



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 343 286**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 9/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07847384 .0**

(96) Fecha de presentación : **27.11.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2099799**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2009**

(54) Título: **Derivados de espiro-piperidina.**

(30) Prioridad: **07.12.2006 EP 06125645**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.07.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.07.2010

(73) Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Bissantz, Caterina;**
Grundschober, Christophe;
Masciadri, Raffaello;
Ratni, Hasane;
Rogers-Evans, Mark y
Schnider, Patrick

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

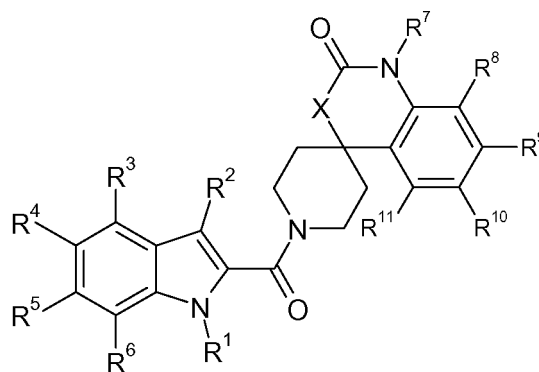
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de espiro-piperidina.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol-2-il-carbonil-espiro-piperidina como antagonistas del receptor de V1a, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para la prevención y/o el tratamiento de la ansiedad, de trastornos depresivos y de otras enfermedades.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en la que

X es O o CH₂;

R¹ es hidrógeno,
alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH, o -(alquilenos C₁₋₆)-C(O)-NR^aR^b;

R² es hidrógeno,
alquilo C₁₋₆,
alcoxi C₁₋₆,
-(alquilenos C₁₋₆)-NR^cR^d,
-(alquilenos C₁₋₆)-C(O)R^f,
bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano, o
fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

R³ es hidrógeno,
halógeno o
alquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno,
halógeno,
alquilo C₁₋₆,
halo-alquilo C₁₋₆,
alcoxi C₁₋₆,
halo-alcoxi C₁₋₆ u
-O-alquilenos C₂₋₁₀;

ES 2 343 286 T3

R⁵ es hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁₋₆ o

alcoxi C₁₋₆;

o R⁴ y R⁵ junto con el resto benzo al que están unidos forman un anillo, en ellos

-R⁴-R⁵- es -O-(CH₂)_n-O-, en el que n es el número 1 ó 2;

R⁶ es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,

-(alquileo C₁₋₆)-NR^gR^h,

-(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j,

-O-bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

nitro,

halógeno,

ciano,

alcoxi C₁₋₆,

halo-alcoxi C₁₋₆,

halo-alquilo C₁₋₆,

-(alquileo C₁₋₆)-C(O)R^f,

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

-(C₁₋₃-alquileo)-R^m,

en el que R^m es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones o cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

o R⁵ y R⁶ junto con el resto benzo al que están unidos forman un anillo, en los que

-R⁵-R⁶- es -O-(CH₂)_n-C(O)-,

-C(O)-(CH₂)_n-O- u

-O-(CH₂)_n-O- en los que n es el número 1 ó 2;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆;

R^a, R^b, Rⁱ y R^j con independencia entre sí son

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

-(alquileo C₁₋₆)-NR^kR^l;

en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

o R^a y R^b, o Rⁱ y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^c, R^d, R^g y R^h con independencia entre sí son

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

-C(O)R^e, o -S(O)₂R^e,

en el que R^e se elige entre

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆ o

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más

halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano, o

R^c y R^d o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, o

R^c y R^d o R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman una isoindol-1,3-diona;

R^f se elige entre

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆; y

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por métodos que se describen en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones apropiadas de reacción para los pasos individuales ya son conocidas de los expertos en química orgánica. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los que se describen a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

Los compuestos de la fórmula (I) poseen actividad farmacéutica, en particular son moduladores de la actividad del receptor de la V1a. De modo más especial, los compuestos son antagonistas del receptor de la V1a.

La vasopresina es un péptido de 9 aminoácidos, producido principalmente en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Se conocen tres receptores de vasopresina, todos ellos pertenecientes al grupo I de receptores unidos a la proteína G. El receptor de la V1a se expresa en el cerebro, el hígado, el músculo liso vascular, el pulmón, el útero y los testículos; el receptor de la V1b o V3 se expresa en el cerebro y en la glándula pituitaria; el receptor de la V2 se expresa en los riñones, en los que regula la excreción de agua y media en los efectos antidiuréticos de la vasopresina.

En la periferia, la vasopresina actúa como neurohormona y estimula con vasoconstricción, la glucogenólisis y la antidiuresis. En el cerebro, la vasopresina actúa como neuromodulador y tiene una concentración elevada en la amígdala durante el estrés (Ebner, K., C.T. Wotjak y col., "Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats", Eur. J. Neurosci. 15(2), 384-8, 2002). El receptor V1a se expresa extensamente en el cerebro y en especial en las zonas de limbo, por ejemplo la amígdala, el septo lateral y el hipocampo, que desempeñan un papel importante en la regulación de la ansiedad. En efecto, el ratón knock-out V1a muestra una reducción del comportamiento de ansiedad en la ensayo "plus-maze", en campo abierto y en la jaula de luz-oscuridad (Bielsky, I.F., S.B. Hu y col., "Profound Impairment in Social Recognition and Reduction in Anxiety-like Behavior in Vasopressin V1a Receptor Knockout Mice", Neuropsychopharmacology, 2003. La regulación hacia valores bajos del receptor de la V1a aplicando una inyección de oligonucleótidos antisentido en el septo puede producirse además una reducción del comportamiento de ansiedad (Landgraf, R., R. Gerstberger y col., "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities and anxiety-related behavior in rats", Regul. Pept. 59(2), 229-39, 1995).

El receptor de la V1a media también los efectos cardiovasculares de la vasopresina en el cerebro, regulando centralmente la presión sanguínea y las pulsaciones cardíacas en el núcleo del tracto solitario (Michellini, L.C. y M. Morris,

“Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise”, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **897**, 198-211, 1999). En la periferia induce la contracción de los músculos lisos vasculares y la inhibición crónica del receptor V1a mejora los parámetros hemodinámicos en ratas que sufren infarto de miocardio (Van Kerckhoven, R., I. Lankhuizen y col., “Chronic vasopressin V(1a) but not V(2) receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats”, *Eur. J. Pharmacol.* **449**(1-2), 135-41, 2002).

La WO 2007077122 describe derivados de indol-3-il-carbonil-espiro-piperidina que actúan como antagonistas del receptor V1a. Clark Robin D. *et al.* describe espirociclos antihipertensivos (Clark Robin D. *et al.* “synthesis and antihypertensive activity of 4'-substituted spiro-[4h-3,1-benzoxazine-4,4'-piperidin]-2 (1h)-ones” *Journal of Medicinal Chemistry*, American Chemical Society, Washington, US, Vol. 26, n° 5, 1983, páginas 657-661) y Perregaard J *et al.* describe espirociclos antipsicóticos. Perregaard J *et al.*: “sigma ligands with subnanomolar affinity and preference for the sigma 2 binding site. 1. 3-(omega-aminoalkyl)-1H-indoles” *Journal of Medicinal Chemistry*, American Chemical Society, Washington, US, Vol. 38, N° 11, 26 mayo 1995 (1995-05-26), páginas 1998-2008).

Es, pues, un objeto de la presente invención el proporcionar compuestos que actúen como moduladores del receptor de la V1a y en particular como antagonistas del receptor de la V1a. Tales antagonistas son útiles como agentes terapéuticos en los estados de dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión. Las indicaciones preferidas en lo que respecta a la presente invención son el tratamiento de la ansiedad y los trastornos depresivos.

En la presente descripción, el término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, denota un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada. El término “alquilo C₁₋₆” denota un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo y similares. Un subgrupo preferido de alquilo C₁₋₆ es el alquilo C₁₋₄, es decir, los que tienen 1-4 átomos de carbono.

En la presente invención, el término “alquileno” indica un resto hidrocarburo saturado divalente, de cadena lineal o ramificada. En concreto, “alquileno C₁₋₆” denota un resto hidrocarburo saturado divalente, de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, p.ej. metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, n-propileno, 2-metilpropileno y similares.

En la presente descripción, el término “alcoxi” o “alcoxi C₁₋₆” denota un grupo R'-O-, en el que R' es alquilo C₁₋₆, ya definido antes. Los ejemplos de grupos alcoxi son el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi y similares. Un subgrupo preferido de alcoxi C₁₋₆ y los grupos alcoxi todavía más preferidos son el metoxi y/o el etoxi.

En la presente descripción, el término “tioalquilo” y “tioalquilo C₁₋₆” indican el grupo R'-S-, en el que R' es alquilo C₁₋₆ ya definido antes.

El término “hidroxialquilo C₁₋₆” o “alquilo C₁₋₆ sustituido por OH” significa un grupo alquilo C₁₋₆ ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxilo.

El término “ciano-alquilo C₁₋₆” o “alquilo C₁₋₆ sustituido por CN” significa un grupo alquilo C₁₋₆ ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo CN.

El término “halógeno” o “halo” indica cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) o bromo (Br).

El término “halo-alquilo C₁₋₆” denota un grupo alquilo C₁₋₆ ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Los halo-alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o varios átomos de Cl, F, Br o I así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los grupos halo-alquilo C₁₋₆ preferidos son el difluor- o trifluor-metilo o -etilo.

El término “halo-alcoxi C₁₋₆” significa un grupo alcoxi C₁₋₆ ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los grupos alcoxi halogenados cabe mencionar al difluor- o trifluor-metoxi o -etoxi.

El término “alquenilo C₂₋₁₂” solo o en combinación, indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y contiene por lo menos un doble enlace. Un subgrupo preferido de alquenilo C₂₋₁₂ es el alquenilo C₂₋₆. Los ejemplos de grupos alquenilo preferidos son el etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo (alilo), buten-1-ilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, penten-1-ilo, penten-2-ilo, penten-3-ilo, penten-4-ilo, hexen-1-ilo, hexen-2-ilo, hexen-3-ilo, hexen-4-ilo y hexen-5-ilo, así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

El término “heteroarilo de 5 ó 6 eslabones” significa un anillo aromático de 5 ó 6 átomos en el anillo, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás son átomos de carbono. El heteroarilo

de 5 ó 6 eslabones puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, cada sustituyente se elige con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, amino, (alquil C₁₋₆)-amino, di(alquil C₁₋₆)-amino, aminocarbonilo o carbonilamino, a menos que se indique específicamente otra cosa. Los sustituyentes preferidos son:

halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido y los que aquí se ejemplifican específicamente.

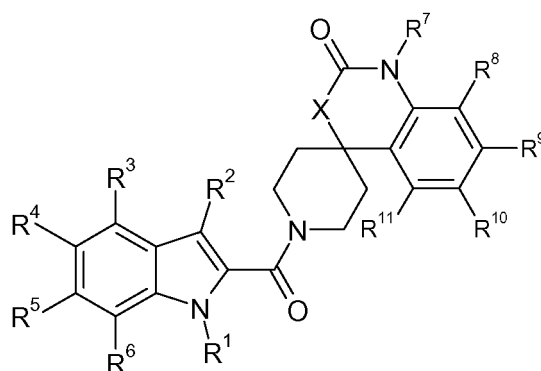
El término “heterocicloalquilo” significa un resto saturado monovalente, que contiene un anillo de 3 a 7 átomos como eslabones de dicho anillo, con preferencia de 4 a 6 átomos, incluidos uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, los demás son átomos de carbono. El heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, cada sustituyente es con independencia hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, amino, (alquil C₁₋₆)-amino, di(alquil C₁₋₆)-amino, aminocarbonilo o carbonilamino, a menos que se indique específicamente otra cosa. Los sustituyentes preferidos son halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: tetrahidro-furanilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido y similares o los que se ejemplifican específicamente en esta descripción.

El término “heterociclo” de la expresión “R^a y R^b, R^c y R^d, R^e y R^h, Rⁱ y R^j junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre” significa un heterocicloalquilo o un heteroarilo en el sentido recién definido, que puede estar opcionalmente sustituido del modo indicado antes. Con preferencia, el “heterociclo” puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano. Los heterociclos preferidos son piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, piperidina y pirrolidina.

El término “uno o más” sustituyentes significa con preferencia uno, dos o tres sustituyentes por anillo.

El término “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y similares.

Con detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en la que

X es O o CH₂;

R¹ es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH, o -(alquilenos C₁₋₆)-C(O)-NR^aR^b;

R² es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

ES 2 343 286 T3

alcoxi C₁₋₆,
 -(alquileo C₁₋₆)-NR^cR^d,
 5 -(alquileo C₁₋₆)-C(O)R^f,
 bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-
 alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano, o
 10 fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-
 alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;
 R³ es hidrógeno,
 15 halógeno o
 alquilo C₁₋₆;
 R⁴ es hidrógeno,
 20 halógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 halo-alquilo C₁₋₆,
 25 alcoxi C₁₋₆,
 halo-alcoxi C₁₋₆ o
 -O-alqueno C₂₋₁₀;
 30 R⁵ es hidrógeno,
 halógeno,
 35 alquilo C₁₋₆ o
 alcoxi C₁₋₆;
 o R⁴ y R⁵ junto con el resto benzo al que están unidos forman un anillo, en el que -R⁴-R⁵- es -O-(CH₂)_n-O- en el
 40 que n es el número 1 ó 2;
 R⁶ es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,
 45 -(alquileo C₁₋₆)-NR^gR^h,
 -(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j,
 50 -O-bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,
 halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,
 nitro,
 55 halógeno,
 ciano,
 alcoxi C₁₋₆,
 60 halo-alcoxi C₁₋₆,
 halo-alquilo C₁₋₆,
 -(alquileo C₁₋₆)-C(O)R^f,
 65 fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-
 alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

ES 2 343 286 T3

-(C₁₋₃-alquileo)-R^m,

en el que R^m es fenilo, un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, un heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones o un cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

o R⁵ y R⁶ junto con el resto benzo al que están unidos forman un anillo, en el que

-R⁵-R⁶- es -O-(CH₂)_n-C(O)-,

-C(O)-(CH₂)_n-O- o

-O-(CH₂)_n-O-, en los que n es el número 1 ó 2;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆;

R^a, R^b, Rⁱ y R^j con independencia entre sí son

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

-(alquileo C₁₋₆)-NR^kR^l;

en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

o R^a y R^b o Rⁱ y R^j junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^c, R^d, R^g y R^h con independencia entre sí son

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

-C(O)R^e o -S(O)₂R^e,

en los que R^e se elige entre:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆ o

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano, o

R^c y R^d, o R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, o

R^c y R^d, o R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman una isoindol-1,3-diona;

R^f se elige entre:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆; o

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^a y R^b, R^c y R^d, Rⁱ y R^j, o R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman una piperazina, 4-(alquil C₁₋₆)-piperazina, 4-metilpiperazina, morfolina, piperidina o pirrolidina.

ES 2 343 286 T3

En ciertas formas de ejecución de la invención, en las que R^m es un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, el heteroarilo preferido se elige entre el grupo formado por la piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, imidazol, pirazol, oxazol, e isoxazol.

5 En las formas de ejecución de la invención, en las que R^m es un heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones, el heterocicloalquilo preferido se elige entre el grupo formado por la pirrolidina, oxetano, tetrahidropirano, piperidina, morfolina y piperazina.

10 En ciertas formas de ejecución de la invención, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN u OH.

En ciertas formas de ejecución de la invención,

15 R^2 es hidrógeno,

alquilo C_{1-6} ,

alcoxi C_{1-6} ,

20 $-(\text{alquileo } C_{1-6})-NR^cR^d$,

en el que R^c y R^d con independencia entre sí son

hidrógeno,

25 $-C(O)R^e$, o $-S(O)_2R^e$,

en el que R^e se elige entre:

hidrógeno,

30 alquilo C_{1-6} y

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro o ciano, o

35 R^c y R^d junto con el nitrógeno al que están unidos forman una isoindol-1,3-diona;

$-(\text{alquileo } C_{1-6})-C(O)R^f$,

40 en el que R^f se elige entre:

hidrógeno,

alquilo C_{1-6} ,

45 alcoxi C_{1-6} y

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro o ciano;

50 bencilo, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro o ciano, o

fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro o ciano.

55

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^3 es hidrógeno.

60 En ciertas formas de ejecución de la invención, R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la invención,

65 R^6 es hidrógeno,

alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH,

-(alquileo C₁₋₆)-NR^gR^h,

en el que R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o en el que

R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado nitrógeno, oxígeno y azufre,

-(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j,

en el que Rⁱ y R^j con independencia entre sí son

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

-(alquileo C₁₋₆)-NR^kR^l,

en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

o Rⁱ y R^j junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre,

-O-bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

nitro,

halógeno,

ciano,

alcoxi C₁₋₆,

halo-alcoxi C₁₋₆,

halo-alquilo C₁₋₆,

-(alquileo C₁₋₆)-C(O)R^f,

R^f se elige entre:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆ o

fenilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

-(C₁₋₃-alquileo)-R^m, en el que R^m es fenilo, un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones o un cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano.

En ciertas formas de ejecución de la invención,

R⁶ es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,

-(alquileo C₁₋₆)-NR^gR^h,

en el que R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o en el que R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre,

-(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j,

en el que Rⁱ y R^j con independencia entre sí son:

hidrógeno,

ES 2 343 286 T3

alquilo C_{1-6} ,

-(alquileo C_{1-6})- NR^kR^l ,

en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^i y R^j junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y oxígeno.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^7 es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución, todos los restos de R^8 a R^{11} son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución, los restos de R^8 a R^{11} son con independencia hidrógeno o halógeno.

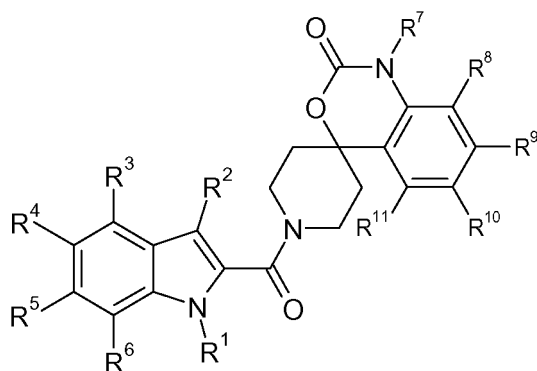
En ciertas formas de ejecución, R^9 es flúor, y R^8 , R^{10} y R^{11} son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución, R^8 , R^9 y R^{11} son hidrógeno y R^{10} es bromo.

En ciertas formas de ejecución, de R^8 a R^{11} son con independencia hidrógeno o metilo.

En ciertas formas de ejecución, de R^8 a R^{10} son hidrógeno y R^{11} es metilo.

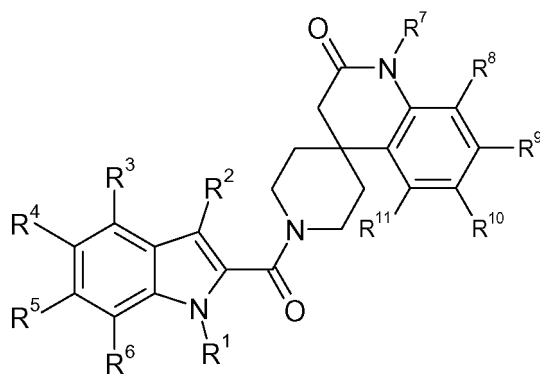
En ciertas formas de ejecución de la invención, X es O, es decir, compuestos de la fórmula (Ia)



(Ia)

en la que de R^1 a R^{11} tienen los significados definidos anteriormente.

En ciertas formas de ejecución de la invención, X es CH_2 , es decir, compuestos de la fórmula (Ib)



(Ib)

en la que de R^1 a R^{11} tienen los significados definidos anteriormente.

ES 2 343 286 T3

En ciertas formas de ejecución de la invención, de R^1 a R^6 no todos son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la invención, de R^1 a R^{11} no todos son hidrógeno.

La invención abarca además una forma de ejecución que es el compuesto de la fórmula (I), en la que

X es O o CH_2 ;

R^1 es hidrógeno;

alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH;

-(alquilenos C_{1-6})-C(O)-NR^aR^b,

en el que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R^2 es hidrógeno,

alquilo C_{1-6} ,

alcoxi C_{1-6} ,

-(alquilenos C_{1-6})-NR^cR^d,

en el que R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno,

-C(O)R^e o -S(O)₂R^e,

en el que R^e se elige entre

hidrógeno,

alquilo C_{1-6} y

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} ,
alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro o ciano, o

R^c y R^d junto con el nitrógeno al que están unidos forman una isoindol-1,3-diona,

-(alquilenos C_{1-6})-C(O)R^f,

en el que R^f se elige entre:

hidrógeno,

alquilo C_{1-6} ,

alcoxi C_{1-6} y

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
halo-alcoxi C_{1-6} , nitro o ciano,

bencilo, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi
 C_{1-6} , nitro o ciano o

fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} ,
nitro o ciano;

R^3 es hidrógeno,

halógeno o

alquilo C_{1-6} ;

R^4 es hidrógeno,

halógeno,

alquilo C_{1-6} ,

halo-alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

halo-alcoxi C₁₋₆ o

-O-alqueno C₂₋₁₀;

R⁵ es hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁₋₆ o

alcoxi C₁₋₆;

o R⁴ y R⁵ junto con el resto benzo al que están unidos forman un anillo, en el que -R⁴-R⁵- es -O-(CH₂)_n-O- en el que n es el número 1 ó 2;

R⁶ es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,

-(alqueno C₁₋₆)-NR^gR^h,

en el que R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o en el que

R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre,

-(alqueno C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j,

en el que Rⁱ y R^j con independencia entre sí son

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

-(alqueno C₁₋₆)-NR^kR^l,

en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o Rⁱ y R^j junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre;

-O-bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

nitro,

halógeno,

ciano,

alcoxi C₁₋₆,

halo-alcoxi C₁₋₆,

halo-alquilo C₁₋₆,

-(alqueno C₁₋₆)-C(O)R^f; en el que

R^f se elige entre:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

ES 2 343 286 T3

alcoxi C₁₋₆, o

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

-(C₁₋₃-alquilen)-R^m, en el que R^m es fenilo, un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, un heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones o un cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

o R⁵ y R⁶ junto con el resto benzo al que están unidos forman un anillo, en el que -R⁵-R⁶- es:

-O-(CH₂)_n-C(O)-,

-C(O)-(CH₂)_n-O- u

-O-(CH₂)_n-O-, en el que n es el número 1 ó 2,

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆.

La invención abarca además una forma de ejecución que es un compuesto de la fórmula (I), en la que:

X es O o CH₂;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN u OH;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁₋₆ o

alcoxi C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

o R⁴ y R⁵ junto con el resto benzo al que están unidos forman un anillo, en el que -R⁴-R⁵- es -O-(CH₂)_n-O-, en el que n es el número 1 ó 2,

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN u OH;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno.

La invención abarca además una forma de ejecución que es el compuesto de la fórmula (Ia), en la que

X es O;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN u OH;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

ES 2 343 286 T3

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH;

5 R⁷ es hidrógeno;

R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí son hidrógeno.

10 La invención abarca además una forma de ejecución que es el compuesto de la fórmula (Ib), en la que

X es CH₂;

15 R¹ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno;

20 R⁴ es hidrógeno, halógeno, o alcoxi C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno;

25 o R⁴ y R⁵ junto con el resto benzo al que están unidos forman un anillo, en el que -R⁴-R⁵- es -O-(CH₂)_n-O-, en el que n es el número 1 ó 2,

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

30 R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno.

Los compuestos preferidos de la invención son los que se presentan en los ejemplos.

35 Los compuestos más preferidos de la fórmula Ia son:

1'-[(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona,

40 {2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetonitrilo y

{5-cloro-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetoni-

trilo.

45 El compuesto más preferido de la fórmula Ib es:

{2-[(6'-bromo-2'-oxo-2',3'-dihidro-1H,1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-1-il)carbonil]-5-cloro-1H-indol-1-il}

50 acetonitrilo.

La invención abarca también los compuestos de la fórmula (I), para el uso en la prevención o tratamiento de la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome

55 nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos.

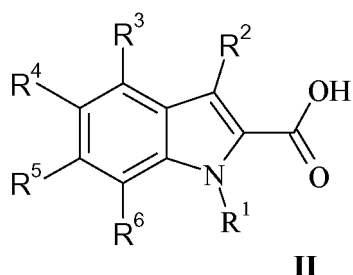
La invención abarca también una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), dicha composición farmacéutica es útil contra la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos. La composición farmacéutica puede contener también por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 La invención contempla además el uso de compuesto de la fórmula (I), para la fabricación de un medicamento que es útil contra la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos.

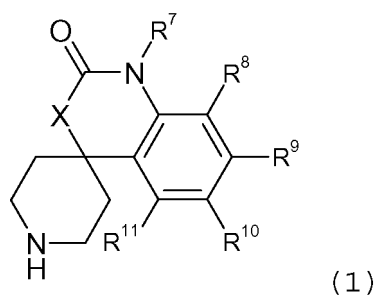
65

ES 2 343 286 T3

En cierta forma de ejecución, el compuesto de la invención puede obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (II):

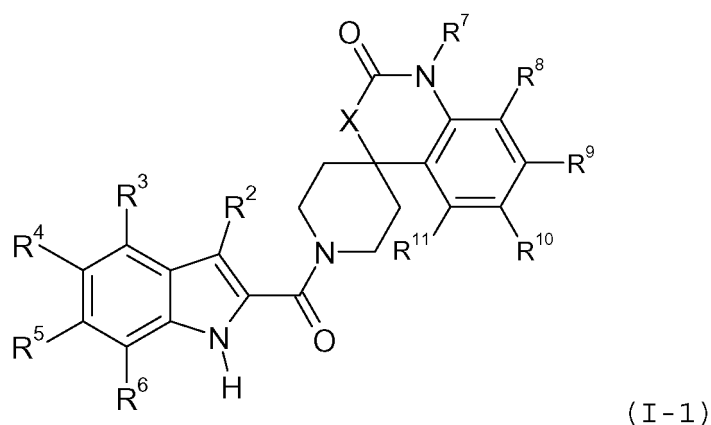


con una amina de la fórmula 1



en la que de R¹ a R¹¹ y X tienen los significados definidos anteriormente.

En cierta forma de ejecución, el compuesto de la invención puede obtenerse con arreglo a un proceso que consta de un paso de reacción de un compuesto de la fórmula (I-1):

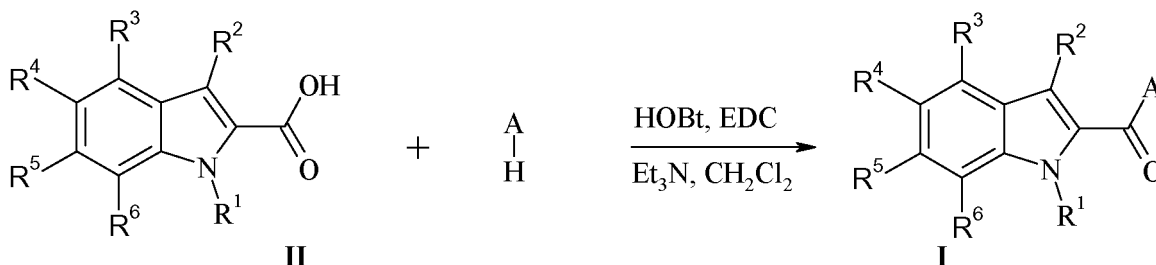


con un electrófilo de la fórmula R¹-hal, obteniéndose un compuesto de la fórmula general (I) ya definida antes.

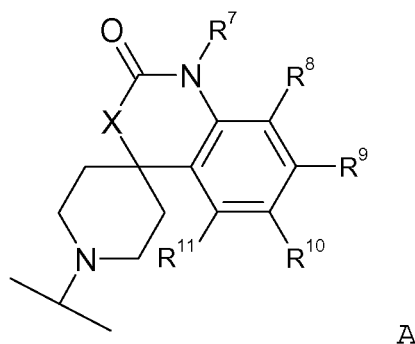
ES 2 343 286 T3

La síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) se describe con mayor detalle a continuación y en los ejemplos.

Esquema general A



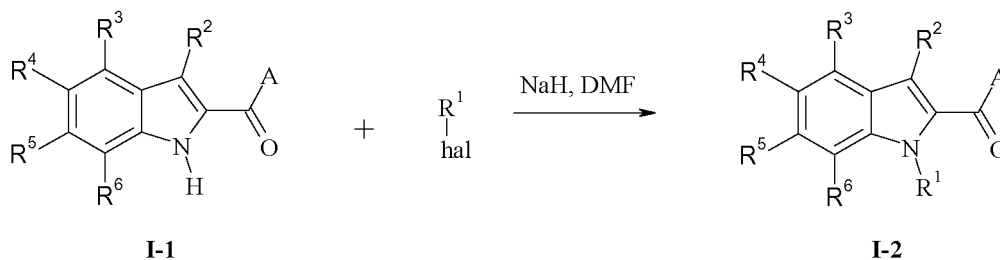
en la que A es:



en la que X es O o CH₃.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por adición de amida entre un ácido indol 2-carboxílico (II) y un compuesto de la fórmula (A-H), en la que A tiene el significado definido anteriormente. Para efectuar la adición de amida pueden utilizarse los reactivos habituales y aplicarse métodos ya conocidos de la técnica. Los ácidos indol-2-carboxílicos (II) son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente aplicando los procedimientos que se describen a continuación. Los compuestos de la fórmula (A-H) son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica partiendo de materiales que son productos comerciales. El esquema general A se ilustra a continuación con el procedimiento general I.

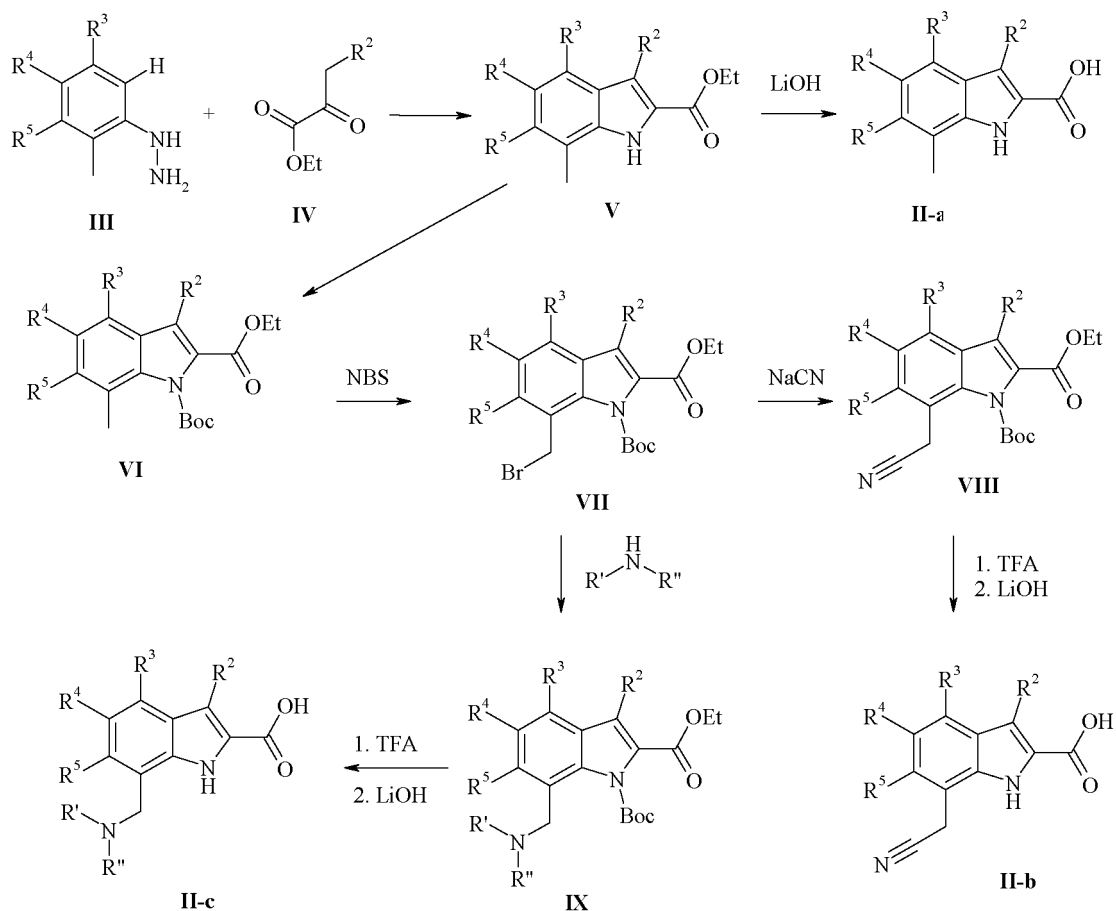
Esquema general B



Los compuestos de la fórmula (I-2) (compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ es diferente de H), pueden obtenerse por alquilación del derivado de indol de la fórmula (I-1), con un electrófilo de la fórmula R¹-hal (producto comercial, en el que hal es halógeno, con preferencia Cl o Br) aplicando procedimientos estándar. Los derivados (I-1) se obtienen aplicando la adición de amida del modo descrito en el esquema general A.

Esquema general C

Preparación de los ácidos II



Los ácidos indol-2-carboxílicos sustituidos pueden obtenerse con arreglo al esquema general C. Los indoles V se obtienen por una síntesis de indol de Fischer a partir de una aril-hidrazina III y un α -cetoéster IV. Por saponificación se obtiene el ácido de la fórmula II-a. Como alternativa, por protección con Boc del nitrógeno del indol nitrógeno se obtiene el compuesto VI. Por bromación selectiva del grupo metilo de la posición 7 del indol con NBS se obtiene el compuesto VII. Con la posterior sustitución nucleófila del compuesto intermedio 7-bromometil-indol VII con NaCN o una amina secundaria se obtienen los compuestos intermedios VIII y IX, respectivamente. Después de la desprotección del N y la saponificación del resto éster se obtienen los correspondientes ácidos carboxílicos II-b y II-c.

Abreviaturas que se emplean:

NBS = N-bromosuccinimida

Boc = tert-butoxicarbonil

EDC = clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida

HOBt = 1-hidroxibenzotriazol

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = sulfóxido de dimetilo

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

TFA = ácido trifluoracético

*Actividad sobre la V1a**Material & método*

Se clona el receptor V1a humano mediante RT-PCR a partir de RNA total de hígado humano. Se subclona la secuencia codificadora en un vector de expresión después de una secuenciación para confirmar la identidad de la secuencia amplificada. Se realizan estudios de fijación para demostrar la afinidad de los compuestos de la presente invención con el receptor de la V1a humana. Se preparan membranas celulares de células HEK293 transfectadas transitoriamente con el vector de expresión y se cultivan en fermentadores de 20 litros con arreglo al método siguiente.

Se suspenden de nuevo 50 g de células en 30 ml de un tampón de lisis recién preparado y enfriado con hielo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 10 mM MgCl₂, ajustado a pH = 7,4 + cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics)). Se homogeneiza en el Polytron durante 1 min y se trata con ultrasonidos sobre hielo durante 2x 2 minutos con una intensidad del 80% (aparato de ultrasonidos de tipo Vibracell). Se centrifuga la mezcla resultante a 500 rpm y 4°C durante 20 min, se rechaza el culote y se centrifuga el líquido sobrenadante a 4°C y 43.000 rpm durante 1 hora (19.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote en 12,5 ml de tampón de lisis + 12,5 ml de sucrosa del 20% y se homogeneiza en un Polytron durante 1-2 min. Se determina la concentración de proteína por el método de Bradford y se guardan partes alícuotas a -80°C hasta el momento del uso. Para los estudios de fijación se mezclan 60 mg de esferillas SPA de silicato de itrio (Amersham) con una parte alícuota de membrana en el tampón de fijación (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 10 mM MgCl₂) durante 15 minutos con agitación. Se añaden a cada hoyo de una placa de 96 hoyos 50 µl de la mezcla de esferillas/membrana, después se añaden 50 µl de vasopresina-H₃ 4 nM (American Radiolabeled Chemicals). Para medir la fijación total se añaden 100 µl de tampón de fijación a los hoyos en cuestión, para la fijación no específica se añaden 100 µl de vasopresina 8,4 mM fría y para el compuesto a ensayar 100 µl de una serie de diluciones de cada compuesto en DMSO del 2%. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 h, se centrifuga a 1000 rpm durante 1 min y se hace el recuento en un aparato Packard Top-Count. Se restan las cuentas de fijación no específica de cada hoyo y se normalizan los datos a la fijación específica máxima, que se establece en el 100%. Para calcular los valores de la IC₅₀ se ajusta la curva empleando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula el valor K_i con la ecuación de Cheng-Prusoff.

Ej .	pK _i (hV1a)
7	7,325
14	7,525
15	7,22
16	7,975

Los compuestos de la fórmula (I) así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como excipientes pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles similitúdos y líquidos, etc.

ES 2 343 286 T3

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, para el caso de la administración puede ser apropiada una dosis diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de general formula (I) por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero no la limitan. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo A

Por el método habitual pueden fabricarse tabletas de la siguiente composición:

	<u>mg/tableta</u>
sustancia activa	5
lactosa	45
almidón de maíz	15
celulosa microcristalina	34
estearato magnésico	1
peso de la tableta	100

Ejemplo B

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

	<u>mg/cápsula</u>
sustancia activa	10
lactosa	155
almidón de maíz	30
talco	5
peso envasado en la cápsula	200

En primer lugar se mezclan en una mezcladora la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y después en una máquina trituratora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora, se le añade talco y se mezcla a fondo. Con una máquina se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina dura.

ES 2 343 286 T3

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

5		<u>mg/sup.</u>
	sustancia activa	15
10	masa de supositorio	1285
	total	1300

15 En un reactor de vidrio o de acero se funde la masa de supositorio, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade la sustancia activa finamente pulverizada y se agita hasta que se haya dispersado por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio del tamaño apropiado y se deja enfriar; después se extraen los supositorios de los moldes y se envasan en papel encerado o en láminas de aluminio.

20 A continuación se ejemplifican las síntesis de los compuestos de la fórmula (I).

Ejemplos

Procedimiento general I

25 *Formación de amidas*

A una solución agitada 0,1 M de un derivado de ácido indol-2-carboxílico del tipo (II) en CH₂Cl₂ se le añaden el EDC (1,3 eq.), HOBT (1,3 eq.), Et₃N (1,3 eq.) y el derivado de amina (A-H, ya definido antes, 1 eq.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, después se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash o por HPLC preparativa se obtiene un compuesto de la fórmula (I).

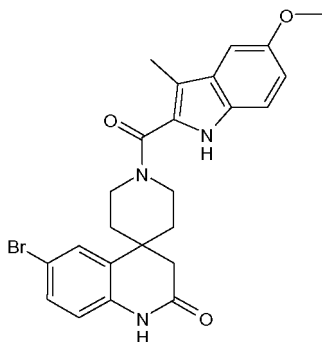
Procedimiento general II

35 *Alquilación*

A una solución agitada 0,1 M de un derivado de la fórmula general (I-1) en DMF se le añade el NaH (al 60% en aceite, 2,1 eq.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. y se le añade el reactivo electrófilo R¹-hal (1,1 eq.). Se agita la mezcla a 60°C durante 14 horas más, después se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtienen los correspondientes derivados de la fórmula general (I-2).

Ejemplo 1

45 *6'-bromo-1'-[(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona*



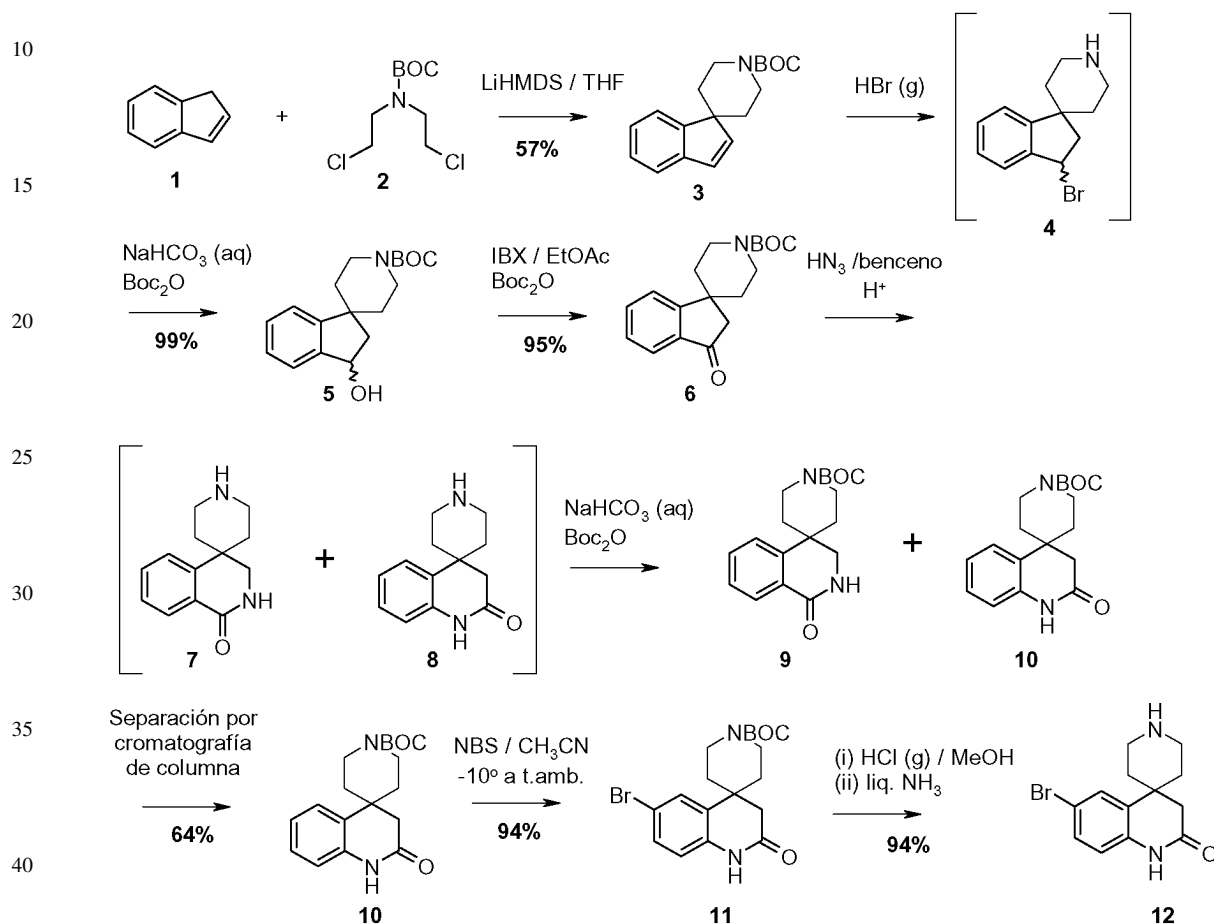
Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- 65 - Amina: 6'-bromo-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona (obtenida del modo aquí descrito),
 - Ácido: ácido 5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-carboxílico,

EM-ES m/e (%) = 482,4 (M+H⁺).

6'-bromo-1'-H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'-(3'H)-ona (esquema 1)

Esquema 1



1'-(tert-butiloxycarbonil)espiro(indeno-1,4'-piperidina) 3

A una solución de indeno 1 (34,6 g, 298 mmoles) en THF seco (40 ml) mantenida en atmósfera de nitrógeno se le añade la bis(trimetilsilil)-amida de litio (596 ml de una solución 1,0 M en THF; 596 mmoles) durante 30 min. Se agita la mezcla en frío durante 30 min y después con una cánula se vierte sobre una solución de carbamato de N,N-bis(2-cloroetil)-tert-butilo 2 (68 g, 281 mmoles) en THF seco (40 ml) y se agita en un baño de hielo. Se agita la mezcla en frío durante 2 horas, a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 min y se concentra con vacío, obteniéndose una espuma. Se le añade cloruro de metileno y se cromatografía la mezcla reaccionante resultante a través de gel de sílice (mezcla 1:20 de acetato de etilo-hexano). Se concentran a sequedad las fracciones de producto con vacío, obteniéndose (49 g, 57%) de la 1'-(tert-butiloxycarbonil)espiro(indeno-1,4'-piperidina) 3 en forma de sólido blanco, p.f. = 128°C. IR (KBr) = 3435, 2964, 2856, 1679, 1427, 1165 cm⁻¹; RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1,26 (ancha d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,93 (dt, J = 12,9, 4,5 Hz, 2H), 3,04 (dt, J = 13,0, 2,7 Hz, 2H), 4,11 (ancha d, J = 13,5 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 2H); RMN-C¹³ (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28,47, 33,39, 42,48, 52,03, 79,56, 121,45, 121,65, 125,30, 126,98, 130,25, 140,32, 142,73, 151,65, 155,01; CG+EM (EI) m/z = 285.

1'-(tert-butiloxycarbonil)espiro(indan-1-ol-4'-piperidina) 5

A través de una solución agitada del compuesto 3 (20 g, 70,2 mmoles) en cloruro de metileno seco (450 ml) se hace burbujear HBr gaseoso durante 12 horas. Se neutraliza cuidadosamente la mezcla reaccionante con una solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae de nuevo la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico (2x50 ml). Al extracto acuoso y a los lavados reunidos se les añaden 14,7 g de bicarbonato sódico sólido, 400 ml de cloruro de metileno y después 15,4 g (70,2 mmoles) de pirocarbonato de di-

tert-butilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separa la fase orgánica y se lava la fase acuosa sucesivamente con cloruro de metileno (3x50 ml), se seca y se concentra con vacío, obteniéndose un líquido espumante, que se cromatografía a través de gel de sílice (mezcla 3:7 de acetato de etilo-hexano y después mezcla 1:1 de acetato de etilo-hexano), obteniéndose la 1'-(tert-butiloxicarbonil)espiro(indan-1-ol-4'-piperidina) 5 (21 g, 99%) en forma de líquido viscoso. IR (film) = 3401, 2925, 2347, 1691, 1669, 1425, 1365, 1166 cm⁻¹; RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1,37 (dd, J = 13,4, 2,0 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,62 (dd, J = 13,2, 1,9 Hz, 1H), 1,73 (dt, J = 13,0, 4,4 Hz, 1H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,49 (dd, J = 13,4, 7,1 Hz, 1H), 2,62 (ancha s, 1H), 2,92 (tt, J = 11,7, 2,9 Hz, 2H), 4,09 (d, J = 11 Hz, 2H), 5,25 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,09 Hz, 1H); RMN-C¹³ (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28,39, 37,04, 38,04, 41,21, 41,37, 44,70, 44,94, 73,98, 79,52, 122,59, 124,43, 127,48, 128,64, 143,96, 150,10, 154,90; EM (EI) m/z = 303.

1'-(tert-butiloxicarbonil)-espiro-(indan-1-ona-4'-piperidina) 6

Se trata una solución agitada del compuesto 5 (20 g, 66 mmoles) en acetato de etilo (300 ml) con ácido o-yo-doxibenzoico (IBX) (37 g, 132 mmoles) y se calienta a 80°C durante 12 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y después se filtra con el vacío generado por una bomba. Se lava el residuo a fondo con acetato de etilo (3x100 ml). Se concentran con vacío el líquido filtrado junto con los líquidos de lavado reunidos, obteniéndose un residuo sólido, que se cromatografía a través de gel de sílice (mezcla 1:10 de acetato de etilo-hexano y después mezcla 1:3 de acetato de etilo-hexano), obteniéndose la 1'-(tert-butiloxicarbonil)-espiro-(indan-1-ona-4'-piperidina) 6 (19,5 g, 98%) en forma de sólido blanco, p.f. = 121°C. IR (KBr) = 3388, 2980, 2917, 2847, 1704, 1688, 1603, 1418, 1364, 1278, 1160 cm⁻¹; RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1,46 (s, 9H), 1,49 (m, 2H), 1,95 (dt, J = 13,2, 4,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,83 (dt, J = 13,3, 2,5 Hz, 2H), 4,19 (td, J = 13,7, 4,3 Hz, 2H), 7,38 (dt, J = 7,1, 0,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H). RMN-C¹³ (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28,38, 37,52, 41,47, 41,58, 46,84, 79,73, 123,62, 123,87, 128,03, 135,09, 135,61, 154,75, 162,02; CG-EM (EI) m/z = 301.

1'-(tert-butiloxicarbonil)espiro(tetrahydroquinol-2-ona)-4'-piperidina 10 y 1'-(tert-butiloxicarbonil)espiro(tetrahydroisoquinol-1-ona)-4'-piperidina 9

A una solución enfriada del compuesto 6 (10 g, 33 mmoles) en benceno seco (40 ml) se le añade con agitación el ácido sulfúrico concentrado. A continuación se mantiene la mezcla reaccionante a 40°C con agitación y después se le añade por goteo una solución recién preparada de ácido hidrazoico (2,84 g, 66 mmoles) en benceno [se prepara una pasta con 4,26 g de azida sódica y se le añaden 4,26 ml de agua y 56,8 ml de benceno]. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añaden por goteo 1,18 ml de ácido sulfúrico concentrado controlando que la temperatura se mantenga en 0-5°C. Se separa la fase orgánica (una solución de ácido hidrazoico en benceno), se seca con sulfato sódico y se emplea para la reacción. Una vez ha cesado la efervescencia, se separa cuidadosamente la fase bencénica por decantación y se lava el residuo con benceno (2x10 ml). Se eliminan con vacío las trazas de benceno, se disuelve el residuo en 70 ml de agua después se neutraliza con amoníaco acuoso (10 ml). Se trata la mezcla reaccionante con 7 g de bicarbonato sódico sólido, pirocarbonato de di-tert-butilo (7,2 g) en 250 ml de cloruro de metileno y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separa la fase orgánica y se lava la fase acuosa con cloruro de metileno (2x50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos y líquidos de lavado, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄ anhidro) y se concentran con vacío, obteniéndose un material espumoso, que se cromatografía a través de gel de sílice (mezcla 1:3 de acetato de etilo-hexano y después mezcla 1:1 de acetato de etilo-hexano), obteniéndose la 1'-(tert-butiloxicarbonil)espiro(tetrahydroquinol-2-ona)-4'-piperidina 10 (6,7 g, 64%) en forma de sólido blanco cremoso, p.f. = 198°C; IR (KBr) = 3205, 3080, 2978, 1681, 1591, 1487, 1432, 1381, 1252, 1174 cm⁻¹; RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1,46 (s, 9H), 1,67 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,88 (ancha t, J = 10,1 Hz, 2H), 2,70 (s, 2H), 3,08 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 4,00 (ancha d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,83 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,06 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 8,75 (ancha s, 1H); RMN-C¹³ (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28,39, 33,69, 35,32, 37,75, 39,31, 79,73, 116,38, 123,82, 124,00, 127,89, 131,25, 136,24, 154,76, 170,67; CG-EM (EI) m/z = 316.

1'-(tert-butiloxicarbonil)espiro(tetrahydro-isoquinol-1-ona)-4'-piperidina 9

Se eluye este compuesto con una mezcla 1:1 de acetato de etilo-hexano (3,8 g, 36%); p.f. = 182°C; IR (KBr) = 3337, 3232, 2867, 1692, 1679, 1635, 1603, 1415, 1165 cm⁻¹; RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1,47 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 1,94 (ancha s, 2H), 2,99 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 3,57 (ancha d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,01 (ancha d, J = 15,6 Hz, 2H), 6,24 (ancha s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H); RMN-C¹³ (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28,35, 29,59, 32,59, 35,63, 44,79, 79,73, 122,99, 127,04, 127,83, 128,46, 132,83, 146,36, 154,74; GC-MS (EI) m/z: (M-100).

6-bromo-1'-(tert-butiloxicarbonil)espiro(tetrahydro-quinol-2-ona)-4'-piperidina 11

Se enfría a -10°C una solución del compuesto 10 (10 g, 31,6 mmoles) en acetonitrilo seco (250 ml) y se le añade en porción y con agitación la N-bromosuccinimida (5,62 g, 31,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -10°C durante 1 h a 0°C durante 2 h y final a temperatura ambiente durante 24 h. Se elimina el disolvente y se disuelve el residuo en cloruro de metileno (500 ml), se lava el extracto orgánico con salmuera-agua (1:1) (3x50 ml), se seca (Na₂SO₄ anhidro) y se concentra con vacío, obteniéndose un sólido blanco cremoso, que se cromatografía a través de gel de sílice (mezcla 1:3 de acetato de etilo-hexano y después mezcla 1:1 de acetato de etilo-hexano), obteniéndose la 6-bromo-1'-(tert-butiloxicarbonil)-espiro(tetrahydroquinol-2-ona)-4'-piperidina 11 (11,8 g, 94%) en forma de sólido blanco, de p.f. = 226°C. IR (KBr) = 3178, 3083, 2923, 1686, 1586, 1491, 1432, 1380, 1255, 1171 cm⁻¹; RMN-H¹

ES 2 343 286 T3

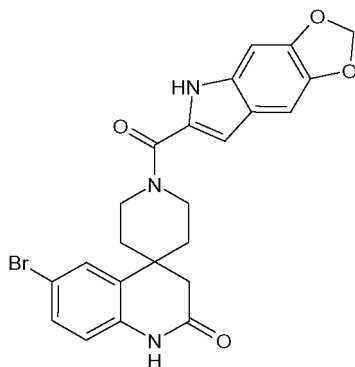
(CDCl₃, 400 MHz) δ = 1,46 (s, 9H), 1,65 (m, 2H), 1,85 (ancha t, 2H), 2,69 (ancha s, 2H), 3,05 (ancha t, 2H), 4,02 (ancha s, 2H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H); RMN-C¹³ (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28,38, 33,56, 35,58, 37,31, 79,88, 116,46, 117,93, 127,31, 130,76, 133,33, 135,39, 154,62, 170,58; CG-EM (EI) m/z = (M-100) 294.

6'-bromo-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona 12

A través de una solución agitada del compuesto 11 (10 g, 25,3 mmoles) en 750 ml de metanol se hace burbujear HCl seco durante 10 h y se continúa la agitación durante una noche. Se neutraliza la mezcla reaccionante con amoníaco acuoso (75 ml) enfriando con hielo. Se eliminan con vacío el metanol y el exceso de amoníaco, se disuelve el residuo en cloruro de metileno (500 ml) y después se le añaden 25 ml de amoníaco acuoso para disolver el sólido restante. Se separa la fase orgánica, se lava la fase acuosa, se extrae con cloruro de metileno (3x150 ml), se seca (Na₂SO₄ anhidro) y se concentra con vacío, obteniéndose la 6-bromo-espiro(tetrahydroquilon-2-ona)-4'-piperidina 12 en forma de sólido blanco cremoso (7,0 g, 94%), de p.f. = 218°C. IR (KBr) = 3434, 3318, 3180, 2823, 1668, 1600, 1483, 1389 cm⁻¹; RMN-H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1,45 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,71 (dt, J = 12,3, 4,8 Hz, 2H); 2,57 (ancha s, 2H), 2,68-2,78 (m, 4H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,41 (ancha d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,3 (ancha s, 1H); RMN-H¹ (intercambio de D₂O, DMSO-d₆, 400 MHz) δ = 1,43 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,71 (dt, J = 12,2, 4,8 Hz, 2H), 2,55 (ancha s, 2H), 2,65-2,76 (m, 4H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (ancha d, J = 1,9 Hz, 1H); RMN-C¹³ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ = 34,14, 35,58, 37,34, 41,06, 114,28, 117,57, 126,75, 129,89, 134,74, 136,56, 168,73; CG-EM (EI) m/z = 294.

Ejemplo 2

6'-bromo-1-(5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-ilcarbonil)-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona



Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- Amina: 6'-bromo-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona (obtenida del modo descrito anteriormente),

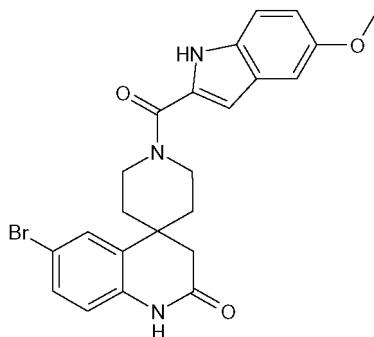
- Ácido: ácido 5H-[1,3]Dioxolo[4,5-f]indol-6-carboxílico.

EM-ES m/e (%) = 482,3 (M+H⁺).

ES 2 343 286 T3

Ejemplo 3

6'-bromo-1-[(5-metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona



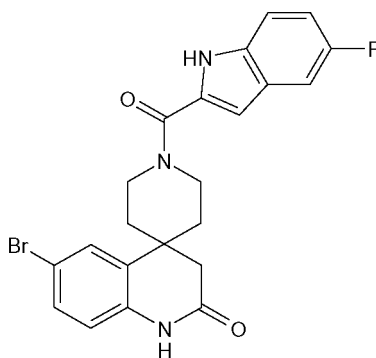
Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- Amina: 6'-bromo-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona (obtenida del modo descrito antes),
- Ácido: ácido 5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico.

EM-ES m/e (%) = 468,4 (M+H⁺).

Ejemplo 4

6'-bromo-1-[(5-fluor-1H-indol-2-il)carbonil]-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona



Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

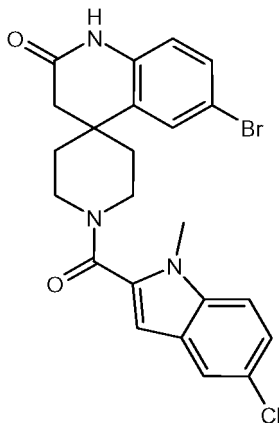
- Amina: 6'-bromo-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona (obtenida del modo descrito antes),
- Ácido: ácido 5-fluor-1H-indol-2-carboxílico.

EM-ES m/e (%) = 456,4 (M+H⁺).

ES 2 343 286 T3

Ejemplo 5

6'-bromo-1-[(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona



Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

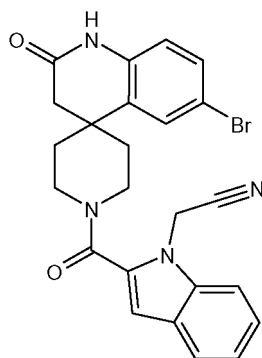
- Amina: 6'-bromo-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona (obtenida del modo descrito antes),

- Ácido: ácido 5-cloro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico.

EM-ES m/e (%) = 488,3 (M+H⁺).

Ejemplo 6

{2-[(6'-bromo-2'-oxo-2',3'-dihidro-1H,1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-1-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetoni-
trilo



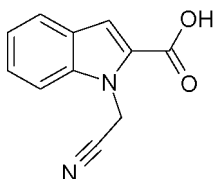
Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- Amina: 6'-bromo-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona (obtenida del modo descrito antes),

- Ácido: ácido 1-cianometil-1H-indol-2-carboxílico (obtenido del modo descrito a continuación).

EM-ES m/e (%) = 477,4 (M+H⁺).

ácido cianometil-1H-indol-2-carboxílico

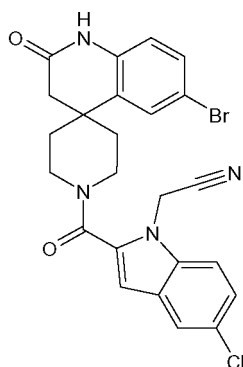


A una solución de 1,0 eq. de 1-cianometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en una mezcla 9/1 de THF/H₂O se le añade el LiOH.H₂O (1,0 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 6 h, se acidifica a pH = 2, se concentra parcialmente hasta que precipita el producto en bruto, que se separa por filtración, se lava con Et₂O y se seca, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (70%).

EM-ES m/e (%) = 199,0 (M-H⁺).

Ejemplo 7

{2-[(6'-bromo-2'-oxo-2',3'-dihidro-1H,1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-1-il)carbonil]-5-cloro-1H-indol-1-il} acetónitrilo

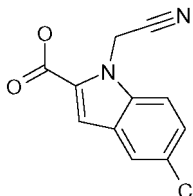


Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- Amina: 6'-bromo-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona (obtenida del modo descrito antes),
- Ácido: ácido 5-cloro-1-cianometil-1H-indol-2-carboxílico (obtenido del modo descrito a continuación).

EM-ES m/e (%) = 511,0 (M+H⁺).

ácido 5-cloro-1-cianometil-1H-indol-2-carboxílico

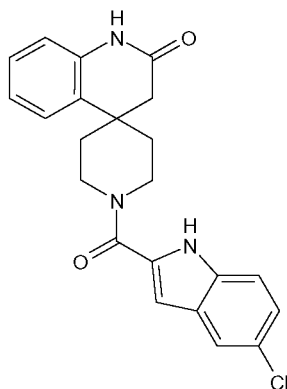


A una solución de 1,0 eq. del 5-cloro-1-cianometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (obtenido con arreglo a Indian Journal of Chemistry, sección B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 28B(12), 1065-8, 1989) en una mezcla de THF/H₂O ((9/1) se le añade el LiOH.H₂O (1,0 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 6 h, se acidifica a pH = 2, se concentra parcialmente hasta que precipita el producto en bruto, que se separa por filtración, se lava con Et₂O y se seca, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (84%).

ES 2 343 286 T3

Ejemplo 8

1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona



Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

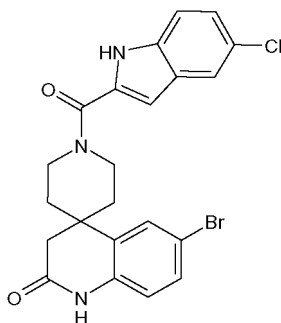
- Amina: clorhidrato de la 1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona (obtenido del modo descrito antes),

- Ácido: ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico.

EM-ES m/e (%) = 394,4 (M+H⁺).

Ejemplo 9

6'-bromo-1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona



Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

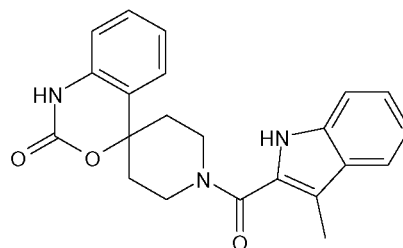
- Amina: 6'-bromo-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-2'(3'H)-ona (obtenida del modo descrito antes),

- Ácido: ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico.

EM-ES m/e (%) = 470,3 (M-H⁺).

Ejemplo 10

1'-[(3-metil-1H-indol-2-il)carbonil]espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona



Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

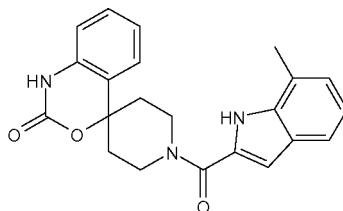
- Amina: espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona (descrita en Chemical & Pharmaceutical Bulletin 33(3), 1129-39, 1985),

- Ácido: ácido 3-metil-1H-indol-2-carboxílico.

EM-ES m/e (%) = 374,4 (M-H⁺).

Ejemplo 11

1'-[(7-metil-1H-indol-2-il)carbonil]espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona



Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- Amina: espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona (descrita en Chemical & Pharmaceutical Bulletin 33(3), 1129-39, 1985),

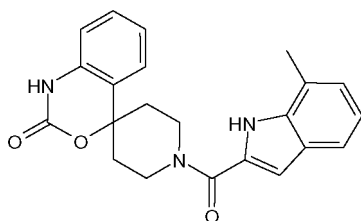
- Ácido: ácido 7-metil-1H-indol-2-carboxílico.

EM-ES m/e (%) = 376,4 (M+H⁺).

ES 2 343 286 T3

Ejemplo 12

1'-[(6-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona



Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

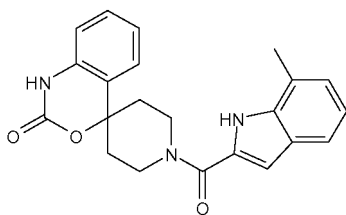
- Amina: espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona (descrita en Chemical & Pharmaceutical Bulletin 33(3), 1129-39, 1985),

- Ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico.

EM-ES m/e (%) = 396,4 (M+H⁺).

Ejemplo 13

1'-[(5-metil-1H-indol-2-il)carbonil]espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona



Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- Amina: espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona (descrita en Chemical & Pharmaceutical Bulletin 33(3), 1129-39, 1985),

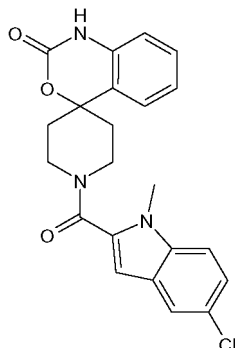
- Ácido: ácido 5-metil-1H-indol-2-carboxílico.

EM-ES m/e (%) = 376,4 (M+H⁺).

ES 2 343 286 T3

Ejemplo 14

1'-[(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona



Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

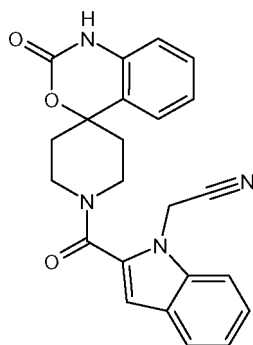
- Amina: espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona (descrita en Chemical & Pharmaceutical Bulletin 33(3), 1129-39, 1985),

- Ácido: ácido 5-cloro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico.

EM-ES m/e (%) = 410,4 (M+H⁺).

Ejemplo 15

{2-[(2-Oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetonitrilo



Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

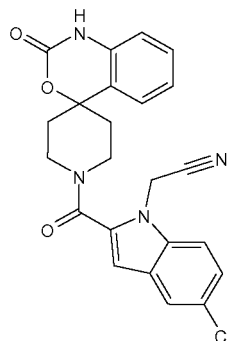
- Amina: espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona (descrita en Chemical & Pharmaceutical Bulletin 33(3), 1129-39, 1985),

- Ácido: ácido 1-cianometil-1H-indol-2-carboxílico (obtenido del modo descrito antes).

EM-ES m/e (%) = 401,4 (M+H⁺).

Ejemplo 16

{5-cloro-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetonitrilo



Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

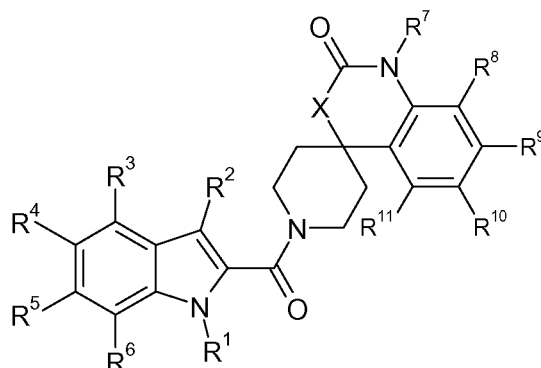
- Amina: espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona (descrita en Chemical & Pharmaceutical Bulletin 33(3), 1129-39, 1985),

- Ácido: ácido 5-cloro-1-cianometil-1H-indol-2-carboxílico (obtenido del modo descrito antes).

EM-ES m/e (%) = 435,4 (M+H⁺).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



en la que:

X es O o CH₂;

R¹ es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH, o -(alquilenos C₁₋₆)-C(O)-NR^aR^b;

R² es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

-(alquilenos C₁₋₆)-NR^cR^d,

-(alquilenos C₁₋₆)-C(O)R^f,

bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano, o

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

R³ es hidrógeno,

halógeno o

alquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁₋₆,

halo-alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

halo-alcoxi C₁₋₆ u

-O-alquilenos C₂₋₁₀;

R⁵ es hidrógeno,

halógeno,

ES 2 343 286 T3

alquilo C₁₋₆ o

alcoxi C₁₋₆;

o R⁴ y R⁵ junto con el resto benzo al que están unidos forman un anillo, en ellos -R⁴-R⁵- es -O-(CH₂)_n-O-, en el que n es el número 1 ó 2;

R⁶ es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,

-(alquilenos C₁₋₆)-NR^gR^h,

-(alquilenos C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j,

-O-bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

nitro,

halógeno,

ciano,

alcoxi C₁₋₆,

halo-alcoxi C₁₋₆,

halo-alquilo C₁₋₆,

-(alquilenos C₁₋₆)-C(O)R^f,

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

-(C₁₋₃-alquilenos)-R^m,

en el que R^m es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones o cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

o R⁵ y R⁶ junto con el resto benzo al que están unidos forman un anillo, en los que -R⁵-R⁶- es:

-O-(CH₂)_n-C(O)-,

-C(O)-(CH₂)_n-O- u

-O-(CH₂)_n-O-, en los que n es el número 1 ó 2;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆;

R^a, R^b, Rⁱ y R^j con independencia entre sí son

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

-(alquilenos C₁₋₆)-NR^kR^l;

en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

o R^a y R^b, o Rⁱ y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^c, R^d, R^g y R^h con independencia entre sí son:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

-C(O)R^e, o -S(O)₂R^e,

en el que R^e se elige entre:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆ o

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano, o

R^c y R^d o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, o

R^c y R^d o R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman una isoindol-1,3-diona;

R^f se elige entre

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆; y

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN u OH.

3. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que

R² es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

-(alquileo C₁₋₆)-NR^cR^d,

en el que R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno,

-C(O)R^e o -S(O)₂R^e,

en el que R^e se elige entre

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆ y

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano, o

R^c y R^d junto con el nitrógeno al que están unidos forman una isoindol-1,3-diona,

-(alquileo C₁₋₆)-C(O)R^f,

en el que R^f se elige entre:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆ y

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

bencilo, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano o

fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano.

4. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R² es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆.

5. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R³ es hidrógeno.

6. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

7. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en la que:

R⁶ es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,

-(alquilenos C₁₋₆)-NR^gR^h,

en el que R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o en el que

R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre,

-(alquilenos C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j,

en el que Rⁱ y R^j con independencia entre sí son

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

-(alquilenos C₁₋₆)-NR^kR^l,

en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o Rⁱ y R^j junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno o azufre;

-O-bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

nitro,

halógeno,

ciano,

alcoxi C₁₋₆,

halo-alcoxi C₁₋₆,

halo-alquilo C₁₋₆,

-(alquilenos C₁₋₆)-C(O)R^f; en el que

R^f se elige entre:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆ o

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano,

-(C₁₋₃-alquilen)-R^m, en el que R^m es fenilo, un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, un heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones o un cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano.

8. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN u OH.

9. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en la que R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son con independencia hidrógeno o halógeno.

10. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que X es O.

11. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que X es CH₂.

12. El compuesto de la fórmula (I), que se elige entre el grupo formado por:

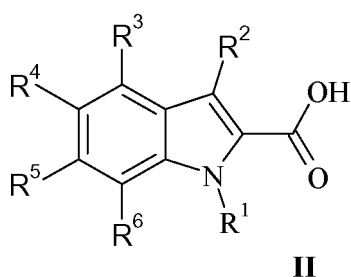
1'-[(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-2(1H)-ona,

{2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetonitrilo,

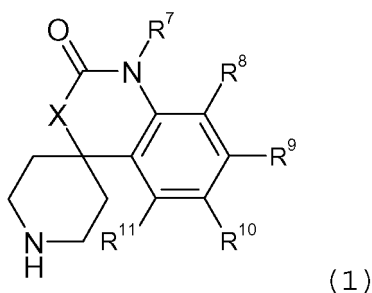
{5-cloro-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[3,1-benzoxazina-4,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetonitrilo y

{2-[(6'-bromo-2'-oxo-2',3'-dihidro-1H,1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolin]-1-il)carbonil]-5-cloro-1H-indol-1-il}acetonitrilo.

13. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (II):

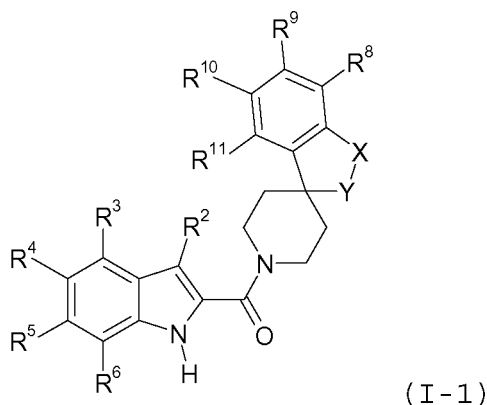


con una amina de la fórmula 1



para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que de R¹ a R¹¹ y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

14. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que consiste en el paso de la reacción un compuesto de la fórmula (I-1)



con un electrófilo de la fórmula R^1 -hal, para obtener un compuesto de la fórmula general (I), en la que de R^1 a R^{11} y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con la condición de que R^1 no sea H.

15. Un compuesto de la fórmula (I) que puede obtenerse con un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14.

16. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el uso en la prevención o tratamiento de la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, la ansiedad y trastornos depresivos.

17. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12.

18. Una composición farmacéutica según la reivindicación 17, que es útil contra la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos.

19. Uso de un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, para la fabricación de un medicamento.

20. Uso según la reivindicación 19, en el que el medicamento es útil contra la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos.