición del electroencefalograma, y las imágenes también se grabaron con la grabadora de DVD.

(5) Método de Análisis

(i) Electroencefalograma Espontáneo

Se observó la presencia o ausencia de anomalía en la forma de onda del electroencefalograma hasta un máximo de 6 horas desde inmediatamente después de la administración, para cada animal, respectivamente.

5 (ii) Ciclo Sueño-Vigilia

El análisis de un ciclo de sueño-vigilia se llevó a cabo visualmente empleando un programa de visualización de la fase del sueño, basado en las formas de onda del electroencefalograma, obtenidas con un programa de análisis de frecuencia de electroencefalograma. Utilizando el índice del electroencefalograma, el electromiograma, y el comportamiento, se clasificaron las etapas del sueño en una fase despierta, una fase de reposo, una fase de sueño ligero de onda lenta (SWLS), una fase de sueño profundo de onda lenta (SWDS), y una fase de sueño de onda rápida (FWS, sueño REM). Además, la fase de reposo, la fase de sueño ligero de onda lenta, y la fase de sueño profundo de onda lenta se sumaron para determinar un sueño de onda lenta (SWS, sueño no-REM). Las respectivas etapas del sueño (la fase despierta, la fase de reposo, la fase de sueño ligero de onda lenta, la fase de sueño profundo de onda lenta, y la fase de sueño de onda rápida), clasificadas en una unidad de 20 segundos hasta un máximo de seis horas después de la administración desde la finalización de la administración, se mostraron como un histograma. Adicionalmente, para las respectivas etapas del sueño, se determinó la ocupación hasta seis horas después de la administración, en una unidad de una hora, una unidad de tres horas, y el tiempo total (0 a 6 horas). Como criterios de evaluación en las respectivas etapas del sueño, se utilizaron los criterios descritos en Japanese Pharmacological Journal 84, 25-89 (1984).

20 [0106]

[6] Resultados.

Como un resultado del ensayo analítico del electroencefalograma llevado a cabo empleando ramelteon, se confirmó que hay una tendencia a que la ocupación de la etapa de sueño del electroencefalograma a partir de una dosis de 0,1 mg/kg aumenta, la ocupación de la etapa de sueño respectiva a 1 mg/kg aumenta significativamente, y hay una acción sobre el sueño. Por otra parte, como un resultado del ensayo anterior llevado a cabo empleando el compuesto del Ejemplo 2 ($K_{p,II,LCR,iv15min} = 0,11$) de la presente invención, se confirmó que no se pudo ver ningún cambio en la ocupación en las respectivas etapas del sueño del electroencefalograma a cualquiera de las dosis, y que no había ninguna acción sobre el sueño. Además, como un resultado del ensayo anterior llevado a cabo empleando el compuesto del Ejemplo 17 ($K_{p,II,LCR,iv15min} = 0,08$), se confirmó que no se pudo ver ningún cambio en la ocupación en las respectivas etapas del sueño del electroencefalograma con cualquiera de las dosis, y que no había ninguna acción sobre el sueño. Esto indica que la concentración del compuesto de la presente invención en el cerebro no alcanza la concentración que expresa una acción sobre el sueño incluso con una dosis de 10 mg/kg. Por otro lado, como se muestra en el Ejemplo Experimental 3, se confirmó que los compuestos de los Ejemplos 2 y 17 de la presente invención muestran una buena acción de incremento de la presión uretral con una dosis de 0,1 mg/kg, y por lo tanto, los compuestos de la presente invención que tienen valores de $K_{p,II,LCR,iv15min}$ de 0,11 y 0,08 muestran una acción de incremento de la presión uretral con una dosis que no exhibe ninguna acción sobre el sueño. Estos resultados demuestran que los valores $K_{p,II,LCR,iv15min}$ son indicativos de penetración en el SNC, que los compuestos de la presente invención que tienen un valor de $K_{p,II,LCR,iv15min}$ de 0,11 o menos no exhiben ninguna acción sobre enfermedad del sistema nervioso central en la dosis que tiene una acción sobre incontinencia urinaria, y además, que los compuestos de los Ejemplos 2 y 17 no exhiben una acción sobre el sueño cuando se administran en una dosis eficaz en la aplicación de tratar incontinencia urinaria.

40 [0107]

Ejemplo Experimental 6 Ensayo Farmacocinético del Fármaco, Ensayo de Seguridad Farmacológica, y Ensayo de Toxicidad

45 Empleando algunos compuestos Ejemplo de la presente invención, se llevó a cabo un ensayo farmacocinético del fármaco, un ensayo de seguridad farmacológica, y un ensayo de toxicidad.

(i) Para el ensayo farmacocinético del fármaco, por ejemplo, se llevó a cabo una evaluación de una acción inhibitoria del citocromo P450 (en lo sucesivo, referido como CYP). Para la evaluación de la acción inhibitoria del CYP, se empleó el método descrito en Analytical Biochemistry, 248, 188-190, (1997) o un método obtenido mediante modificación del método descrito en el Documento anterior.

50 (ii) Para el ensayo de seguridad farmacológica, por ejemplo, se llevó a cabo una evaluación de una acción inhibitoria de un canal del gen "human ether-a-go-go-related gene" (en lo sucesivo, referido como hERG). Para la evaluación de la acción inhibitoria del canal hERG, se empleó un método obtenido mediante modificación del método descrito en Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 12, 1, 78-95 (2009).

55 (iii) Para el ensayo de toxicidad, por ejemplo, se llevó a cabo un ensayo de fototoxicidad in vitro. La evaluación del ensayo de fototoxicidad in vitro se llevó a cabo de acuerdo con Guidance for industry photosafety testing, Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration, 2003, la cual es una guía de la FDA (US Food and Drug

Administration), y Note for guidance on photosafety testing (CPMP/SWP/398/01, 2002), la cual es una guía de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), y el método descrito en la directriz de la OCDE para los ensayos de productos químicos 432: In vitro 3T3 NRU phototoxicity test, 2004, el cual es un método de ensayo descrito en el informe de la OCDE.

5 [0108]

Como resultado de la prueba Farmacocinética del fármaco, el ensayo de seguridad farmacológica, y el ensayo de toxicidad, se confirmó que la acción inhibitoria de CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 y la acción inhibitoria del canal hERG de algunos compuestos Ejemplo de la presente invención son suficientemente débiles.

[0109]

10 Adicionalmente, en el ensayo de fototoxicidad anterior, se confirmó que los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 8, 15, y 17 no tienen acción de fototoxicidad. Por lo tanto, se confirmó que los compuestos Ejemplo de la presente invención incluyen compuestos clínicamente útiles.

[0110]

15 Mediante los ensayos anteriores, empleando algunos compuestos de la fórmula (I), se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) tiene una acción contráctil de la uretra y una acción de aumento de la presión uretral, basado en una acción agonista del receptor MT1 y/o MT2, y una baja penetración en el SNC, y por lo tanto, el riesgo de efectos secundarios del sistema nervioso central es bajo. Por lo tanto, el compuesto de la fórmula (I) se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades urológicas; en una realización, síntomas del tracto urinario inferior; En otra realización, síntoma de almacenamiento de orina; en otra realización más, incontinencia urinaria; y en otra realización más, incontinencia urinaria de esfuerzo, o similares.

20

[0111]

Una composición farmacéutica que comprende uno o dos o más tipos del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo como un ingrediente activo, se puede preparar empleando excipientes que se emplean habitualmente en la técnica, es decir, excipientes para preparación farmacéutica, vehículos para preparación farmacéutica, y similares, de acuerdo con los métodos habitualmente empleados.

25

La administración se puede lograr ya sea mediante administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, y similares, o administración parenteral a través de inyecciones, tales como intraarticulares, intravenosas, o inyecciones intramusculares, y similares, supositorios, gotas oculares, ungüentos oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, ungüentos, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhaladores, y similares.

30

[0112]

Como una composición sólida para administración oral, se usan tabletas, polvos, gránulos, y similares. En tal composición sólida, se mezclan uno o más tipos de ingrediente(s) activo(s) con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante, un agente desintegrante, un estabilizador, o un agente adyuvante a la solubilización. Si es necesario, los comprimidos o píldoras se pueden recubrir con azúcar o con una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.

35

La composición líquida para administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables, o similares, y también incluye diluyentes inertes utilizados habitualmente, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida también puede incluir agentes auxiliares, tales como un agente adyuvante a la solubilización, un agente humectante, y un agente de suspensión, edulcorantes, saborizantes, aromáticos y antisépticos.

40

[0113]

Las inyecciones para administración parenteral incluyen preparaciones estériles de solución acuosa o no acuosa, suspensiones, o emulsiones. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes, tales como etanol. Tal composición puede incluir además un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante, o un agente adyuvante a la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezcla con un bactericida, o por irradiación. Adicionalmente, estos también se pueden usar preparando una composición sólida estéril, y disolviendo o suspendiéndolo en agua estéril o un disolvente estéril para inyección, antes de su uso.

50

[0114]

El agente para uso externo incluye ungüentos, emplastos, cremas, gelatinas, parches, pulverizaciones, lociones, gotas oculares, ungüentos oculares, y similares. Los agentes incluyen bases de ungüentos habitualmente empleadas, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones, y similares.

[0115]

- 5 Se emplean agentes transmucosales, tales como un inhalador, un agente transnasal, y similares, aquellos en la forma de un sólido, líquido, o estado semi-sólido, se pueden preparar de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se puede adicionar de manera apropiada un excipiente conocido, y también un agente regulador del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizador, un agente espesante, o similares. Para su administración, se puede emplear un dispositivo apropiado para inhalación o soplado. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar solo o como un polvo de mezcla formulada, o como una solución o suspensión en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, empleando un dispositivo convencionalmente conocido, tal como un dispositivo de administración por inhalación medida, y similares, o pulverizador. Un inhalador de polvo seco o similares puede ser de uso para administración única o múltiple, y se puede emplear un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, éste puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol a presión que emplea un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono, y similares, u otras formas.

[0116]

- 20 Habitualmente, en el caso de administración oral, la dosis diaria es de alrededor de 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg, y más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en 2 a 4 porciones divididas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de alrededor de 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Adicionalmente, un agente transmucosal se administra a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una o varias veces al día. La dosis se decide apropiadamente en respuesta al caso individual tomando en consideración los síntomas, la edad y el género, y similares.

- 25 [0117] Aunque hay diferencias dependiendo de una vía de administración, una forma de dosificación, un lugar de administración, y un tipo del excipiente o aditivo, una composición farmacéutica de la presente invención comprende del 0,01 al 100% en peso de, como una realización, del 0,01 al 50% en peso de uno o más de los compuestos de la fórmula (I) o una sal del mismo, el cual es el ingrediente activo.

- 30 [0118] El compuesto de la fórmula (I) se puede usar en combinación con diversos agentes para prevenir o tratar enfermedades sobre las que se considera que el compuesto de la fórmula (I) muestra efecto. Tales preparaciones combinadas se pueden administrar simultáneamente, o por separado y de forma continua, o a un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones a ser coadministradas pueden ser una mezcla, o se pueden preparar individualmente.

EJEMPLOS

35 [0119]

- En lo que sigue, se describirán en mayor detalle los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I), con referencia a Ejemplos. Además, la presente invención no está limitada a los compuestos descritos en los Ejemplos siguientes. Además, los métodos de preparación para los compuestos de partida serán descritos cada uno en Ejemplos de Preparación. Adicionalmente, los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) no están limitados a los métodos de preparación de los Ejemplos específicos mostrados a continuación, sino el compuesto de la fórmula (I) se puede preparar mediante una combinación de estos métodos de preparación o un método que es evidente para una persona experta en la materia.

[0120]

- 45 Además, en lo siguiente en algunos casos se pueden emplear las siguientes abreviaturas en Ejemplos, Ejemplos de Preparación y Tablas siguientes.

- EjP: Ejemplo de Preparación No., Ej: Ejemplo No., PSín: Ejemplo de Preparación No. preparado mediante el mismo método, Sí: Ejemplo No. preparado mediante el mismo método, Estr: Fórmula estructural química (Me representa metilo, Et representa etilo, y Boc representa terc-butiloxycarbonilo), Datos: Datos fisicoquímicos, ESI+: valores m/z en espectrometría de masas (ionización ESI, representando $[M+H]^+$ a no ser que se especifique lo contrario), ESI-: valores m/z (ionización ESI, representando $[M-H]^-$ a no ser que se especifique lo contrario), APCI/ESI+: APCI/ESI-MS $[M+H]^+$ (ionización química a presión atmosférica APCI, y APCI/ESI significa medición simultánea de APCI y ESI y representa $[M+H]^+$ a no ser que se especifique lo contrario), APCI/ESI-: APCI/ESI-MS $[M-H]^-$ (ionización química a presión atmosférica APCI, y APCI/ESI significa medición simultánea de APCI y ESI y representa $[M-H]^-$ a no ser que se especifique lo contrario), FAB+: valores m/z en espectrometría de masa (ionización FAB, representando $[M+H]^+$ a no ser que se especifique lo contrario), EI: EI $[M]^+$, 1H -NMR (DMSO- d_6): pico δ (ppm) en 1H NMR en DMSO- d_6 , 1H -NMR (CDCl $_3$): pico δ (ppm) en 1H NMR en CDCl $_3$, s: singlete (espectro), d: duplete (espectro), t: triplete (espectro), q: cuarteto

(espectro), br: línea ancha (espectro) (Ej.: brs), m: multiplete (espectro), y p.f.: un punto de fusión medido mediante un dispositivo Yanaco Micro Melting Point MP500D. Además, en el caso donde ambos compuestos representados por dos fórmulas estructurales se muestran como un compuesto de Ejemplo de Preparación, una descripción adicional "y" en la fórmula estructural denota que los compuestos representados mediante las fórmulas estructurales se obtienen como una mezcla, y una descripción adicional "o" en la fórmula estructural denota que los compuestos representados por las fórmulas estructurales se obtienen como uno cualquiera de los dos compuestos. Adicionalmente, HCl en la fórmula estructural representa que el compuesto es monohidrocloreto.

[0121]

Además, en la presente memoria, en algunos casos se puede emplear un software de nomenclatura, tal como ACD/Name (marca registrada, Advanced Chemistry Development, Inc.) para la nomenclatura de los compuestos.

[0122]

Adicionalmente, para una mayor comodidad, una concentración de mol/L está representada por M. Por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M significa una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L.

[0123]

15 Ejemplo de Preparación 1

A una mezcla de etil 5-metoxi-3-[(E)-2-nitrovinil]-1H-indol-2-carboxilato (4,92 g) y etanol (100 ml) se añadió borohidruro de sodio (1,92 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se añadió ácido acético y después agua bajo enfriamiento con hielo, y se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó para obtener etil 5-metoxi-3-(2-nitroetil)-1H-indol-2-carboxilato (4,01 g) como un sólido amarillo.

20 [0124]

Ejemplo de Preparación 2

Se bombeó una solución mezclada de etil 5-metoxi-3-(2-nitroetil)-1H-indol-2-carboxilato (500 mg), tetrahidrofurano (40,0 ml), y anhídrido acético (2,00 ml) a través de un cartucho de níquel Raney, empleando un dispositivo H-cube (marca registrada) (ThalesNano Inc.) (cartucho catalizador: CatCart (marca registrada) (ThalesNano Inc.) presión de hidrógeno: 60 bar, temperatura de reacción: 60 °C, velocidad de flujo: 1 ml/s, concentración de la solución: 0,05 M). La mezcla obtenida se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se lavó con un disolvente mixto de hexano:acetato de etilo = 2:1 para obtener etil 3-(2-acetamidoetil)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato (450 mg) como un sólido blanco.

[0125]

Ejemplo de Preparación 3

30 A una mezcla de etil 3-(2-acetamidoetil)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato (350 mg), tetrahidrofurano (5,00 ml), y etanol (5,00 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2,00 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en agua y se ajustó para ser débilmente ácido mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y después se secó para obtener ácido 3-(2-acetamidoetil)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (300 mg) como un sólido gris.

[0126]

Ejemplo de Preparación 4

40 A una mezcla de etil 5-metoxi-3-(2-nitroetil)-1H-indol-2-carboxilato (850 mg), dicarbonato de di-terc-butilo (2,54 g), y tetrahidrofurano (60,0 ml) se añadió níquel Raney (85,0 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (3,5 kgf/cm²). La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 2:1) para obtener etil 3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato (761 mg) como un sólido blanco.

[0127]

45 Ejemplo de Preparación 5

50 A una mezcla de ácido 3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (500 mg), diisopropiletilamina (1,28 ml), hidrocloreto de metilamina (303 mg), y N,N-dimetil formamida (10,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (853 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 20:1) para obtener terc-butil{2-[5-metoxi-2-(metilcarbamoil)-1H-indol-3-il]etil}carbamato(520 mg) como un sólido blanco.

[0128]

Ejemplo de Preparación 6

- 5 A una mezcla de terc-butil {2-[5-metoxi-2-(metilcarbamoil)-1H-indol-3-il]etil}carbamato (520 mg) y dioxano (5,00 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (solución en dioxano 4M, 5,00 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener hidrocloreto de 3-(2-aminoetil)-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (460 mg) como un sólido amarillo.

[0129]

10 Ejemplo de Preparación 7

- 15 A una mezcla de 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (2,52 g) y diclorometano (50,0 ml) se añadió tribromuro de boro (solución en diclorometano 1,0 M, 23,3 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido de calentamiento lento a temperatura ambiente, y después agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta -15 °C y se añadió metanol (5,00 ml) a la misma, seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 5:1) para obtener 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-5-hidroxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (2,37 g) como un sólido amarillo.

[0130]

Ejemplo de Preparación 8

- 20 A una solución acuosa (30,0 ml) de 3-fluoro-4-metoxianilina (2,00 g) se añadió ácido clorhídrico concentrado (3,20 ml). A la mezcla se añadió una solución acuosa (30,0 ml) de nitrito de sodio (1,12 g) lentamente bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. A la mezcla se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio al 10%, seguido de ajuste del pH a 4,5 (Solución A). Se añadió hidróxido de potasio (954 mg) a y se disolvió en agua (30,0 ml), seguido por la adición de etil 2-oxopiperidina-3-carboxilato (2,58 g) y agitación a temperatura ambiente durante la noche (Solución B). A la solución B se añadió la solución A bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 4 horas bajo enfriamiento con hielo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó para obtener 3-[(3-fluoro-4-metoxifenil)hidraziniliden]piperidin-2-ona (una mezcla de isómeros E y Z) (2,45 g) como un sólido amarillo.

[0131]

Ejemplo de Preparación 9

- 30 Se agitó una mezcla de 3-[(3-fluoro-4-metoxifenil)hidraziniliden] piperidin-2-ona (una mezcla de isómeros E y Z) (2,45 g) y ácido fórmico (25,0 ml) a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se añadió agua (40,00 ml) a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 hasta 10:1) para obtener 7-fluoro-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-ona (780 mg) como un sólido marrón.

[0132]

Ejemplo de Preparación 10

- 40 A una mezcla de 7-fluoro-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b] indol-1-ona (780 mg), etanol (5,00 ml), y agua (5,00 ml) se añadió hidróxido de potasio (1,58 g), seguido de agitación a 80 °C durante la noche. Se añadió hidróxido de potasio (1,58 g) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 100 °C durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua (10,0 ml), se añadió a la mezcla ácido acético (3,00 ml), y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para obtener ácido 3-(2-aminoetil)-6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (607 mg) como un sólido de color marrón rojizo.

[0133]

Ejemplo de Preparación 11

- 50 A una mezcla de ácido 3-(2-aminoetil)-6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (150 mg) y tetrahidrofurano (1,88 ml) se añadieron diisopropiletilamina (0,204 ml) y anhídrido difluoroacético (0,073 ml), seguido de agitación durante 3 horas. A la mezcla se añadió además anhídrido difluoroacético (0,073 ml), seguido de agitación durante 3 horas. A la mezcla se añadió anhídrido difluoroacético (0,073 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de agitación durante 1 hora, y el

disolvente se evaporó bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió agua, seguido de ajuste para ser débilmente ácido mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-6-fluoro-5-metoxi-1H indol-2-carboxílico (182 mg) como un sólido marrón.

[0134]

Ejemplo de Preparación 12

A una mezcla de 7-cloro-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b] indol-1-ona (2,35 g), etanol (15,00 ml), y agua (15,00 ml) se añadió hidróxido de potasio (8,94 g), seguido de agitación a 80 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó bajo presión reducida, y se añadió agua al residuo. Además, se añadieron ácido acético (alrededor de 8,00 ml) y después dicarbonato de di-terc-butilo (1,64 g) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó para ser débilmente ácida con ácido clorhídrico 1 M, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:ácido fórmico (solución en metanol 10%) = 10:0 hasta 10:1) para obtener ácido 3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (1,70 g) como un sólido amarillo pálido.

[0135]

Ejemplo de Preparación 13

Se agitó una mezcla de 1-(aliloxi)-2-cloro-4-nitrobenceno (55,2 g) y N,N-dietilanilina (50,0 ml) a 210 °C durante 6 horas, y después seguido de agitación a 175 °C durante la noche. A temperatura ambiente, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, seguido de extracción con éter. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, los materiales insolubles se separaron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 88:12) para obtener 2-alil-6-cloro-4-nitrofenol (30,1 g) como un sólido amarillo.

[0136]

Ejemplo de Preparación 14

A una mezcla de 2-alil-6-cloro-4-nitrofenol (30,0 g), acetona (270 ml), y agua (30,0 ml) se añadieron una solución de óxido de osmio (VIII) al 2,5% en peso en terc-butanol (10,0 ml) y 4-metilmorfolin-4-óxido (18,1 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 41 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de cloroformo y hexano para obtener 3-(3-cloro-2-hidroxi-5-nitrofenil)propano-1,2-diol (20,8 g).

[0137]

Ejemplo de Preparación 15

A una mezcla de 3-(3-cloro-2-hidroxi-5-nitrofenil)propano-1,2-diol (18,7 g), tetrahidrofurano (300 ml), y agua (150 ml) se añadió peryodato de sodio (19,3 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 3 horas bajo enfriamiento con hielo. A esta mezcla se añadió cuidadosamente borohidruro de sodio (5,70 g) bajo enfriamiento con hielo mientras se mantenía la temperatura interna a 10 °C o inferior, seguido de agitación durante 1 hora. A esta mezcla se añadió borohidruro de sodio (2,85 g), seguido de agitación durante 30 minutos, y después se acidificó bajo enfriamiento con hielo mediante la adición lenta de ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después los materiales insolubles se separaron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 60:40) para obtener 2-cloro-6-(2-hidroxi)etil)-4-nitrofenol (11,5 g) como un sólido amarillo.

[0138]

Ejemplo de Preparación 16

Se enfrió una mezcla de 2-cloro-6-(2-hidroxi)etil)-4-nitrofenol (11,3 g) y piridina (41,8 ml) hasta -15 °C. A esta mezcla se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (4,04 ml), seguido de agitación a -10 °C durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió cloruro de metanosulfonilo (2,02 ml), seguido de agitación a -10 °C durante 20 minutos. Se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de agitación durante 2 horas, el pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico 6 M, seguido de extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se

lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y entonces el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. A esta mezcla se añadió trietilamina (18,1 ml), seguido de agitación a 78 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 70:30) para obtener 7-cloro-5-nitro-2,3-dihidro-1-benzofurano (7,75 g) como un sólido amarillo.

[0139]

Ejemplo de Preparación 17

A una mezcla de 7-cloro-5-nitro-2,3-dihidro-1-benzofurano (7,40 g) y etanol (300 ml) se añadió hierro reducido (12,4 g) y ácido clorhídrico concentrado (20,0 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente y agitación durante la noche. Esta mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo, se filtró a través de celita y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, los materiales insolubles se separaron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 60:40) para obtener 7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (5,49 g) como un sólido amarillo pálido.

[0140]

Ejemplo de Preparación 18

A una mezcla de una mezcla (1,74 g) de 4-cloro-1,2,6,8,9,10-hexahidro-7H-furo[3,2-e]pirido [3,4-b]indol-7-ona y 10-cloro-2,3,5,7,8,9-hexahidro-6H-furo[2,3-f]pirido[3,4-b]indol-6-ona, y etanol (20,0 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (20,0 ml), seguido de calentamiento hasta 80 °C y agitación durante la noche. Esta mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y después a la misma se añadieron tetrahidrofurano (40,0 ml) y agua (40,0 ml). Se añadió además a la misma una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,44 g) en tetrahidrofurano (40 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (13,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó (aproximadamente pH 8) con ácido acético, y a la misma se añadió hidrogenocarbonato de sodio (2,78 g). Se añadió además a la misma dicarbonato de di-terc-butilo (2,16 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3 con ácido acético y ácido clorhídrico 6 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después los materiales insolubles se separaron mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y después el residuo obtenido se lavó con una solución de hexano:acetato de etilo = 5:1 para obtener una mezcla (1,85 g) de ácido 8-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4-cloro-1,6-dihidro-2H-furo[3,2-e]indol-7-carboxílico y ácido 7-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-8-cloro-3,5-dihidro-2H-furo[2,3-f]indol-6-carboxílico como un sólido marrón amarillento.

[0141]

Ejemplo de Preparación 19

A una mezcla de una mezcla (1,48 g) de 4-fluoro-1,2,6,8,9,10-hexahidro-7H-furo[3,2-e]pirido [3,4-b]indol-7-ona y 10-fluoro-2,3,5,7,8,9-hexahidro-6H-furo[2,3-f]pirido[3,4-b]indol-6-ona, y etanol (20,0 ml) se añadió una mezcla de hidróxido de potasio (11,0 g) y agua (10,0 ml), seguido de calentamiento hasta 100°C y agitación durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y después se neutralizó con ácido acético (9,63 ml). Se añadió a la misma hidrogenocarbonato de sodio (5,05 g) y después dicarbonato de di-terc-butilo (2,05 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3 con ácido acético y ácido clorhídrico 6 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, los materiales insolubles se separaron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener una mezcla (2,55 g) de ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-8-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4-fluoro-1,6-dihidro-2H-furo[3,2-e]indol-7-carboxílico y ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-7-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-8-fluoro-3,5-dihidro-2H-furo[2,3-f]indol-6-carboxílico.

[0142]

Ejemplo de Preparación 20

A una mezcla de terc-butil{2-[5-bromo-7-(metilcarbamoil)-1,6-dihidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il]etil}carbamato (569 mg), trietilamina (0,724 ml), tetrahidrofurano (10,0 ml), y etanol (30,0 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10% (50% de agua incluida, 284 mg) bajo un flujo de gas de argón, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (3,2 kgf/cm²). El catalizador se separó mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener terc-butil {2-[7-(metilcarbamoil)-1,6-dihidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il]etil}carbamato (434 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

[0143]

Ejemplo de Preparación 21

5 A una mezcla de ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxílico (5,08 g), trietilamina (5,18 ml) y terc-butanol (91,9 ml) se añadió difenilfosforil azida (8,00 ml), seguido de agitación a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1 hasta 5:1) para obtener terc-butil(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato (4,74 g).

[0144]

10 Ejemplo de Preparación 22

15 A una mezcla de terc-butil (2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato (410 mg) y acetonitrilo (9,00 ml) se añadió N-bromosuccinimida (341 mg), seguido de agitación a 65 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y entonces el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 92:8) para obtener terc-butil (6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato (178 mg) como un sólido incoloro.

[0145]

20 Ejemplo de Preparación 23

A una mezcla de terc-butil (6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbamato (2,75 g) y dioxano (15,00 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (solución en dioxano 4 M, 15,00 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para obtener hidrocloreuro de 6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-amina (2,23 g) como un sólido de color amarillo pálido.

25 [0146]

Ejemplo de Preparación 24

30 Se agitó una mezcla de 3-[(6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)hidraziniliden]piperidin-2-ona (una mezcla de isómeros E y Z) (137 mg) y ácido acético (3,0 ml) a 115°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 96:4) para obtener 5-bromo-1,2,6,8,9,10-hexahidro-7H-furo[3,2-e]pirido[3,4-b]indol-7-ona (40,0 mg) como un sólido rojo.

[0147]

Ejemplo de Preparación 25

35 A una mezcla de ácido 8-(2-aminoetil)-5-bromo-1,6-dihidro-2H-furo[3,2-e]indol-7-carboxílico (523 mg), tetrahydrofurano (2,00 ml), y agua (2,00 ml) se añadieron hidrogenocarbonato de sodio (540 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (456 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, después el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para obtener ácido 5-bromo-8-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-1,6-dihidro-2H-furo[3,2-e]indol-7-carboxílico (622 mg) como un sólido beige.

40 [0148]

Ejemplo de Preparación 26

45 A una mezcla de una mezcla (1,85 g) de ácido 8-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4-cloro-1,6-dihidro-2H-furo[3,2-e]indol-7-carboxílico y ácido 7-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-8-cloro-3,5-dihidro-2H-furo[2,3-f]indol-6-carboxílico, y diisopropiletilamina (4,16 ml), hidrocloreuro de metilamina (988 mg), y N,N-dimetil formamida (37,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (2,77 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió agua bajo enfriamiento con hielo, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para obtener un sólido de color marrón amarillento. Éste se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tolueno:cloroformo:metanol = 5:4:0 hasta tolueno:cloroformo:metanol = 50:40:6) para obtener terc-butil{2-[4-cloro-7-(metilcarbamoil)-1,6-dihidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il]etil}carbamato (213 mg) de una fracción de alta polaridad como un compuesto del Ejemplo de Preparación 50 26. Adicionalmente, la fracción de baja polaridad se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se solidificó con etanol para obtener un sólido amarillo de terc-butil {2-[8-cloro-6-(metilcarbamoil)-3,5-dihidro-2H-furo[2,3-f]indol-7-

il]etil]carbamato (750 mg) como un compuesto del Ejemplo de Preparación 66, como se muestra en la tabla más adelante.

[0149]

Ejemplo de Preparación 27

5 A una solución acuosa (30,0 ml) de 3-bromo-4-metoxianilina (2,60 g) se añadió ácido clorhídrico concentrado (3,14 ml). A esta mezcla se añadió lentamente una solución acuosa (30,0 ml) de nitrito de sodio (1,02 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. El pH de esta mezcla se ajustó a 4,5 mediante la adición de una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (Solución A). Se añadió hidróxido de potasio (866 mg) a y se disolvió en agua (30,0 ml), y entonces se añadió etil 2-oxo piperidin-3-carboxilato (2,35 g) a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche (Solución B). A la solución B se añadió la solución A bajo enfriamiento con hielo, y el pH se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético, seguido de agitación durante 4 horas bajo enfriamiento con hielo y después agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo (3,04 g). Una mezcla del sólido obtenido (3,04 g) y ácido fórmico (25,0 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 hasta 10:1) para obtener 7-bromo-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-ona (1,92 g) como un sólido marrón.

[0150]

Ejemplo de Preparación 28

20 A una mezcla de 8-fluoro-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b] indol-1-ona (1,35 g) y etanol (5,00 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (5,00 ml), seguido de agitación a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (2,00 g) en tetrahidrofurano (5,00 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se ajustó para ser débilmente ácida con ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:ácido fórmico (solución en metanol 10%) = 10:0 hasta 10:1) para obtener un sólido amarillo pálido (550 mg). A una mezcla del sólido obtenido (550 mg), diisopropiletilamina (1,41 ml), hidrocloreuro de metilamina (333 mg), y N,N-dimetil formamida (21,7 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (938 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 hasta 10:1) para obtener terc-butyl {2-[7-fluoro-5-metoxi-2-(metilcarbamoil)-1H-indol-3-il]etil]carbamato(185 mg) como un sólido blanco.

[0151]

Ejemplo de Preparación 29

40 A una mezcla de ácido 3-(2-aminoetil)-4,6-difluoro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (2,45 g) y tetrahidrofurano (73,5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (18,1 ml) y agua (15,0 ml). A esta mezcla se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,97 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y después al residuo obtenido se añadió agua, seguido de neutralización con ácido clorhídrico 1 M. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó bajo presión reducida para obtener ácido 3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-4,6-difluoro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (3,35 g) como un sólido blanco.

45 [0152]

Ejemplo de Preparación 30

50 A una mezcla de ácido 3-(1-aminopropan-2-il)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (1,00 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (8,06 ml), y tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió anhídrido acético (0,457 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se ajustó para ser débilmente ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 3-(1-acetamidapropan-2-il)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (1,16 g) como una sustancia amorfa marrón.

[0153]

55 Ejemplo de Preparación 31

5 A una mezcla de ácido 3-(1-aminopropan-2-il)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (1,00 g) y tetrahidrofurano (10,0 ml) se añadió 4-nitrofenil 1-metilcarbamato (790 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. A la mezcla se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5,00 ml), seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 5-metoxi-3-{1-[(metilcarbamoil)amino]propan-2-il}-1H-indol-2-carboxílico (1,23 g) como una sustancia viscosa oleosa marrón.

[0154]

Ejemplo de Preparación 32

10 Se agitó una mezcla de 3-[(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)hidraziniliden]piperidin-2-ona (una mezcla de isómeros E y Z) (3,66 g) y ácido fórmico (65,4 ml) a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 95:5) para obtener un sólido naranja. Este sólido se lavó con acetato de etilo para obtener una mezcla (1,74 g) de 4-cloro-1,2,6,8,9,10-hexahidro-7H-furo[3,2-e]pirido[3,4-b]indol-7-ona y 10-cloro-2,3,5,7,8,9-hexahidro-6H-furo[2,3-f]pirido[3,4-b]indol-6-ona como un sólido naranja.

[0155]

Ejemplo de Preparación 33

20 A una mezcla de ácido 3-(2-aminoetil)-6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (1,90 g) y tetrahidrofurano (38,0 ml) se añadieron diisopropiletilamina (6,54 ml) y anhídrido acético (1,42 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (50,00 ml), seguido de agitación durante 1 hora y acidificación mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (90,0 ml). Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 3-(2-acetamidoetil)-6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (2,21 g) como un sólido amarillo pálido.

25 [0156]

Ejemplos de Preparación 34 a 66

Se prepararon los compuestos mostrados en los Ejemplos de Preparación Nos. (EjP) 34 a 66 en las Tablas siguientes, de la misma manera que los métodos de los Ejemplos de Preparación 1 a 33. Los métodos de preparación, estructuras y los datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos de Preparación se muestran en las Tablas 6 a 15.

30 [0157]

Ejemplo 1

35 A una mezcla de ácido 3-(2-acetamidoetil)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (100 mg), diisopropiletilamina (0,310 ml), hidrocioruro de metilamina (73,3 mg), y N,N-dimetil formamida (1,75 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (206 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 20:1) para obtener 3-(2-acetamidoetil)-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (80,0 mg) como un sólido blanco.

40 [0158]

Ejemplo 2

45 A una mezcla de hidrocioruro de 3-(2-aminoetil)-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (90,0 mg) y diclorometano (5,00 ml) se añadieron diisopropiletilamina (0,163 ml) y anhídrido difluoroacético (0,0470 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 hasta 10:1). El residuo obtenido se solidificó con un disolvente mixto de hexano:acetato de etilo = 2:1 para obtener 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (73,0 mg) como un sólido blanco.

[0159]

Ejemplo 3

50 A una mezcla de hidrocioruro de 3-(2-aminoetil)-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (80,0 mg) y diclorometano (4,44 ml) se añadieron diisopropiletilamina (0,145 ml) y cloruro de propionilo (0,0296 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 hasta 10:1). El residuo obtenido se solidificó con un disolvente mixto de hexano:acetato de etilo = 2:1 para obtener 5-metoxi-N-metil-3-[2-(propionilamino)etil]-1H-indol-2-carboxamida (56,0 mg) como un sólido blanco.

[0160]

5 Ejemplo 4

10 A una mezcla de hidrocloreto de 3-(2-aminoetil)-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (90,0 mg) y acetonitrilo (5,00 ml) se añadieron ácido 2-fluoropropiónico (0,0495 ml), diisopropiletilamina (0,272 ml), y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (181 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 hasta 10:1). El residuo obtenido se solidificó con un disolvente mixto de hexano:acetato de etilo = 2:1 para obtener 3-{2-[(2-fluoropropanoil)amino]etil}-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (70,0 mg) como un sólido blanco.

[0161]

Ejemplo 5

15 A una mezcla de 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-5-hidroxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (102 mg) y N,N-dimetilformamida (3,00 ml) se adicionaron carbonato de potasio (55,2 mg) y yoduro de etilo (0,0318 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, después calentamiento hasta 60 °C, y agitación durante la noche. A esta mezcla se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 94:6) para obtener un sólido incoloro. El sólido obtenido se lavó con hexano:acetato de etilo = 2:1 para obtener 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-5-etoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (9,00 mg) como un sólido incoloro.

20

[0162]

25 Ejemplo 6

A una mezcla de 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-5-hidroxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (103 mg), cloroacetoneitrilo (0,0313 ml), y acetonitrilo (3,00 ml) se adicionaron carbonato de cesio (377 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (24,4 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. A la mezcla se añadió cloroacetoneitrilo (0,0209 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 1 hora. A esta mezcla se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 94:6) para obtener un sólido amarillo pálido. El sólido obtenido se lavó con hexano:acetato de etilo = 2:1 para obtener 5-(cianometoxi)-3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (5,00 mg) como un sólido amarillo pálido.

30

35 [0163]

Ejemplo 7

A una mezcla de ácido 3-(2-acetamidoetil)-6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (200 mg), cloruro de amonio (110 mg), 1-hidroxibenzotriazol (140 mg), y acetonitrilo (4,00 ml) se añadieron trietilamina (0,300 ml) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (200 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 96:4 hasta 9:1). Al producto crudo obtenido se añadió acetato de etilo, seguido de calentamiento. Después, se añadió diisopropiléter al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se secó bajo presión reducida para obtener 3-(2-acetamidoetil)-6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (153 mg) como un sólido blanco.

40

45

[0164]

Ejemplo 8

A hidrocloreto de 3-(2-aminoetil)-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (167 mg) se añadieron tetrahidrofurano (2,00 ml), trietilamina (0,246 ml), y 1,1'-carbonildiimidazol (143 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió metilamina (solución en tetrahidrofurano 2 M, 1,77 ml), seguido de calentamiento hasta 50 °C y agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió gel de sílice a la misma, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 20:1) para obtener 5-metoxi-N-metil-3-{2-[(metilcarbamoil)amino]etil}-1H-indol-2-carboxamida (144 mg) como un sólido blanco.

50

[0165]

Ejemplo 9

5 A hidrocloreto de 3-(2-aminoetil)-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (100 mg) se añadieron tetrahidrofurano (1,20 ml), trietilamina (0,147 ml), y etilisocianato (0,0415 ml), seguido de agitación durante 1 hora. A la mezcla se añadieron gel de sílice y metanol, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 94:6) para obtener un sólido incoloro. El sólido obtenido se lavó con hexano/acetato de etilo para obtener 3-{2-[(etilcarbamoil)amino]etil}-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (86,0 mg) como un sólido incoloro.

[0166]

10 Ejemplo 10

15 A una mezcla de hidrocloreto de 3-(2-aminoetil)-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (116 mg), diisopropiletilamina (0,146 ml), y tetrahidrofurano (4,63 ml) se añadió 4-nitrofenil 1-metoxicarbamato (90,9 mg), calentamiento hasta 60 °C y agitación durante 3,5 horas. A la mezcla se añadió cloroformo y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, seguido de agitación, y la capa orgánica se separó empleando un separador de fases (Biotage) y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1 hasta 10:1 gel de sílice amino). El producto crudo obtenido se solidificó con diisopropil éter, y el sólido obtenido se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para obtener 5-metoxi-3-{2-[(metoxicarbamoil)amino]etil}-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (42,6 mg).

[0167]

20 Ejemplo 11

25 A una mezcla de ácido 3-(2-aminoetil)-5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico (123 mg) y tetrahidrofurano (2,0 ml) se añadieron diisopropiletilamina (0,448 ml) y anhídrido acético (0,074 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (3,00 ml), seguido de agitación durante 1 hora, y después a la misma se añadió ácido clorhídrico 1 M (3,00 ml), seguido de concentración bajo presión reducida. El residuo se suspendió en etanol, los materiales insolubles se separaron mediante filtración, y después el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido (144 mg), hidrocloreto de metilamina (175 mg), diisopropiletilamina (0,622 ml), y N,N-dimetil formamida (4,65 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (592 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 100:1 hasta 20:1) y el producto crudo obtenido se solidificó con dietiléter y el sólido obtenido se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para obtener 3-(2-acetamidoetil)-5-metoxi-N-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxamida (81,0 mg) como un sólido amarillo pálido.

35 [0168]

Ejemplo 12

40 A una mezcla de ácido 3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (300 mg), diisopropiletilamina (0,696 ml), hidrocloreto de metilamina (165 mg), y N,N-dimetil formamida (11,8 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (464 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 10:1) para obtener un sólido blanco (190 mg). A una mezcla del sólido obtenido (190 mg) y dioxano (5,00 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (solución en dioxano 4 M, 5,00 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo (158 mg). A una mezcla del sólido obtenido (47,0 mg) y diclorometano (5,00 ml) se añadieron diisopropiletilamina (0,126 ml) y anhídrido acético (0,016 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 hasta 10:1). El residuo obtenido se lavó con diisopropiléter:dietiléter para obtener 3-(2-acetamidoetil)-6-cloro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (33,0 mg) como un sólido blanco.

[0169]

Ejemplo 13

55 A una mezcla de terc-butil {2-[7-fluoro-5-metoxi-2-(metilcarbamoil)-1H-indol-3-il]etil}carbamato (185 mg) y dioxano (4,87 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (solución en dioxano 4 M, 5,09 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente

5 durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo (140 mg). A una mezcla del sólido obtenido (70,0 mg) y diclorometano (5,00 ml) se añadieron diisopropiletilamina (0,119 ml) y anhídrido acético (0,0329 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 hasta 10:1). El residuo obtenido se solidificó con hexano:acetato de etilo = 1:1 para obtener 3-(2-acetamidoetil)-7-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (31,0 mg) como un sólido blanco.

[0170]

Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 14 a 29, 31 a 33, 35 a 37 y 39 a 55 mostrados en las Tablas siguientes, de la misma manera que los métodos de los Ejemplos 1 a 13.

10 [0171]

Ejemplo 30

15 A una mezcla de terc-butil [2-(2-carbamoil-5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]carbamato (1,72 g) y dioxano (15,0 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (solución en dioxano 4 M, 15,00 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo (1,15 g). A una mezcla del sólido amarillo obtenido (100 mg) y diclorometano (5,56 ml) se añadieron diisopropiletilamina (0,190 ml) y cloruro de butirilo (0,0388 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 hasta 10:1). El residuo obtenido se solidificó con hexano:acetato de etilo = 2:1 para obtener 3-[2-(butirilamino)etil]-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (77,0 mg) como un sólido blanco.

20 [0172]

Ejemplo 34

25 A una mezcla de ácido 3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (300 mg), diisopropiletilamina (0,696 ml), hidrocloreto de metilamina (165 mg), y N,N-dimetil formamida (11,8 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (464 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 10:1) para obtener un sólido blanco (190 mg). A una mezcla del sólido blanco obtenido (190 mg) y dioxano (5,00 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (solución en dioxano 4 M, 5,00 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche, y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo (158 mg). A una mezcla del residuo obtenido (43,0 mg) y diclorometano (2,69 ml) se añadieron diisopropiletilamina (0,116 ml) y cloruro de butirilo (0,021 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 hasta 10:1). El residuo obtenido se lavó con diisopropiléter:dieléter para obtener 3-[2-(butirilamino)etil]-6-cloro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (35,0 mg) como un sólido blanco.

[0173]

Ejemplo 38

40 A una mezcla de terc-butil [2-(2-carbamoil-5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]carbamato (1,72 g) y dioxano (15,00 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (solución en dioxano 4 M, 15,00 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo (1,15 g). A una mezcla del sólido amarillo obtenido (100 mg) y diisopropiletilamina (0,317 ml), ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (0,065 ml), y acetonitrilo (5,00 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (211 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 10:1) para obtener 5-metoxi-3-{2-[(3,3,3-trifluoropropanoil)amino]etil}-1H-indol-2-carboxamida (90,0 mg).

[0174]

Ejemplo 56

50 A una mezcla de ácido 3-(2-acetamidoetil)-6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (2,11 g), diisopropiletilamina (6,14 ml), hidrocloreto de metilamina (1,45 g), y N,N-dimetil formamida (42,2 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (6,82 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo y extracción adicional con cloroformo/metanol (10:1). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y después el

residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 10:1) para obtener 3-(2-acetamidoetil)-6-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (1,64 g).

5 La 3-(2-acetamidoetil)-6-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (1,46 g) previamente obtenida se disolvió en etanol calentado (18 ml), se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó a 50 °C durante la noche bajo presión reducida para obtener 3-(2-acetamidoetil)-6-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (1,00 g) como un cristal incoloro.

[0175]

Ejemplo 57

10 A una mezcla de ácido 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (2,48 g), hidrocloreto de metilamina (2,54 g), diisopropiltilamina (9,00 ml), y N,N-dimetil formamida (49,6 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (8,57 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo y extracción adicional con cloroformo/metanol (10:1). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

15 Los materiales insolubles se separaron mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 hasta 10:1) para obtener 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-6-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (1,42 g).

20 La 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-6-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (1,24 g) previamente obtenida se disolvió en etanol calentado (23 ml), se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó a 50 °C durante la noche bajo presión reducida para obtener 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-6-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (932 mg).

[0176] Las estructuras de los compuestos Ejemplo se muestran en las Tablas 16 a 25, y los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación se muestran en las Tablas 26 a 29, respectivamente.

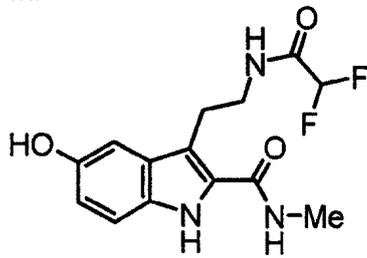
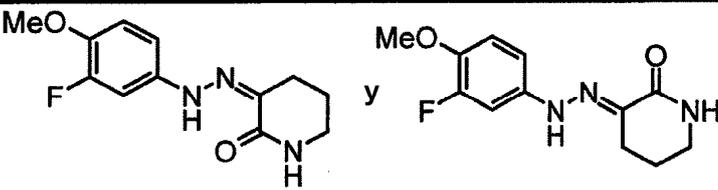
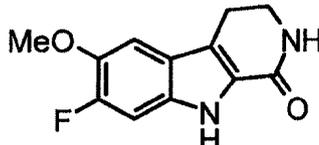
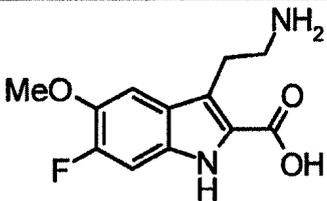
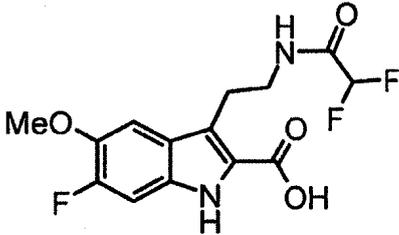
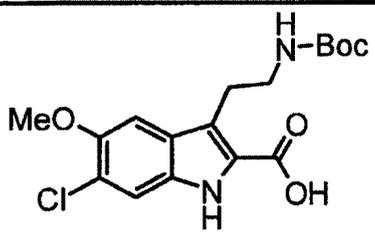
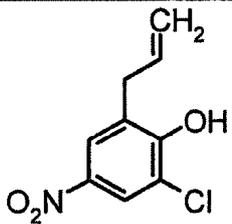
[0177]

[Tabla 6]

EjP	PSin	Estr	DATOS
1	1		ESI+: 293
2	2		ESI+: 305
3	3		ESI+: 277
4	4		ESI+: 363
5	5		ESI+: 348
6	6		ESI+: 248

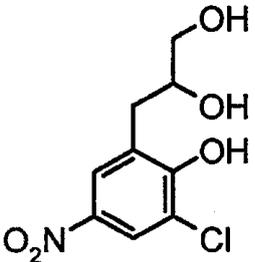
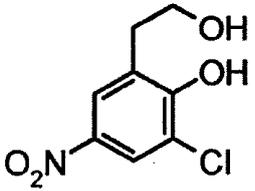
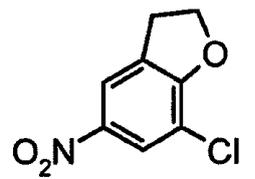
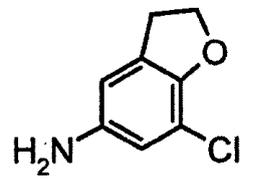
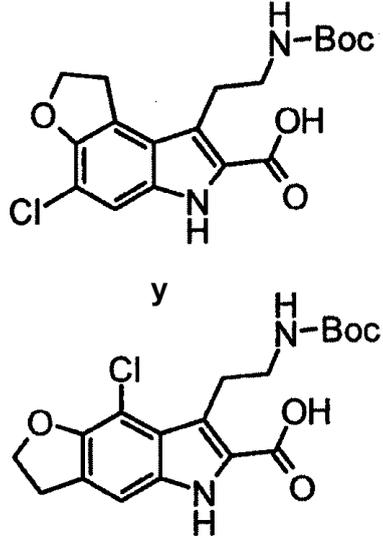
[0178]

[Tabla 7]

EjP	PSín	Estr	DATOS
7	7		APCI/ES I+: 312
8	8		ESI+: 252
9	9		ESI+: 235
10	10		ESI+: 253
11	11		APCI/ES I+: 331
12	12		ESI+: 369, 371
13	13		ESI+: 214

[0179]

[Tabla 8]

EjP	PSin	Estr	DATOS
14	14		ESI-: 246
15	15		APCI/ESI-: 216
16	16		EI: 199, 201
17	17		ESI+: 170
18	18		APCI/ESI-: 379

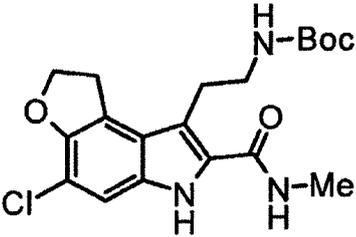
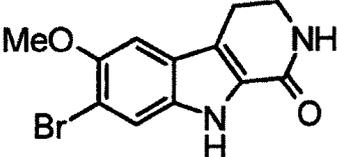
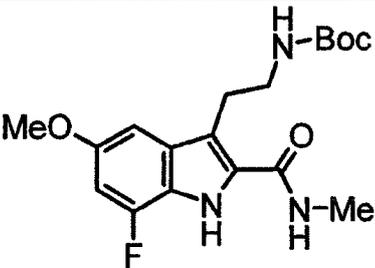
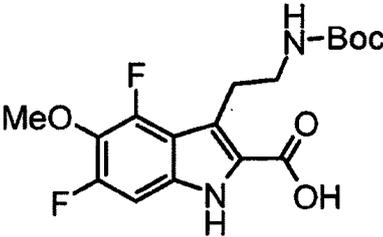
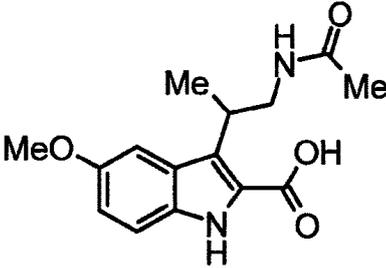
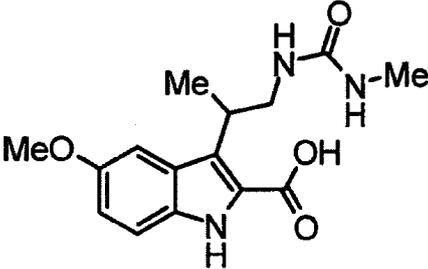
[0180]

[Tabla 9]

EjP	PSin	Estr	DATOS
19	19	<p style="text-align: center;">y</p>	APCI/ESI-: 463
20	20		APCI/ESI-: 358
21	21		EI: 235
22	22		ESI+:314, 316
23	23		ESI+:214, 216
24	24		EI: 306, 308
25	25		ESI+:425, 427

[0181]

[Tabla 10]

EjP	PSín	Estr	DATOS
26	26		APCI/ESI-: 392
27	27		ESI+:295, 297
28	28		ESI+: 366
29	29		ESI+: 371
30	30		ESI+: 291
31	31		ESI+: 306

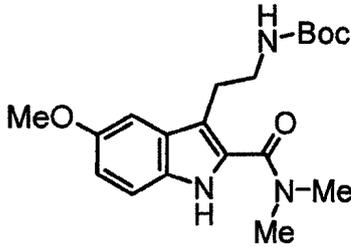
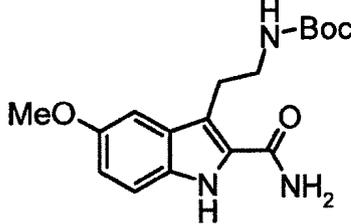
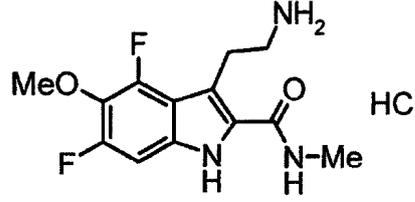
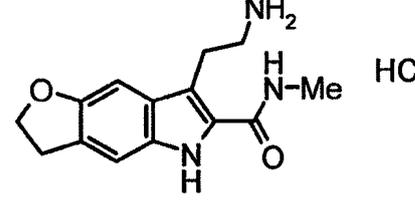
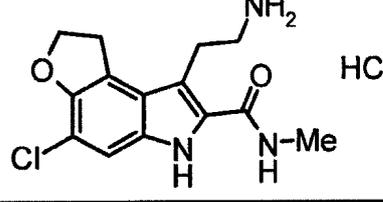
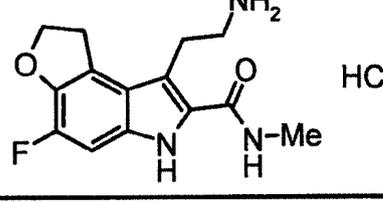
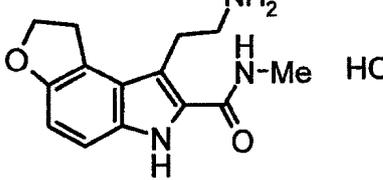
[0182]

[Tabla 11]

EjP	PSin	Estr	DATOS
32	32	<p style="text-align: center;">y</p>	APCI/ESI+ : 263
33	33		ESI+: 295
34	3		ESI+: 335
35	5		ESI+: 384
36	5		APCI/ESI-: 436, 438
37	5		ESI+: 362

[0183]

[Tabla 12]

EjP	PSín	Estr	DATOS
38	5		ESI+: 362
39	5		ESI-: 332
40	6		HCl ESI+: 284
41	6		HCl APCI/ESI+: 260
42	6		HCl APCI/ESI+: 294
43	6		HCl ESI+: 278
44	6		HCl APCI/ESI+: 260

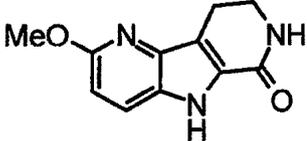
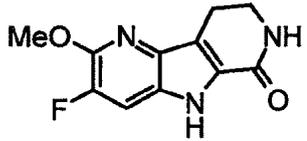
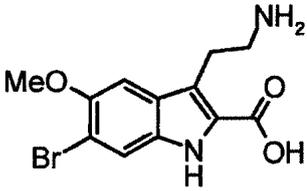
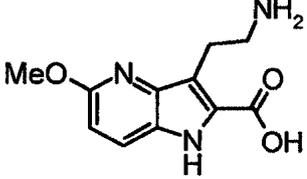
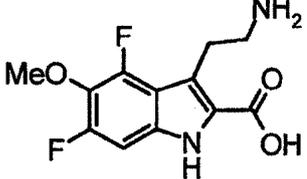
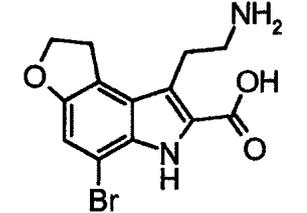
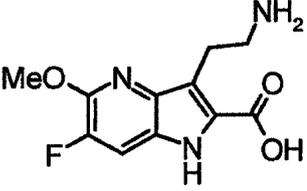
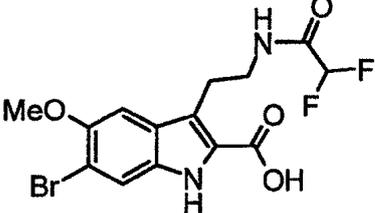
[0184]

[Tabla 13]

EjP	PSin	Estr	DATOS
45	8		ESI-:266, 268
46	8		ESI+: 235
47	8		APCI/ESI+: 280
48	8		ESI+: 264
49	8		APCI/ESI+: 324, 326
50	8		ESI+: 253
51	9		ESI+:251, 253

[0185]

[Tabla 14]

EjP	PSín	Estr	DATOS
52	9		ESI+: 218
53	9		ESI+: 236
54	10		ESI-: 311, 313
55	10		ESI+: 236
56	10		ESI+: 271
57	10		ESI+: 325, 327
58	10		FAB+: 254
59	11		ESI+: 391, 393

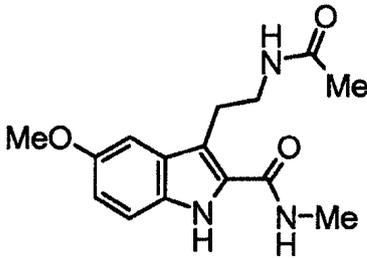
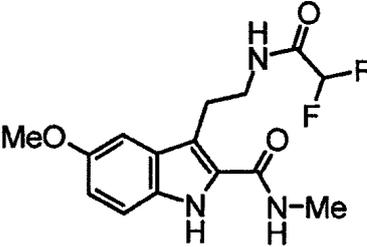
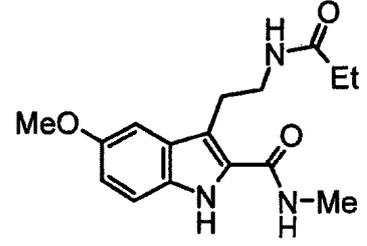
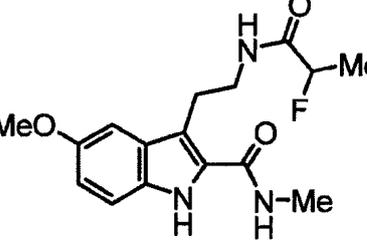
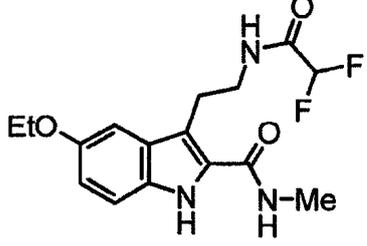
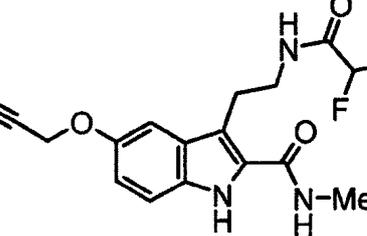
[0186]

[Tabla 15]

EjP	PSin	Estr	DATOS
60	20		APCI/ESI-: 358
61	26		APCI/ESI+: 478
62	32		APCI/ESI+: 247
63	5		ESI+:366
64	6		ESI+:266
65	25		ESI+:353
66	26		APCI/ESI-: 392

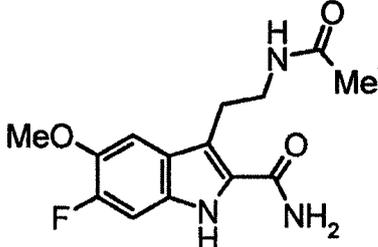
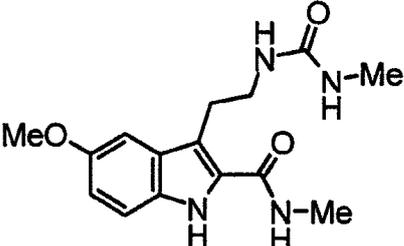
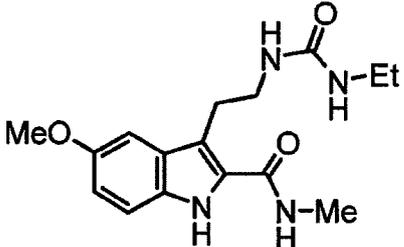
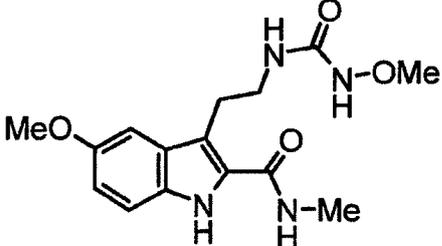
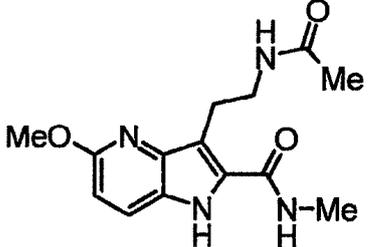
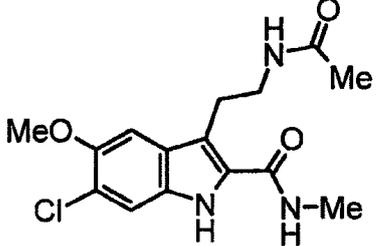
[0187]

[Tabla 16]

Ej	Estr
1	 <chem>CN(C)C(=O)c1c(CCN(C)C)nc2ccc(OC)cc12</chem>
2	 <chem>CN(C)C(=O)c1c(CCN(C)CCF)nc2ccc(OC)cc12</chem>
3	 <chem>CN(C)C(=O)c1c(CCN(C)CC)nc2ccc(OC)cc12</chem>
4	 <chem>CN(C)C(=O)c1c(CCN(C)CCN(C)CF)nc2ccc(OC)cc12</chem>
5	 <chem>CN(C)C(=O)c1c(CCN(C)CCF)nc2ccc(OCC)cc12</chem>
6	 <chem>CN(C)C(=O)c1c(CCN(C)CCF)nc2ccc(OCC#N)cc12</chem>

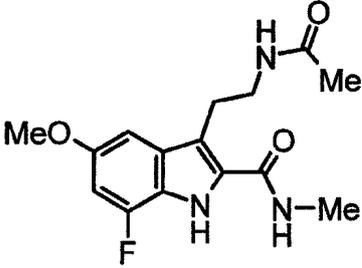
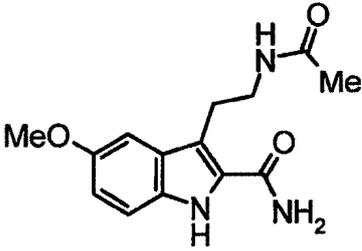
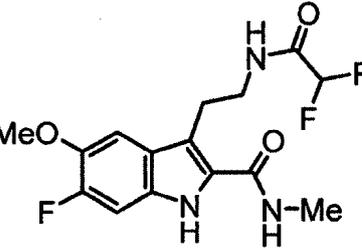
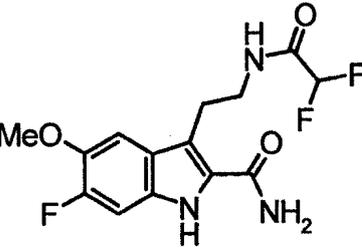
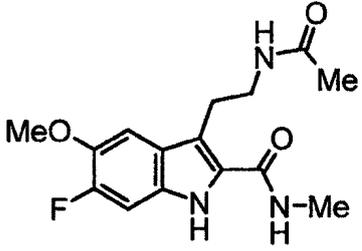
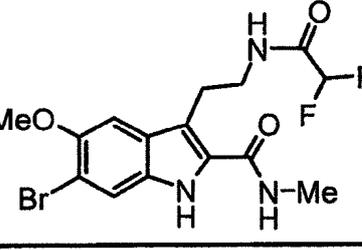
[0188]

[Tabla 17]

Ej	Estr
7	 <chem>CNC(=O)CCc1c[nH]c2cc(F)c(OC)cc12</chem>
8	 <chem>CNC(=O)CCc1c[nH]c2ccc(OC)cc12</chem>
9	 <chem>CCNC(=O)CCc1c[nH]c2ccc(OC)cc12</chem>
10	 <chem>CN(C)C(=O)CCc1c[nH]c2ccc(OC)cc12</chem>
11	 <chem>CNC(=O)CCc1c[nH]c2cc(OC)nc12</chem>
12	 <chem>CNC(=O)CCc1c[nH]c2cc(Cl)c(OC)cc12</chem>

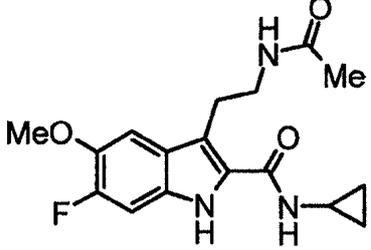
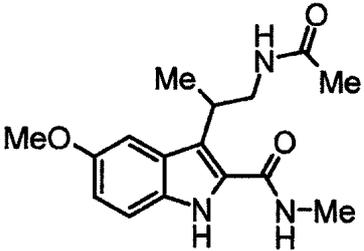
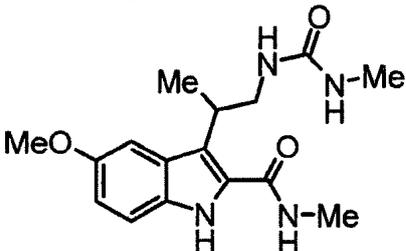
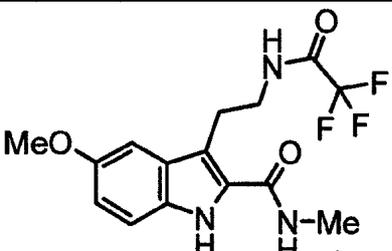
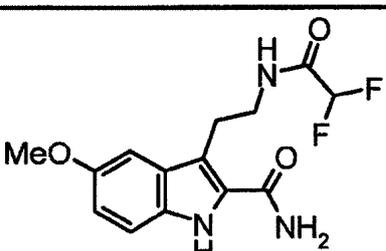
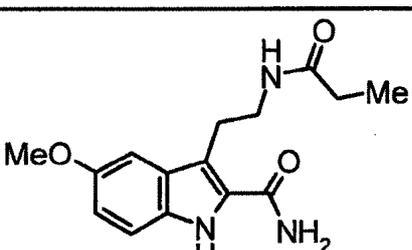
[0189]

[Tabla 18]

Ej	Estr
13	
14	
15	
16	
17	
18	

[0190]

[Tabla 19]

Ej	Estr
19	 <chem>CN(C)C(=O)NCCC1=C(NC(=O)C2CC2)C3=CC=C(OC)C(F)=C3N1</chem>
20	 <chem>CN(C)C(=O)NCCC1=C(NC(=O)N)C2=CC=C(OC)C=C2N1</chem>
21	 <chem>CN(C)C(=O)NCCC1=C(NC(=O)N)C2=CC=C(OC)C=C2N1</chem>
22	 <chem>CN(C)C(=O)NCCC1=C(NC(=O)N)C2=CC=C(OC)C=C2N1</chem>
23	 <chem>NC(=O)NCCC1=C(NC(=O)N)C2=CC=C(OC)C=C2N1</chem>
24	 <chem>CN(C)C(=O)NCCC1=C(NC(=O)N)C2=CC=C(OC)C=C2N1</chem>

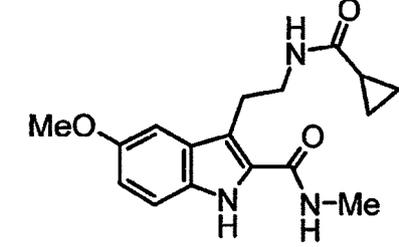
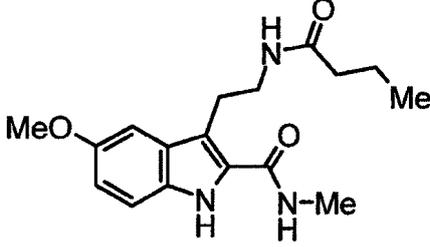
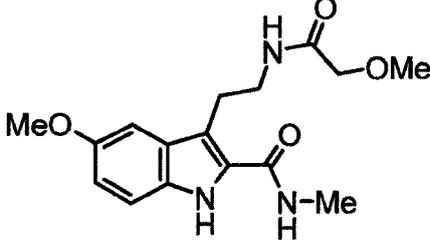
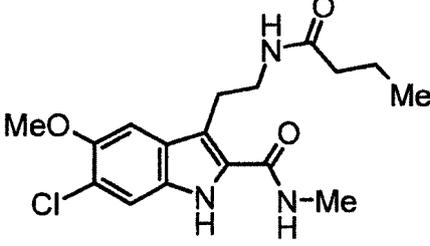
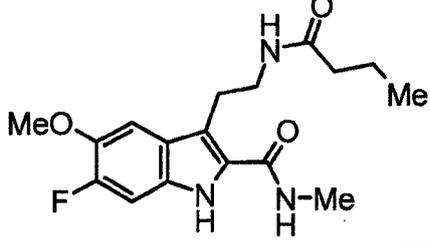
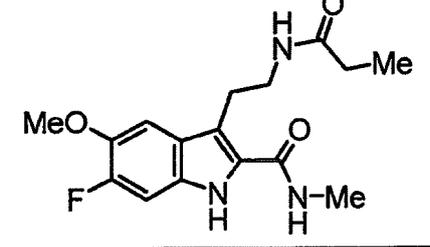
[0191]

[Tabla 20]

Ej	Estr
25	
26	
27	
28	
29	
30	

[0192]

[Tabla 21]

Ej	Estr
31	
32	
33	
34	
35	
36	

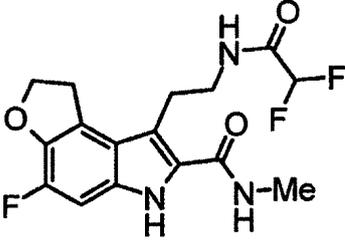
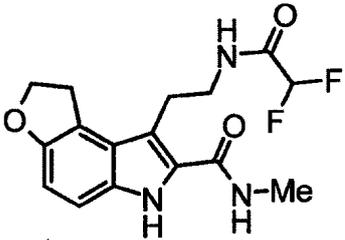
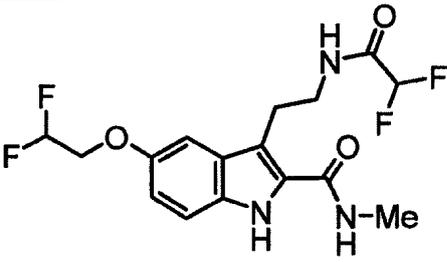
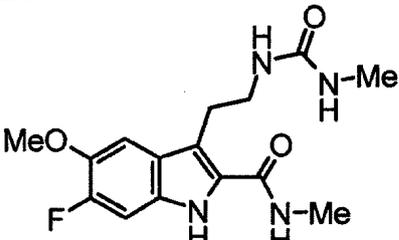
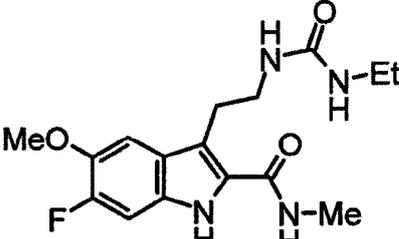
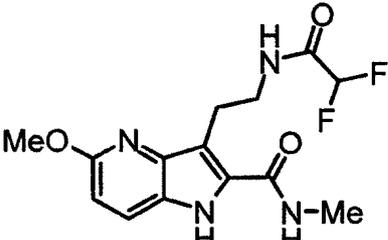
[0193]

[Tabla 22]

Ej	Estr
37	
38	
39	
40	
41	
42	

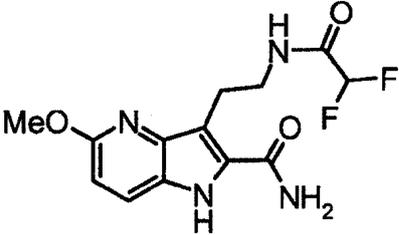
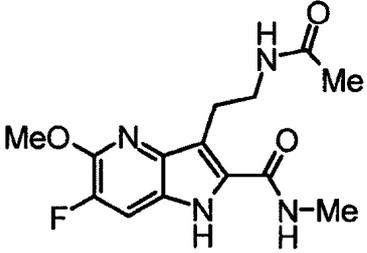
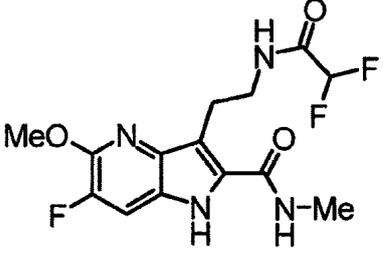
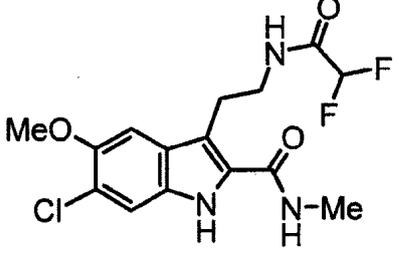
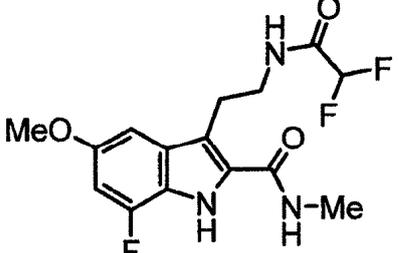
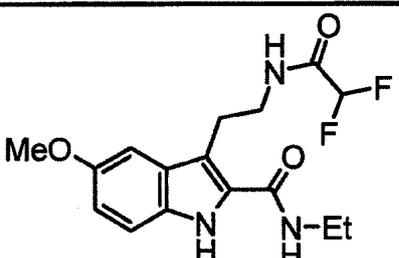
[0194]

[Tabla 23]

Ej	Estr
43	
44	
45	
46	
47	
48	

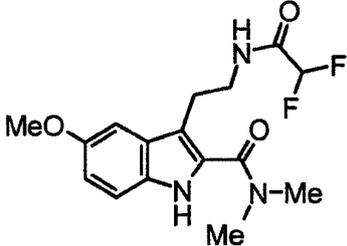
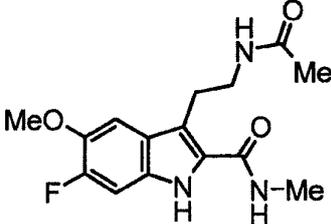
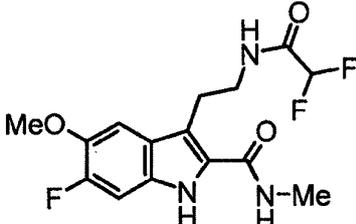
[0195]

[Tabla 24]

Ej	Estr
49	
50	
51	
52	
53	
54	

[0196]

[Tabla 25]

Ej	Estr
55	
56	
57	

[0197]

[Tabla 26]

Ej	Sín	DATOS
1	1	ESI+: 290 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 1.79 (3H, s), 2.83 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.07-3.24 (4H, m), 3.77 (3H, s), 6.85 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93-7.98 (1H, m), 8.12-8.17 (1H, m), 11.03 (1H, s)
2	2	ESI+: 326 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 2.82 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.18 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.35- 3.39 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.14 (1H, t, J = 53.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93-7.97 (1H, m), 9.01-9.06 (1H, m), 11.05 (1H, s) p.f. : 212-215°C
3	3	ESI+: 304
4	4	ESI+: 322
5	5	ESI+: 340
6	6	ESI+: 351
7	7	ESI+: 294
8	8	ESI+: 305 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 2.57 (3H, d, J = 4.7 Hz), 2.85 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.03- 3.09 (2H, m), 3.14-3.21 (2H, m), 3.77 (3H, s), 5.88 (1H, q, J = 4.7 Hz), 6.12 (1H, t, J = 5.1 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.28 (1H, d, 8.8 Hz), 8.02 (1H, q, J = 4.5 Hz), 11.03 (1H, s)
9	9	ESI+: 319
10	10	ESI+: 321
11	11	ESI+: 291

[0198]

[Tabla 27]

Ej	Sín	DATOS
12	12	ESI+: 324, 326 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 1.78 (3H, s), 2.83 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.07-3.11 (2H, m), 3.20-3.25 (2H, m), 3.87 (3H, s), 7.29 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.99-8.14 (2H, m), 11.15 (1H, s)
13	13	ESI+: 308
14	1	ESI+: 276
15	1	ESI+: 344 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 2.80 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.18 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.35- 3.40 (2H, m), 3.85 (3H, s), 6.13 (1H, t, J = 53.7 Hz), 7.22 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.92-7.97 (1H, m), 8.99-9.03 (1H, m), 11.13 (1H, s)
16	1	ESI+: 330
17	1	ESI+: 308 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 1.79 (3H, s), 2.82 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.07-3.11 (2H, m), 3.19-3.25 (2H, m), 3.85 (3H, s), 7.20 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93-7.98 (1H, m), 8.11- 8.15 (1H, m), 11.12 (1H, s)
18	1	ESI+: 404, 406
19	1	ESI+: 334
20	1	ESI+: 304
21	1	ESI+: 319
22	2	ESI+: 344
23	13	ESI+: 312
24	13	ESI+: 290
25	2	ESI+: 302
26	2	ESI+: 336
27	2	ESI+: 320
28	2	ESI+: 302
29	2	ESI+: 316
30	30	ESI+: 304
31	3	ESI+: 316
32	3	ESI+: 318 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 0.82 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.44-1.53 (2H, m), 2.01 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.83 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.07-3.11 (2H, m), 3.22-3.27 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.85 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.94-7.99 (1H, m), 8.05-8.08 (1H, m), 11.02 (1H, s)
33	3	ESI+: 320

[0199]

[Tabla 28]

Ej	Sin	DATOS
34	34	ESI+: 352, 354 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 0.80 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.43-1.52 (2H, m), 2.01 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.83 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.08-3.11 (2H, m), 3.22-3.27 (2H, m), 3.87 (3H, s), 7.29 (1H, s), 7.44 (1H, s), 8.02-8.07 (2H, m), 11.15 (1H, s)
35	3	ESI+: 336 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.43-1.52 (2H, m), 2.01 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.83 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.08-3.12 (2H, m), 3.22-3.26 (2H, m), 3.86 (3H, s), 7.20 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94-7.99 (1H, m), 8.04-8.07 (1H, m), 11.11 (1H, s)
36	3	ESI+: 322 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.7 Hz), 2.04 (2H, q, J = 7.7 Hz), 2.82 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.08-3.12 (2H, m), 3.21-3.26 (2H, m), 3.85 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93-8.05 (2H, m), 11.11 (1H, s)
37	3	ESI+: 326
38	38	ESI+: 344
39	4	ESI+: 358
40	4	ESI+: 362
41	4	ESI+: 338
42	4	ESI+: 372
43	4	ESI+: 356
44	4	ESI+: 338
45	6	ESI+: 376
46	8	ESI+: 323
47	9	ESI+: 337
48	11	ESI+: 327 1H-NMR(CDC13) δ : 3.10(3H,d,J=4.8Hz),3.32(2H,t,J=7.2Hz),3.66-3.71(2H,m),3.99(3H,s),5.88(1H,t,J=54Hz),6.73(1H,d,J=8.9Hz),6.85(1H,brs),7.42(1H,brs),7.62(1H,d,J=8.9Hz),9.08(1H,brs)
49	11	ESI+: 313
50	11	ESI+: 309
51	11	ESI+: 345
52	12	ESI+: 360, 362

[0200]

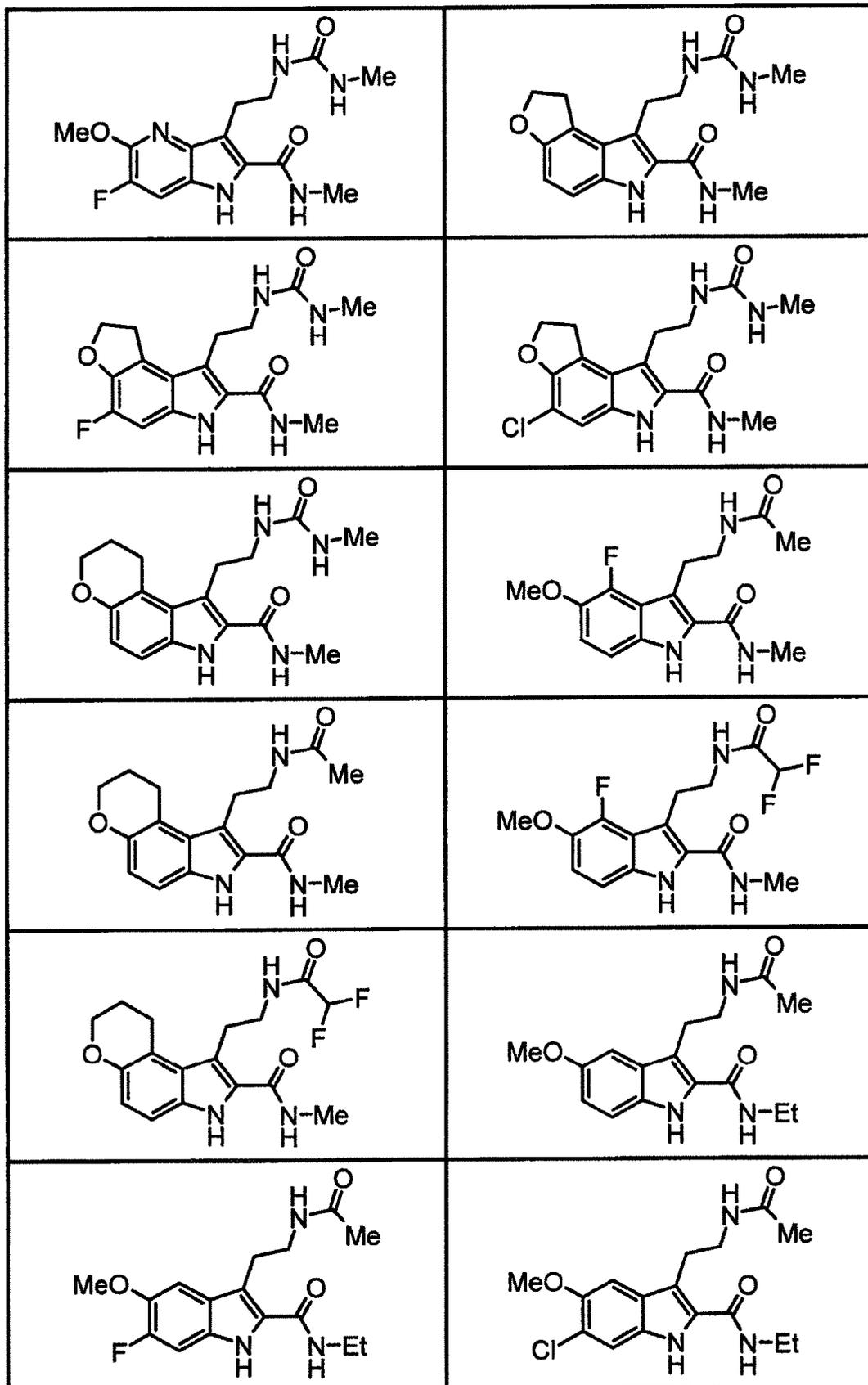
[Tabla 29]

Ej	Sín	DATOS
53	13	ESI+: 344 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 2.82 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.19 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.35-3.40 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.11 (1H, t, J = 53.8 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 2.0, 12.5 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.07-8.12 (1H, m), 8.95-8.99 (1H, m), 11.38 (1H, s)
54	13	ESI+: 340
55	13	ESI+: 340
56	56	ESI+: 308 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 1.79 (3H, s), 2.83 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.06-3.14 (2H, m), 3.18-3.26 (2H, m), 3.85 (3H, s), 7.20 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90-8.02 (1H, m), 8.08-8.18 (1H, m), 11.12 (1H, s) p.f. : 209-212°C
57	57	ESI+: 344 1H-NMR(DMSO-d6) δ : 2.81 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.18 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.33-3.42 (2H, m), 3.85 (3H, s), 6.13 (1H, t, J = 53.7 Hz), 7.22 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88-8.00 (1H, m), 8.95-9.08 (1H, m), 11.13 (1H, s) p.f. : 196-200°C

5 [0201]

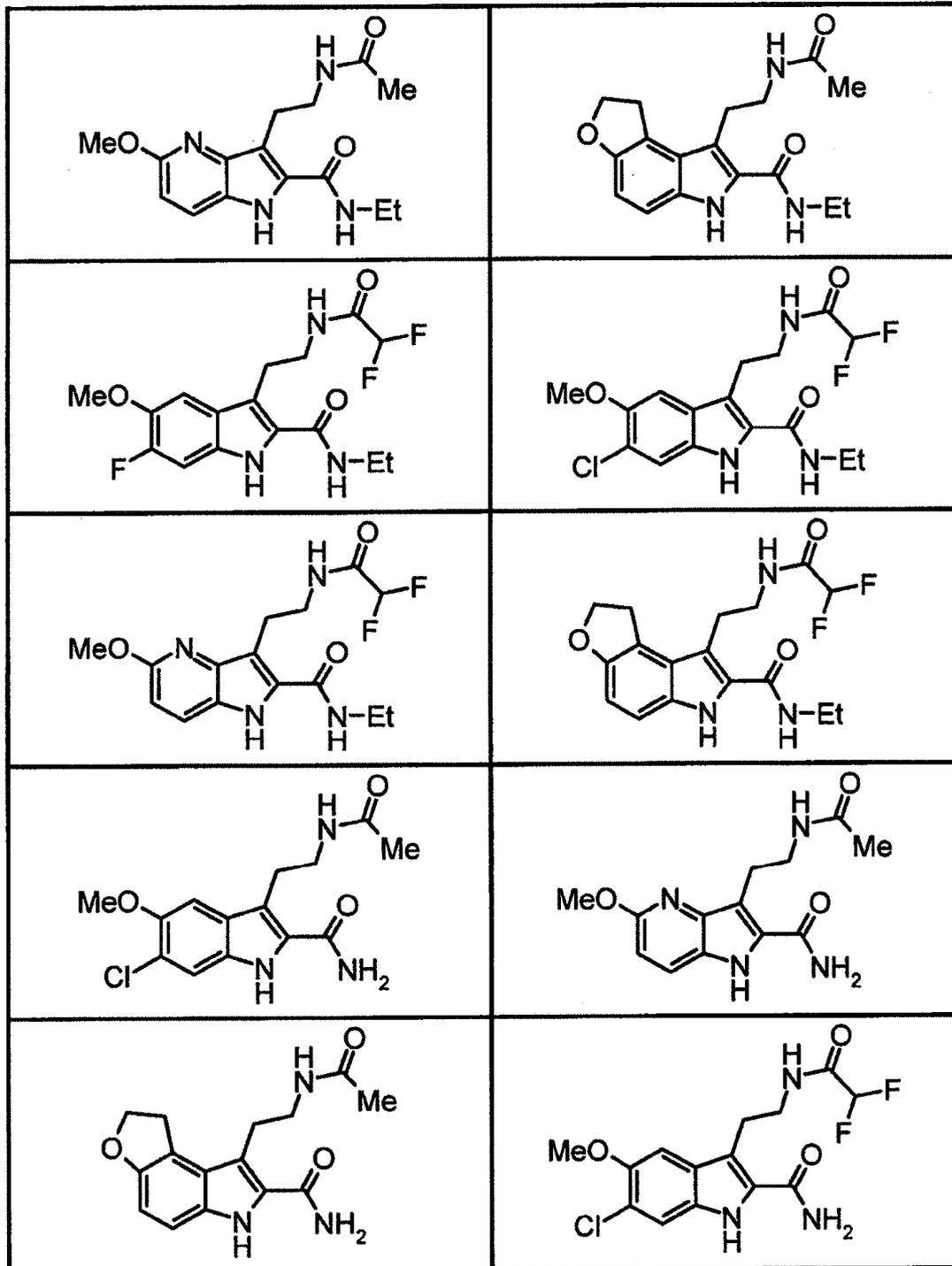
Además, las estructuras de otros compuestos del compuesto de la fórmula (I) se muestran en las Tablas 30 a 34. Éstos se pueden preparar fácilmente mediante cualquiera de los métodos de preparación anteriores, los métodos descritos en los Ejemplos, los métodos evidentes para aquellos expertos en la materia, o métodos modificados de los mismos.

[Tabla 31]



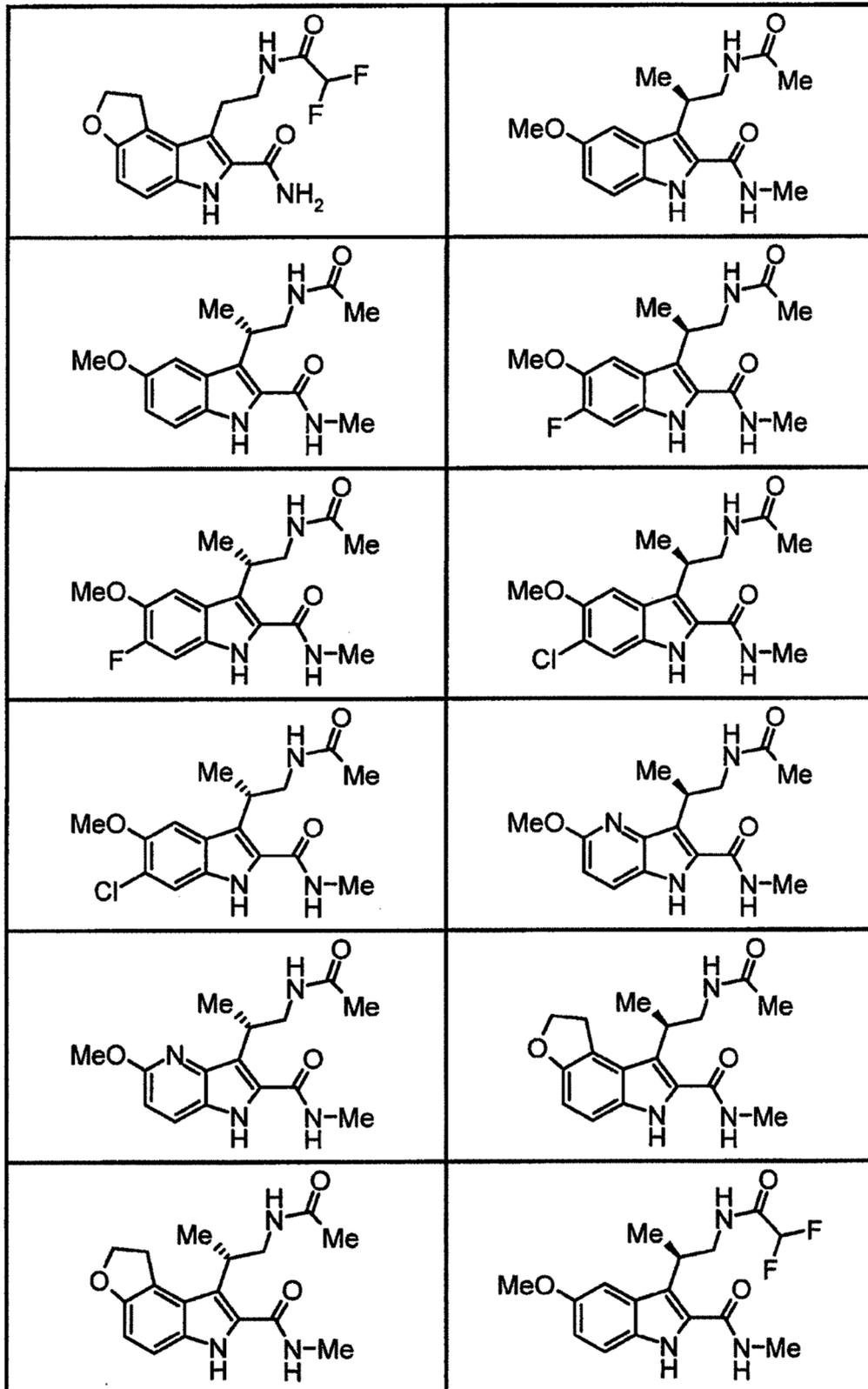
[0204]

[Tabla 32]



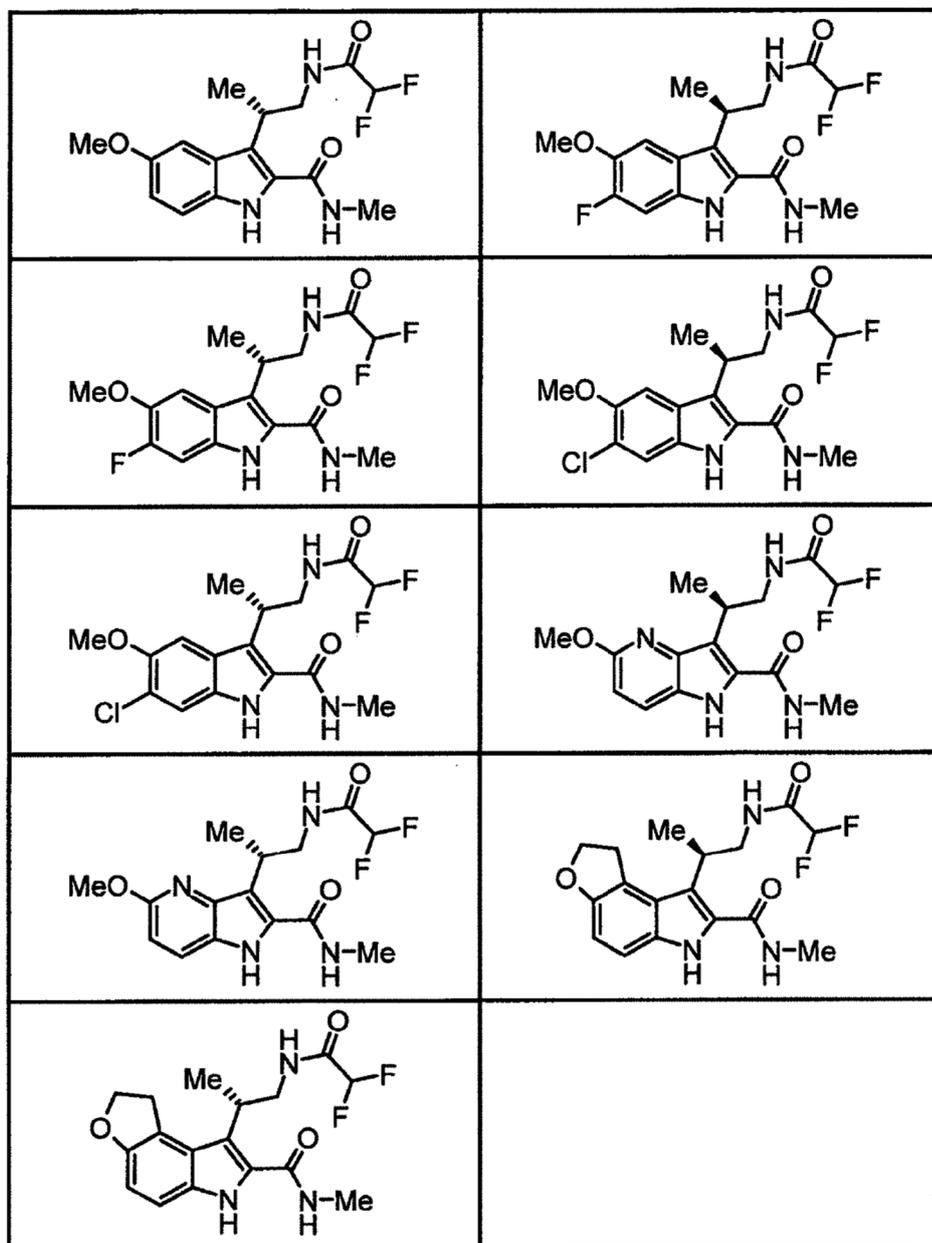
[0205]

[Tabla 33]



[0206]

[Tabla 34]



5 Aplicabilidad Industrial:

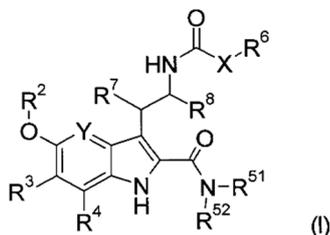
[0207]

10

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo es un compuesto que actúa como un agonista del receptor MT1 y/o MT2 periférico y que no exhibe una acción sobre el sueño durante la administración de una dosis eficaz en la aplicación para el tratamiento de incontinencia urinaria, y por lo tanto, es posible separar la acción sobre incontinencia urinaria y la acción sobre la enfermedad del sistema nervioso central. Por lo tanto, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se puede emplear como un ingrediente activo para una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades urológicas; en una realización, síntomas del tracto urinario inferior; en otra realización, síntoma de almacenamiento de orina, en otra realización, incontinencia urinaria; en otra realización más, incontinencia urinaria de esfuerzo; y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:



donde

- 5 Y es N o CR¹,
R¹, R³, y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son cada uno alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-halógeno-alquilo C₁₋₆ y -NR⁹R¹⁰, H, o halógeno,
- 10 R² es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y ciano, y
R² puede estar combinado con R¹ para formar -(CH₂)_n -, o R² puede estar combinado con R³ para formar -(CH₂)_n -,
n es 2 o 3,
- 15 R⁵¹ y R⁵² son iguales o diferentes entre sí y son alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G², cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G¹, o H, y además, R⁵¹ y R⁵² pueden estar combinados con un átomo de nitrógeno al cual están enlazados para formar amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G¹,
- 20 X es un enlace, -NR¹¹-, o -NR¹¹-O-,
R¹¹ es H o alquilo C₁₋₆,
R⁶ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G⁴, o cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo G³,
además, cuando -X-R⁶- es NR¹¹-R⁶, R⁶ y R¹¹ pueden estar combinados con un átomo de nitrógeno al cual están enlazados para formar amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G³,
- 25 R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes entre sí y son cada uno alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, y -O-halógeno-alquilo C₁₋₆, o H,
Grupo G¹ y Grupo G³ incluyen alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-halógeno-alquilo C₁₋₆, y -NR⁹R¹⁰,
- 30 Grupo G² y Grupo G⁴ incluyen halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-halógeno-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, -O-(cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno), y -NR⁹R¹⁰, y
R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes entre sí y son H o alquilo C₁₋₆.
- 35 2. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, donde
R¹ es alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-alquilo C₁₋₆, y -O-halógeno-alquilo C₁₋₆, H, o halógeno,
R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-alquilo C₁₋₆, y -O-halógeno-alquilo C₁₋₆, H, o halógeno,
- 40

R^{51} y R^{52} son iguales o diferentes entre sí y son cada uno alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G^{21} , cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G^{11} , o H, donde el Grupo G^{11} incluye alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , halógeno, -OH, y -O-alquilo C_{1-6} , y el Grupo G^{21} incluye halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -O-halógeno-alquilo C_{1-6} , y NR^9R^{10} ,

5 R^6 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G^{41} , o cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo G^{31} , donde el Grupo G^{31} incluye alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , halógeno, -OH, y -O-alquilo C_{1-6} , y el Grupo G^{41} incluye halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -O-halógeno-alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo, y

R^7 y R^8 son iguales o diferentes entre sí y son alquilo C_{1-6} o H.

10

3. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 2, donde

R^1 es H o halógeno,

R^2 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y ciano, y además R^2 puede estar combinado con R^1 para formar $-(CH_2)_2-$, o R^2 puede estar combinado con R^3 para formar $-(CH_2)_2$,

15

R^3 y R^4 son iguales o diferentes entre sí y son H o halógeno,

R^{51} y R^{52} son iguales o diferentes entre sí y son alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, o H,

X es un enlace, -NH-, o -NH-O-,

20

cuando X es un enlace, R^6 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y -O-alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo, o

cuando X es -NH- o -NH-O-, R^6 es alquilo C_{1-6} , y

R^7 y R^8 son todos H.

4. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 3, donde

25

R^2 es alquilo C_{1-6} ,

R^{51} y R^{52} son iguales o diferentes entre sí y son alquilo C_{1-6} o H, y

cuando X es un enlace, R^6 es alquilo C_{1-6} o halógeno-alquilo C_{1-6} , o

cuando X es -NH- o -NH-O-, R^6 es alquilo C_{1-6} .

30

5. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 4, donde

R^1 es H o F,

R^2 es metilo,

R^3 y R^4 son iguales o diferentes entre sí y son H o F,

R^{51} es metilo,

35

R^{52} es H,

X es un enlace o -NH-, y

cuando X es un enlace, R^6 es metilo o difluorometilo, o

cuando X es -NH-, R^6 es metilo.

40

6. El compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde Y es CR^1 , R^1 es H, y X es un enlace.

7. El compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde Y es CR¹, R¹ es H, y X es -NH-.
- 5 8. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
 3-(2-acetamidoetil)-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-6-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 3-(2-acetamidoetil)-6-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida, y
 10 5-metoxi-N-metil-3-{2-[(metilcarbamoil)amino]etil}-1H-indol-2-carboxamida.
9. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 8, donde el compuesto es 3-(2-acetamidoetil)-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida.
- 15 10. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 8, donde el compuesto es 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida.
11. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 8, donde el compuesto es 3-{2-[(difluoroacetil)amino]etil}-6-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida.
 20
12. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 8, donde el compuesto es 3-(2-acetamidoetil)-6-fluoro-5-metoxi-N-metil-1H-indol-2-carboxamida.
13. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 8, donde el compuesto es 5-metoxi-N-metil-3-{2-[(metilcarbamoil)amino]etil}-1H-indol-2-carboxamida.
 25
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 15. El compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en un método para prevenir o tratar incontinencia urinaria.