



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 312 859**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03814820 .1**

(96) Fecha de presentación : **16.12.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1572694**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

(54) Título: **Pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepinas como agonistas de la vasopresina.**

(30) Prioridad: **16.12.2002 US 320761**

(73) Titular/es: **Wyeth
Five Giralta Farms
Madison, New Jersey 07940-0874, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

(72) Inventor/es: **Molinari, Albert, J. y
Trybulski, Eugene, J.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepinas como agonistas de la vasopresina.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que presentan actividad agonista de la vasopresina, así como a métodos de tratamiento y composiciones farmacéuticas que utilizan los mismos.

10 Antecedentes de la invención

La vasopresina (hormona antidiurética, ADH), un nonapéptido que actúa como hormona y neurotransmisor, se sintetiza en los núcleos supraópticos del hipotálamo cerebral y se transporta a través del conducto supraóptico-hipofisario a la hipófisis posterior, en la que se almacena. Al detectarse un aumento en la osmolalidad del plasma por los osmorreceptores cerebrales, o un descenso en el volumen sanguíneo o en la tensión arterial detectados por los barorreceptores y los receptores de volumen, la vasopresina se libera en el torrente sanguíneo y activa los receptores V_{1a} en los vasos sanguíneos, provocando vasoconstricción para aumentar la tensión arterial, y los receptores de vasopresina V_2 de la nefrona del riñón, provocando la reabsorción de agua y, en menor medida, de electrolitos, para aumentar el volumen sanguíneo (Cervoni, P. y Chan, P. S., Diuretic Agents, en Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 4.^a ed., Wiley, Volumen 8, 398-432, (1993)). La existencia de la vasopresina en la hipófisis se conocía ya desde 1895 (Oliver, H. y Schaefer, J. Physiol. (London), 18, 277-279, (1895)). La determinación de la estructura y la síntesis total de la vasopresina fueron logradas por Du Vigneaud y colaboradores en 1954 (Du Vigneaud, V., Gish, D. T. y Katsoyannis, J. Am. Chem. Soc., 76, 4751-4752, (1954)).

Las acciones de los receptores de vasopresina V_{1a} están mediadas por la ruta del fosfatidilinositol. La activación de los receptores de vasopresina V_{1a} provoca la contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos para aumentar la tensión arterial. Las acciones de los receptores de vasopresina V_2 están mediadas por la activación del sistema de la adenilato-ciclasa y la elevación de los niveles intracelulares de AMPc. La activación de los receptores de vasopresina V_2 por la vasopresina o por compuestos (peptídicos o no peptídicos) del tipo de la vasopresina aumenta la permeabilidad al agua de los túbulos colectores de la nefrona y permite la reabsorción de una gran cantidad de agua libre. El resultado final es la formación y la excreción de una orina concentrada, con un descenso en el volumen de orina y un aumento en la osmolalidad urinaria.

La vasopresina desempeña un papel fundamental en la conservación de agua por medio de la concentración de la orina en los túbulos colectores del riñón. Los túbulos colectores del riñón son relativamente impermeables al agua en ausencia de vasopresina en los receptores y, por tanto, el líquido hipotónico formado tras la filtración a través de los glomérulos, a su paso por el túbulo contorneado proximal, las asas de Henle y los túbulos contorneados distales, será excretado en forma de orina diluida. Sin embargo, durante la deshidratación, hipovolemia o hemorragia, la vasopresina se libera desde el cerebro y activa los receptores de vasopresina V_2 en los túbulos colectores del riñón, haciendo que los túbulos se vuelvan muy permeables al agua; de este modo se reabsorbe el agua y se secreta una orina concentrada. En pacientes y animales con diabetes insípida central o neurogénica la síntesis de vasopresina en el cerebro es defectuosa y, por consiguiente, no producen vasopresina o producen muy poca, pero sus receptores de vasopresina en los riñones son normales. Dado que no pueden concentrar la orina, pueden producir volúmenes de orina hasta 10 veces superiores a los de los individuos sanos, y son muy sensibles a la acción de la vasopresina y de los agonistas V_2 de la vasopresina. La vasopresina y la desmopresina, que es un péptido análogo a la vasopresina natural, se están utilizando en pacientes con diabetes insípida central. Los agonistas V_2 de la vasopresina también son útiles para el tratamiento de enuresis nocturna, nicturia, incontinencia urinaria y retraso temporal de la micción, cuando es deseable.

La vasopresina ejerce, a través de la activación de sus receptores V_{1a} , efectos vasoconstrictores para aumentar la tensión arterial. Un antagonista del receptor de vasopresina V_{1a} contrarrestará este efecto. La vasopresina y los agonistas de la vasopresina liberan el factor VIII y el factor de Von Willebrand, de modo que son útiles para el tratamiento de trastornos hemorrágicos, tales como hemofilia. La vasopresina y los agonistas del tipo de la vasopresina también liberan el activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA) en el torrente sanguíneo, de modo que son útiles para disolver coágulos sanguíneos, como en el caso de pacientes con infarto de miocardio y otros trastornos tromboembólicos (Jackson, E. K. "Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water", en Goodman y Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9.^a ed., Hadman, Limbird, Molinoff, Ruddon y Gilman Eds., McGraw-Hill, Nueva York, págs. 715-731 (1.996); Letagen, S., Ann. Hematol. 69, 173-180 (1.994); Cash, J. D. et al., Brit. J. Haematol., 27, 363-364 (1.974); David, J.-L., Regulatory Peptides, 45, 311-317 (1.993); Burggraaf, J., et al., Clin. Sci., 86, 497-503 (1.994)).

Las referencias siguientes describen antagonistas peptídicos de la vasopresina: M. Manning et al., J. Med. Chem., 35, 382 (1992); M. Manning et al., J. Med. Chem., 35, 3895 (1992); H. Gavras y B. Lammek, patente US n.º 5.070.187 (1991); M. Manning y W. H. Sawyer, patente US n.º 5.055.448 (1991); F. E. Ali, patente US n.º 4.766.108 (1988); R.R.Ruffolo et al., Drug News and Perspectives 4(4), 217 (mayo 1991). P.D. Williams et al., han descrito potentes antagonistas hexapeptídicos de la oxitocina [J. Med. Chem., 35, 3905 (1992)] que presentan también una débil actividad antagonista de la vasopresina en la unión a los receptores V_1 y V_2 . Los antagonistas peptídicos de la vasopresina presentan la desventaja de carecer de actividad oral, y muchos de estos péptidos son antagonistas no selectivos, ya que también presentan actividad agonista parcial.

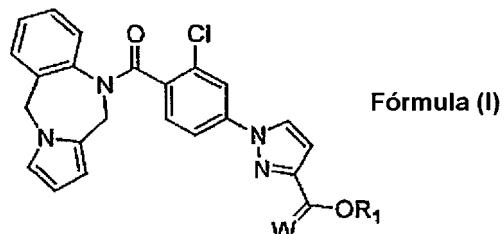
5 Recientemente se han descrito antagonistas no peptídicos de la vasopresina. Albright *et al.* describen diacepinas tricíclicas como antagonistas de la vasopresina y de la oxitocina en el documento US n.º 5.516.774 (14 mayo 1.996); derivados de tetrahidrobenzodiacepina como antagonistas de la vasopresina se describen en el documento JP 08081460-A (26 marzo 1.996); Ogawa *et al.*, describen derivados benzoheterocílicos como antagonistas de la vasopresina y de la oxitocina, y como agonistas de la vasopresina en el documento WO 9534540-A; Albright *et al.*, describen derivados tricíclicos de benzodiacepinas como antagonistas de la vasopresina en la patente US n.º 5.512.563 (30 abril 1.996); y Venkatesan *et al.*, describen derivados tricíclicos de benzodiacepinas como agonistas de la vasopresina y de la oxitocina en la patente US n.º 5.521.173 (28 mayo 1.996).

10 Como se ha mencionado anteriormente, la desmopresina (1-desamino-8-D-arginina-vasopresina) (Huguenin, Boissonnas, Helv. Chim. Acta, 49, 695 (1966)) es un agonista de la vasopresina. El compuesto es un péptido sintético con biodisponibilidad variable. La vía intranasal no se tolera bien, y una formulación oral para la enuresis nocturna requiere una dosis 10-20 veces mayor que para la administración intranasal.

15 El documento WO 99/06409 describe antagonistas tricíclicos de la vasopresina, incluidos algunos compuestos de pirrolo-benzodiacepinas.

Sumario de la invención

20 La presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I)



en la que:

35 W representa un O unido por un enlace doble, o dos H unidos por enlaces simples;

R₁ se selecciona de entre el grupo constituido por R, R₃-X-R₂-, R₃-S(O)-, R₃-S(O)₂-, -SO₃R₄, -S(O)₂N(R)₂, y D-glucuronidato, cuando W es hidrógeno, o R₁ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cuando W es oxígeno;

40 R₂ se selecciona de entre el grupo constituido por alquileno, cicloalquileno, alquileno-X-alquileno, alquileno-X-cicloalquileno, cicloalquileno-X-alquileno, y cicloalquileno-X-cicloalquileno;

R₃ se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, alquenil-X-alquileno, cicloalquenilo-X-alquileno, y perfluoroalquilo;

45 R₄ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y R₃;

50 R se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, monofluoroalquilo, perfluoroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxialquilo, alquiltioalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, -C(O)NH₂, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, y cuando dos grupos R están unidos al mismo átomo, los dos grupos R pueden formar juntos un grupo alquileno;

X se selecciona de entre el grupo constituido por oxígeno, -NR-, -S(O)_m-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, y -C(O)NR-;

55 m es un número entero seleccionado a partir de 0, 1 y 2;

y los racematos, enantiómeros, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

60 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico o diagnóstico, en combinación o asociación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones están preferentemente adaptadas para la administración oral, incluida la administración sublingual. Sin embargo, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que pueden adaptarse para otras formas de administración, incluidas, sin limitarse a las mismas, la administración por vía parenteral, intrabronquial, por inhalación o insuflación, por vía rectal, intravaginal, tópica, intranasal, intraocular, o transdérmica. Para mantener la uniformidad de la administración es preferible que la composición de la invención esté en forma de dosis unitaria.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en un método para el tratamiento de la enuresis nocturna y/o la incontinencia urinaria nocturna en los seres humanos o en otros mamíferos, que comprende administrar a un ser humano o a otro mamífero una cantidad antiacuarética eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

5

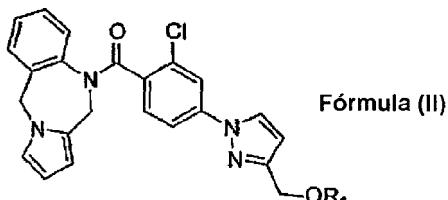
Descripción detallada

La presente invención proporciona nuevas amidas sustituidas de 10,11-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepina y compuestos relacionados representados por la Fórmula (I) anterior. Dichos compuestos, composiciones y métodos son útiles en mamíferos, especialmente en seres humanos, como agentes farmacológicos activos, con propiedades analíticas, diagnósticas o terapéuticas en estados fisiológicos en los que un componente antiacuarético es funcional, y en los que son necesarios el equilibrio y control hidroelectrolítico; tales como la enuresis nocturna y la incontinencia urinaria nocturna. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como productos intermedios farmacéuticos para la síntesis de nuevos compuestos útiles del tipo de los descritos anteriormente.

15

Un grupo preferido de compuestos de la presente invención está constituido por los de fórmula

20



25

en la que R₁ es como se ha definido anteriormente. Un subgrupo preferido de los compuestos de fórmula (II) está constituido por aquellos en los que R₁ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, R₃-S(O)₂⁻, R₃-S(O)₂R₄⁻, -SO₃R₄⁻, -S(O)₂N(R)₂, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxialquilo, alquiltioalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, -C(O)NH₂, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, en los que R, R₃ y R₄ son como se ha definido anteriormente.

El término “alquilo”, utilizado solo, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal (C₁-C₂₀) o de cadena ramificada (C₃-C₂₀). Los ejemplos de hidrocarburos saturados que son radicales alquilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos superiores tales como n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Preferentemente, los radicales alquilo de cadena lineal tienen 1-6 átomos de carbono, y los radicales alquilo de cadena ramificada tienen 3-8 átomos de carbono.

El término “alquenilo”, utilizado solo, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal (C₂-C₂₀) o de cadena ramificada (C₃-C₂₀) que contiene por lo menos un enlace doble. Dichos radicales hidrocarburos que son alquenilos pueden estar monoinsaturados o poliinsaturados, y pueden existir en las configuraciones E o Z. Los compuestos de la presente invención tienen por objeto incluir todas las posibles configuraciones E y Z. Los ejemplos de radicales hidrocarburos que son alquenilos monoinstaurados o poliinsaturados incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como vinilo, 2-propenilo, isopropenilo, crotilo, 2-isopentenilo, butadienilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), y homólogos superiores, isómeros, y similares. Resulta preferido que los radicales alquenilo de cadena lineal tengan 2-7 átomos de carbono, y los radicales alquenilo de cadena ramificada tengan 3-8 átomos de carbono.

El término “alquinilo”, utilizado solo, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal (C₂-C₂₀) o de cadena ramificada (C₃-C₂₀) que contiene por lo menos un enlace triple. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como etinilo, 1-propinilo, 1-(2-propinilo), 3-butinilo, y homólogos superiores, isómeros, y similares. Resulta preferido que los radicales alquinilo de cadena lineal tengan 2-7 átomos de carbono, y los radicales alquinilo de cadena ramificada tengan 3-8 átomos de carbono.

El término “alquieno”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal (C₁-C₂₀) o de cadena ramificada (C₂-C₂₀) derivado de un alcano; o un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal (C₂-C₂₀) o de cadena ramificada derivado de un alqueno. Dichos radicales hidrocarburos alquienos pueden estar completamente saturados o monoinsaturados o poliinsaturados, y pueden existir en las configuraciones E o Z. Los compuestos de la presente invención tienen por objeto incluir todas las posibles configuraciones E y Z. Los ejemplos de radicales hidrocarburos alquienos saturados e insaturados incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos divalentes tales como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH=CHCH=CH-, vinilideno. Es preferible que las cadenas alquieno tengan 2-7 átomos de carbono.

El término “cicloalquilo”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical hidrocarburo saturado monovalente monocíclico, bicíclico, tricí-

ES 2 312 859 T3

clico, fusionado, enlazado con un puente, o espiro de 3-10 átomos de carbono, en el que los átomos de carbono están situados dentro o fuera del sistema del anillo. Cualquier posición adecuada del anillo del radical cicloalquilo puede estar unida covalentemente a la estructura química definida. Los ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 5 ciclohexilmetilo, ciclohexiletido, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, espiro[4.5]decanilo.

El término “cicloalquenilo”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical hidrocarburo insaturado monovalente monocíclico, bicíclico, trícíclico, fusionado, enlazado con un puente, o espiro de 3-10 átomos de carbono que contiene por lo menos un 10 enlace doble, en el que los átomos de carbono están situados dentro o fuera del sistema del anillo. Cualquier posición adecuada del radical cicloalquenilo puede estar unida covalentemente a la estructura química definida. Los ejemplos de radicales cicloalquenilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como ciclopropenilo, cicloprenilmetilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexenilmelito, ciclohexeniletido, cicloheptenilo, norbornenilo, y homólogos, isómeros, y similares.

15 El término “cicloalquileno”, utilizado solo, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical divalente de 3-10 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo monocíclico, bicíclico, trícíclico, fusionado, enlazado con un puente, o espiro. Dichos radicales hidrocarburos cicloalquilenos pueden estar completamente saturados, o monoinsaturados o poliinsaturados, y pueden existir en las configuraciones E o Z. Los compuestos 20 de la presente invención tienen por objeto incluir todas las posibles configuraciones E y Z. Cualquier posición adecuada del anillo del radical cicloalquileno puede estar unida covalentemente a la estructura química definida. Los ejemplos de radicales hidrocarburos cicloalquilenos saturados e insaturados incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos divalentes tales como ciclopropileno, ciclopentileno, ciclohexileno, ciclohexenileno, *trans*-decahidronaftalenileno, espiro[3.3]heptenileno.

25 Los términos “halo” o “halógeno”, utilizados solos o en combinación con otros términos, se definen en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “monofluoroalquilo”, utilizado solo, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical hidrocarburo saturado monovalente de cadena lineal (C_1-C_{10}) o de cadena ramificada (C_3-C_{10}) que contiene sólo un átomo de flúor. Los ejemplos de radicales monofluoroalquilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$, y homólogos superiores, isómeros, y similares. Preferentemente, las longitudes de la cadena son 1-6 átomos de carbono para las cadenas lineales, y 3-8 35 átomos de carbono para las cadenas ramificadas.

El término “monofluoroalquenilo”, utilizado solo, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical hidrocarburo insaturado monovalente de cadena lineal (C_2-C_{10}) o de cadena ramificada (C_3-C_{10}) que contiene sólo un átomo de flúor y por lo menos un enlace doble. Los ejemplos de radicales monofluoroalquenilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como $-CH=CH_2F$, $-CH_2CH=CH_2F$, $-CH=CHCH_2F$, 40 $-C(CH_3)=CHF$. Preferentemente, la longitud de la cadena es 2-7 átomos de carbono para las cadenas lineales, y 3-8 átomos de carbono para las cadenas ramificadas.

El término “perfluoroalquilo”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical hidrocarburo saturado monovalente de cadena lineal (C_1-C_{10}) o de cadena ramificada (C_3-C_{10}) que contiene dos o más átomos de flúor. Los ejemplos de radicales perfluoroalquilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como trifluorometilo, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, y $-CH(CF_3)_2$.

Preferentemente, la longitud de la cadena es 1-7 átomos de carbono para las cadenas lineales, y 3-8 átomos de carbono para las cadenas ramificadas.

50 El término “arilo”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical carbocíclico aromático de hasta 20 átomos de carbono, que puede contener un solo anillo (monocíclico) o múltiples anillos (bicíclico, hasta tres anillos) fusionados entre sí o unidos covalentemente. Cualquier posición adecuada del anillo del radical arilo puede estar unida covalentemente a la estructura química definida. Los ejemplos de radicales arilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, antrilo, fenantrilo, fluorenilo, indanilo, bifenilenilo, acenaftenilo, acenaftenileno. Preferentemente, el radical arilo contiene 6-14 átomos de carbono.

60 El término “arilalquilo”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un grupo arilo, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, sustituido de forma adecuada en cualquier posición abierta del anillo con un radical alquilo, en el que el radical alquilo es un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal (C_1-C_6) o de cadena ramificada (C_2-C_7). Los ejemplos de radicales arilalquilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como bencílo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, difenilmetilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, fluorenilmetilo.

65 El término “heteroarilo”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un sistema de anillos heterocíclicos aromáticos, que tiene por ejemplo hasta 20 átomos en el anillo, por ejemplo 5-20 átomos en el anillo, que puede comprender un solo anillo (monocíclico) o

ES 2 312 859 T3

múltiples anillos (bicíclico, hasta tres anillos) fusionados entre sí o unidos covalentemente. Los anillos pueden contener de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno (N), oxígeno (O), o azufre (S), en el que el átomo o átomos de nitrógeno o azufre están opcionalmente oxidados, o el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente sustituidos o en forma cuaternaria. Cualquier posición adecuada del anillo del radical heteroarilo puede estar unida covalentemente a la estructura química definida. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen, sin limitarse a los mismos, heterociclos tales como furano, tiofeno, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, imidazol, N-metilimidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, 1,3,4-oxadiazol, 1H-1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, 1-metil-1,3,4-triazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzotifeno, tianreno, dibenzo[b,d]furano, dibenzo[b,d]tiofeno, bencimidazol, N-metilbencimidazol, 10 indol, indazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, purina, pteridina, 9*H*-carbazol, β -carbolina.

El término “heteroarilalquilo”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, sustituido de forma adecuada en cualquier posición abierta del anillo con un radical alquilo, en el que la cadena alquilo es un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal (C_1-C_6) o de cadena ramificada (C_2-C_7). Los ejemplos de radicales heteroarilalquilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como furanilmetilo, tieniletilo, indolilmetilo.

Los grupos químicos heteroarilo, como se han definido anteriormente en la presente memoria, también incluyen anillos heterocíclicos saturados o parcialmente saturados. Los ejemplos de radicales heteroarilo saturados o parcialmente saturados incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como azetidinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroacepinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidroxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidinilo, dihidro-1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo.

El término “acilo” utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical hidrocarburo monovalente alquilo, haloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo de cadena lineal (C_2-C_{10}) o de cadena ramificada (C_4-C_{11}), en el que el átomo de carbono, que está unido covalentemente a la estructura química definida, está oxidado hasta el estado de oxidación carbonilo. Dichos radicales hidrocarburo pueden ser monoinsaturados o poliinsaturados, y pueden existir en las configuraciones E o Z. Los compuestos de la presente invención tienen por objeto incluir todas las posibles configuraciones E y Z. Los ejemplos de radicales acilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como acetilo, propionilo, butirilo, 3,3-dimetilbutirilo, trifluoroacetilo, pivaloilo, hexanoilo, hexenoilo, decanoilo, benzófalo, nicotinilo, isonicotinilo.

El término “hidroxialquilo”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como una cadena de hidrocarburo lineal (C_1-C_{10}), sustituido en posición terminal con un grupo hidroxilo. Los ejemplos de radicales hidroxialquilo incluyen grupos químicos tales como $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, y homólogos superiores.

El término “alcoxi”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un hidrocarburo de lineal cadena (C_1-C_{10}) o ramificada (C_3-C_{10}) unida covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de radicales alcoxi incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como metoxi, etoxi, isopropoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, decanoxi.

Los términos “ariloxi” o “heteroariloxi”, utilizados solos o en combinación con otros términos son, a no ser que se indique lo contrario, grupos arilo o heteroarilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, que están, además, unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de radicales ariloxi o heteroariloxi incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como $C_6H_5O^-$, 4-piridil-O $^-$.

El término “carbonilo”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical divalente que contiene un carbono que está unido a un átomo de oxígeno por medio de un enlace doble. Un ejemplo es



60

El término “aloxicarbonilo”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como, un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente en la presente memoria, que está unido, además, a un grupo carbonilo para formar un radical éster. Los ejemplos de radicales aloxicarbonilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, decanoxicarbonilo.

ES 2 312 859 T3

El término “alquiltio”, utilizado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, como un radical hidrocarburo de cadena lineal (C_1-C_{10}) o de cadena ramificada (C_3-C_{10}) unido covalentemente a un átomo de azufre. Los ejemplos de radicales alquiltio incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como metiltio, etiltio, isopropiltio, sec-butiltio, ter-butiltio, decaniltio, y homólogos, 5 isómeros, y similares. Preferentemente, los radicales alquiltio de cadena lineal tienen 1-6 átomos de carbono, y los radicales alquiltio de cadena ramificada tienen 3-8 átomos de carbono.

Los términos “ariltio” o “heteroarilotio”, utilizados solos o en combinación con otros términos, son, a no ser que se indique lo contrario, grupos arilo o heteroarilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, que están, 10 además, unidos covalentemente a un átomo de azufre. Los ejemplos de radicales ariltio o heteroariltio incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como C_6H_5S- , 4-piridil-S-.

Los términos “alcoxialquilo” o “alquiltioalquilo”, utilizados solos o en combinación con otros términos, se refieren, a no ser que se indique lo contrario, a un grupo alcoxi o alquiltio como se ha definido anteriormente en la 15 presente memoria, que, además, está unido covalentemente a un hidrocarburo de cadena lineal (C_1-C_{10}) no sustituida o de cadena ramificada (C_2-C_{10}) no sustituida. Los ejemplos de radicales alcoxialquilo o alquiltioalquilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como, metoximetilo, metiltioetilo, etiltioetilo, isopropiltiometilo, sec-butiltioetilo, $-CH_2CH(CH_3)OCH_2CH_3$, y homólogos, isómeros, y similares. Preferentemente, los radicales alcoxialquilo 20 o alquiltioalquilo de cadena lineal tienen 1-6 átomos de carbono, y los radicales alcoxialquilo o alquiltioalquilo de cadena ramificada tienen 3-8 átomos de carbono.

Los términos “ariloxialquilo”, “heteroariloxialquilo”, “ariltioalquilo”, o “heteroarilotioalquilo”, utilizados solos o en combinación con otros términos, son, o a no ser que se indique lo contrario, grupos ariloxi, heteroariloxi, ariltio, o 25 heteroariltio como se ha definido anteriormente en la presente memoria, que están, además, unidos covalentemente a un hidrocarburo de cadena lineal (C_1-C_{10}) no sustituida o de cadena ramificada (C_2-C_{10}) no sustituida. Los ejemplos de radicales ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, y heteroarilotioalquilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como $C_6H_5OCH_2-$, $C_8H_5OCH(CH_3)-$, 4-piridil-O- $CH_2CH_2-C_6H_5SCH_2-$, $C_6H_5SCH(CH_3)-$, 30 4-piridil-S- CH_2CH_2- , y homólogos, isómeros, y similares. Preferentemente, los radicales ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, o heteroarilotioalquilo de cadena lineal tienen 1-6 átomos de carbono, y los radicales ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, o heteroariltioalquilo de cadena ramificada tienen 3-8 átomos de carbono.

El término “alquilamino”, utilizado solo o en combinación con otros términos, es, o a no ser que se indique lo contrario, un radical con un grupo alquilo, en el que el grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal (C_1-C_6) no sustituida, como se ha definido anteriormente en la presente memoria. Los ejemplos de radicales alquilamino incluyen, 35 sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$.

El término “dialquilamino”, utilizado solo o en combinación con otros términos, es, a no ser que se indique lo contrario, un radical con dos grupos alquilo independientes, en el que los grupos alquilo son de cadena lineal (C_1-C_6) no sustituida, como se ha definido anteriormente la presente memoria. Los ejemplos de radicales dialquilamino 40 incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$.

El término “alquilaminoalquilo” utilizado solo o en combinación con otros términos, es, a no ser que se indique lo contrario, un radical alquilamino como se ha definido anteriormente en la presente memoria, que está, además, unido covalentemente a un grupo alquilo de cadena lineal de 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales 45 alquilaminoalquilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como $-CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$.

El término “dialquilaminoalquilo” utilizado solo o en combinación con otros términos, es, a no ser que se indique lo contrario, un radical dialquilamino como se ha definido anteriormente en la presente memoria, que está, además, 50 unido covalentemente a un grupo alquilo de cadena lineal de 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales dialquilaminoalquilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$.

Los términos “alquilaminocarbonilo” o “dialquilaminocarbonilo”, utilizados solos, son, a no ser que se indique lo contrario, radicales alquilamino o dialquilamino como se ha definido anteriormente en la presente memoria, que 55 están, además, unidos a un grupo carbonilo. Los ejemplos de radicales alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos químicos tales como $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)NCH_3(CH_2CH_3)$.

Los radicales arilo o heteroarilo, utilizados solos o en combinación con otros términos, pueden estar opcionalmente monosustituidos, disustituidos o trisustituidos con sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, -alcoxialquilo, alcoxialquilogi, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR'R''$, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-SO_3R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)NR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''CO_2R'$, $-NR'C(O)NR'R''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, y $-S(O)_2R'$; en los que R' o R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno, o grupos alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), arilo, aril-alquilo (C_1-C_3), ariloxi-alquilo (C_1-C_3), ariltio-alquilo (C_1-C_3), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C_1-C_3), heteroariloxi-alquilo (C_1-C_3), o heteroariltio-alquilo (C_1-C_3), u, opcionalmente, 60 pueden formar juntos, enlazados en forma de grupo -alquileno-, un anillo.

ES 2 312 859 T3

Un profármaco se define como un compuesto que puede convertirse *in vivo* por vía metabólica enzimática o no enzimática (por ejemplo, por hidrólisis) en un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (I) en el que R₁ es un átomo de hidrógeno.

5 Los compuestos de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico, y algunos de los compuestos pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar, por tanto, a isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. Aunque se muestra sin atender a la estereoquímica en la Fórmula (I) o la Fórmula (I), la presente invención incluye dichos isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros (isómeros geométricos); así como los estereoisómeros *R* y *S* enantioméricamente puros, racémicos o resueltos; así como otras mezclas de los estereoisómeros *R* y *S* y sales de los mismos, farmacéuticamente aceptables. Pueden obtenerse isómeros ópticos en forma pura mediante procedimientos estándares conocidos por los expertos en la materia, que incluyen, sin limitarse a los mismos, formación de sales diastereoméricas, resolución cinética, y síntesis asimétrica. Deberá entenderse asimismo que la presente invención comprende todos los posibles regiosómeros, y las mezclas de los mismos, que pueden obtenerse en forma pura mediante procedimientos estándares de separación conocidos por los expertos en la materia, que incluyen, sin limitarse a los mismos, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, y cromatografía de líquidos de alta eficacia.

20 Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas, tales como tautómeros de cetoenol. Las formas tautoméricas puede estar en equilibrio o pueden estar fijadas estéricamente en una forma mediante la sustitución adecuada. La presente invención incluye todas las formas tautoméricas mencionadas.

25 Los compuestos de la presente invención pueden contener isótopos de átomos para fines diagnósticos, terapéuticos o metabólicos. Dichos isótopos pueden ser, o no, radiactivos.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) que contienen un grupo ácido pueden formarse con bases orgánicas e inorgánicas. Las sales adecuadas con bases inorgánicas incluyen sales tales como sales de metales alcalinos, incluidas, sin limitarse a los mismos, sales de sodio, litio o potasio; otras sales con bases inorgánicas tales como sales de metales alcalinotérreos incluyen, sin limitarse a las mismas, sales de calcio o magnesio. Las sales adecuadas con bases orgánicas de amoníaco o de una amina orgánica incluyen, sin limitarse a las mismas, morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, monoalquilamina, dialquilamina, o trialquilamina inferiores, por ejemplo etil-*ter*-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina, o monohidroxi, dihidroxi, o trihidroxi-alquilaminas inferiores, por ejemplo monoetanolamina, dietanolamina, o trietanolamina. Además, también pueden formarse sales internas. De forma similar, cuando un compuesto de la presente invención contiene un radical básico, pueden formarse sales con ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo pueden formarse sales con ácido acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, canforsulfónico, y ácidos conocidos similares aceptables.

Formulaciones y preparaciones farmacéuticas

40 Deberá apreciarse que la dosis eficaz de los compuestos activos de la presente invención puede variar en función del compuesto particular utilizado, la forma de administración, el trastorno en cuestión y su gravedad, o el trastorno tratado, así como de varios factores físicos relacionados con el individuo tratado. Para su utilización como agentes antiacuáréticos en el tratamiento de la enuresis nocturna y de la incontinencia urinaria nocturna, se obtienen generalmente resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran al individuo que lo necesita en una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 30 mg por kilogramo de peso corporal, preferentemente administrados en dosis divididas dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosis diaria total es de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 2.100 mg, preferentemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 10 mg, y puede ajustarse para proporcionar el resultado terapéutico óptimo.

55 Los compuestos de la presente invención pueden formularse solos o con un excipiente farmacéutico para su administración, cuya proporción está determinada por la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la vía de administración escogida y las prácticas farmacológicas estándares. El excipiente farmacéutico puede ser sólido o líquido.

60 Un excipiente sólido puede comprender una o más sustancias, que pueden actuar también como saborizantes, edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, dispersantes, agentes de relleno, deslizantes, adyuvantes de compresión, aglutinantes o disgregantes de comprimidos; también puede ser un material de encapsulación. En los polvos, el excipiente es un sólido finamente dividido que está mezclado con el principio activo finamente dividido.

65 Las formas o composiciones de dosis unitarias sólidas tales como comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas, y similares pueden contener un aglutinante de excipientes sólidos, tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando la forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además del tipo de materiales mencionados anteriormente, un excipiente líquido, tal como un aceite graso. Otros materiales diversos pueden estar

ES 2 312 859 T3

presentes en forma de recubrimientos o como aditivos para modificar de alguna otra manera la forma física de la dosis unitaria. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar, o ambas.

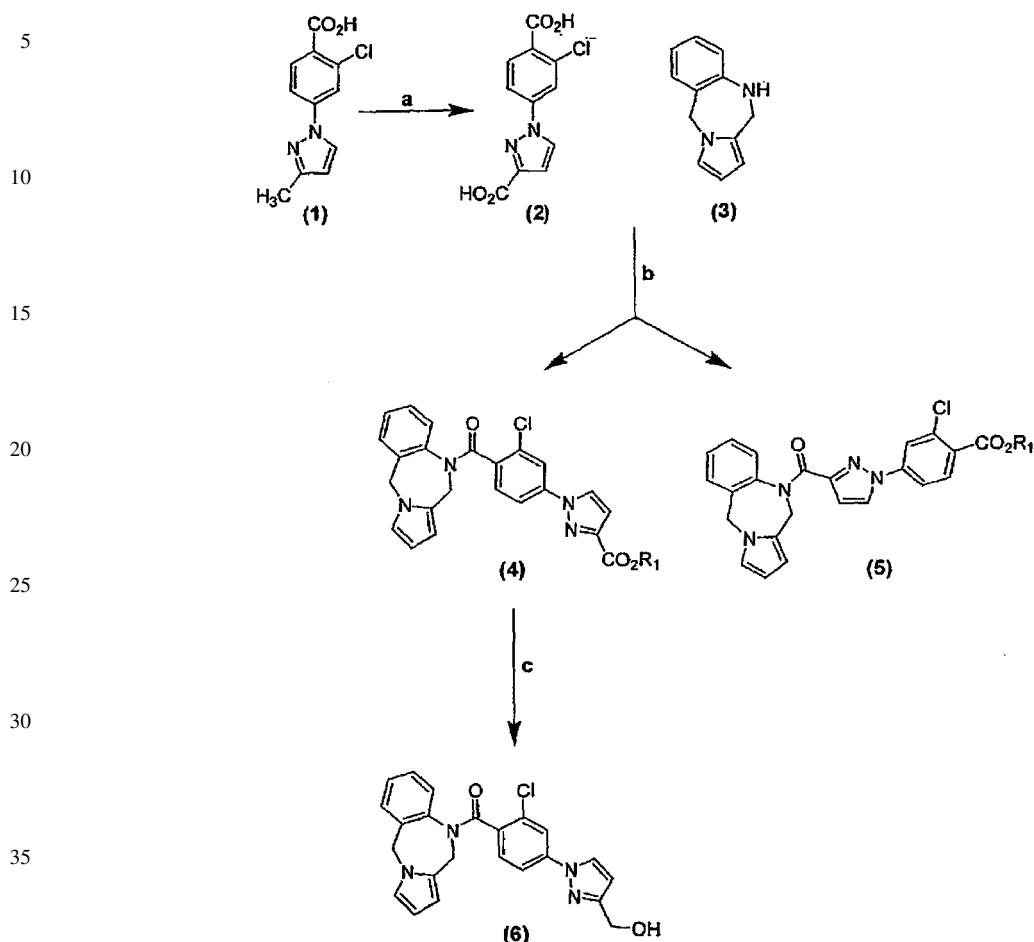
- Los excipientes líquidos se utilizan para preparar formas farmacéuticas líquidas tales como soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, jarabes, elixires y composiciones a presión. El principio activo puede disolverse o suspenderse en un excipiente líquido farmacéuticamente aceptable, tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos, o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El excipiente líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, saborizantes, dispersantes, espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores. Los ejemplos adecuados de excipientes líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (que contiene en parte aditivos como los mencionados anteriormente, por ejemplo: derivados de celulosa, preferentemente solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes, incluidos alcoholes monohídricos tales como etanol, y alcoholes polihídricos tales como glicoles y sus derivados, lecitinas, y aceites tales como aceite de coco y aceite de cacahuete, fraccionados. Para la administración parenteral, el excipiente puede ser también un éster oleaginoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo.
- Los excipientes líquidos estériles son útiles para las composiciones estériles en forma líquida para la administración parenteral. El excipiente líquido para composiciones a presión puede ser un hidrocarburo halogenado u otro propelador aceptable desde el punto vista farmacéutico.

Una composición farmacéutica líquida tal como un jarabe o elixir puede contener, además de uno o más excipientes líquidos y de los principios activos, un edulcorante tal como sacarosa, conservantes tales como metil- y propilparabenos, un cromóforo o colorante farmacéuticamente aceptable, o un saborizante tal como sabor de cereza o de naranja.

- Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden administrarse por vía intraocular o parenteral, por ejemplo, por inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también pueden administrarse por vía intravenosa. Las formas farmacéuticas adecuadas para su utilización en inyecciones incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser líquida para que pueda administrarse fácilmente con jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y debe protegerse de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El excipiente puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propileneglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. El excipiente líquido puede estar mezclado de forma adecuada con un tensioactivo tal como la hidroxipropilcelulosa.
- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, en forma de supositorio convencional. Para la administración por inhalación o insuflación intranasal o intrabronquial, los compuestos de la presente invención pueden formularse en una solución acuosa o parcialmente acuosa, que puede entonces utilizarse en forma de aerosol. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía tópica, o pueden también administrarse por vía transdérmica por medio de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un excipiente que es inerte para el compuesto activo, no es tóxico para la piel y permite el suministro del agente por absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel. El excipiente puede adoptar diversas formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones líquidas viscosas o semisólidas del tipo aceite en agua o agua en aceite. También pueden ser adecuadas las pastas que comprenden polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo, que contienen el principio activo. Pueden utilizarse diversos dispositivos oclusivos para liberar el principio activo en el torrente sanguíneo, tales como una membrana semipermeable que cubra un depósito que contiene el principio activo, con o sin excipiente, o una matriz que contiene el principio activo. Otros dispositivos oclusivos se conocen por la literatura.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida comercializados, conocidos en la literatura, o productos intermedios de fácil preparación, utilizando métodos y procedimientos de síntesis estándares conocidos por los expertos en la materia. Los métodos y procedimientos de síntesis estándares para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales pueden obtenerse fácilmente a partir de la literatura científica pertinente, o a partir de libros de texto estándares en la técnica. Aunque no se limitan a ninguna de las diversas fuentes, textos clásicos tales como Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5.^a ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; y Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3.^a ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, 1999, son libros de texto de referencia útiles para la síntesis orgánica, que son conocidos por los expertos en la materia. Los siguientes esquemas de síntesis tienen por objeto ilustrar, pero no limitar, los procedimientos generales para la preparación de los compuestos del tipo ilustrado. Un procedimiento general ilustrativo para la preparación práctica de dichas pirazol-pirrolobenzodiacepinas se muestra a continuación en los siguientes esquemas:

Esquema I



a. KMnO₄ (5,25 equiv.), KOH 1 N, H₂O, 60-65 °C, 4 h, HCl 2 N;

b. (COCl)₂, DMF (cat.), CH₂Cl₂, 0,5 h, ROH; c. (4) Compuesto A, LiBH₄ 2,0 M (20 equiv.), THF, 1,5 h.

45

En el esquema 1, etapa a, el producto intermedio (1) previamente descrito se hace reaccionar con un agente oxidante tal como permanganato de potasio en condiciones alcalinas a una temperatura de 60-65°C en una mezcla de disolventes acuosos, para obtener el diácido (2). En la etapa b, el tratamiento de (2) con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo u otro agente de cloración adecuado comercializado o conocido da lugar al cloruro de diácido no aislado, que, tras el tratamiento posterior con el compuesto previamente descrito (3) en un disolvente adecuado tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano, o diclorometano, y similares, da lugar, tras la desactivación con un alcohol, a una mezcla de productos.

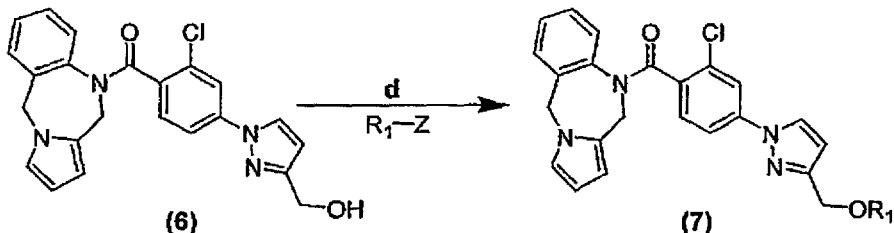
55

La separación cromatográfica de los compuestos producidos proporciona el éster (4). En la etapa c, el tratamiento del éster (4) con un exceso de agente reductor de borohidruro, tal como borohidruro de litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, da lugar al correspondiente metanol (6).

60

65

Esquema II



d. R₁-Z, base, disolvente

15 Un profármaco es un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) que podría facilitar la absorción, inhibir o facilitar el metabolismo, afectar a la distribución, o alterar la excreción del principio activo farmacéutico. Un profármaco puede convertirse en la especie farmacéutica activa por transformaciones hidrolíticas, enzimáticas o metabólicas. En el esquema II, el alcohol deseado (6) puede protegerse por alquilación o acilación del alcohol (6) para preparar (7).

20 Esta reacción podría llevarse a cabo para una elaboración sintética posterior, o con el objeto de preparar profármacos, metabolitos o conjugados de (6). Por consiguiente, R₁-Z; en el que R₁ es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y Z es un grupo saliente, tal como, sin limitarse a los mismos, un átomo de cloro, bromo, o yodo, o un radical triflatio (-OSO₂CF₃) o anhídrido, o un radical hidroxi (tal como en las transformaciones químicas de Mitsunobu), se hace reaccionar en condiciones alquilantes o acilantes con (6), opcionalmente en presencia de una base, tal como, sin limitarse a las mismas, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, trifenilfosfina, o carbonato de potasio, y similares, y también opcionalmente en presencia de un promotor o catalizador conocido, tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina a -78°C hasta 80°C durante varias horas, para dar lugar al alcohol protegido (7).

25

Datos biológicos

Métodos in vivo

Método de estudio del rendimiento

35 Ratas

Todo los animales del presente estudio eran ratas machos de seis a siete semanas de edad obtenidos de Charles River Laboratories (CrI: CD (SD) IGS BR) que pesaban entre 180-250 gramos después de diecisésis a dieciocho horas de ayuno. A su llegada, todas las ratas fueron sometidas a un reconocimiento para valorar su estado general de salud 40 por un miembro del equipo veterinario u otro miembro del personal autorizado. Se dejó un período mínimo de tres días para la aclimatación y la cuarentena desde la recepción de los animales hasta el comienzo de la administración de las dosis. Durante este tiempo los animales fueron aclimatados y sometidos a observación para detectar la presencia de enfermedades infecciosas. Todos los animales considerados inaceptables para su utilización en el presente estudio fueron sustituidos con animales de edad y peso similares procedentes del mismo proveedor. Todos los animales se 45 alojaron en grupos con arreglo a la "Guía para el cuidado y utilización de animales de laboratorio" del Consejo Nacional de Investigación, en instalaciones registradas y acreditadas por la AAALAC a una temperatura controlada de 18-26°C, una humedad relativa controlada entre 30 y 70%, y ciclos de 12 horas de luz y oscuridad artificiales. Todos los animales tenían acceso *ad libitum* a dieta certificada para roedores (TEKLAD) o equivalente, a no ser que se especifique otra cosa. Se proporcionó agua *ad libitum* a los animales, a no ser que se especifique otra cosa.

50 Las pruebas realizadas no demostraron la presencia de contaminantes conocidos en la dieta o en el agua que, a los niveles detectados, cabría esperar que pudieran afectar a los objetivos, la realización o el resultado del estudio. Para garantizar el bienestar de los animales, el protocolo del estudio fue revisado por el Comité sobre utilización y cuidados de animales en instituciones, y cumple las normas aceptables relativas al bienestar de los animales y a los cuidados humanizados. Todas las ratas recibieron marcas con etiquetas de color antes de la administración de las dosis.

55 Formulación del vehículo

El vehículo utilizado en el estudio fue dimetilsulfóxido (DMSO) al 20% en metilcelulosa al 0,25%. La preparación del vehículo comprendía la preparación de una solución limpida de 1 ml de DMSO y 4 ml de una solución de metilcelulosa al 0,25% en agua destilada. Tras la preparación, el vehículo se refrigeró hasta su utilización, y se dejó equilibrar hasta la temperatura ambiente antes de la preparación y administración de las dosis.

Formulación del compuesto del estudio

65 Los compuestos problema se prepararon solubilizando el compuesto problema en 1,0 ml de DMSO y añadiendo 4,0 ml de una solución de metilcelulosa al 0,25% en agua destilada, con arreglo a los protocolos del estudio, y se almacenaron a temperatura ambiente antes de la administración de las dosis a los animales.

ES 2 312 859 T3

Protocolo del estudio

Los protocolos del estudio *in vivo* se llevaron a cabo con arreglo al método de R. M. Taylor y J. G. Topliss, J. Med. Pharm. Chem. (4) 312, 1.962. Todas las ratas se sometían a ayuno durante aproximadamente diecisésis a dieciocho horas antes del inicio del estudio. Durante este tiempo tenían acceso *ad libitum* a agua hasta una hora antes del inicio del estudio. En el momento del estudio las ratas se pesaron y se colocaron en grupos de dos animales por cada compuesto problema y nivel de dosis, y dos testigos con vehículo, y recibieron los compuestos problema con arreglo a la pauta de tratamiento. Todos los animales recibieron dosis de 10 mg/kg de una formulación con una concentración de 2,0 mg/ml del compuesto problema. Inmediatamente después de la administración de la dosis por vía oral, las ratas recibieron hidratación por vía oral con agua destilada (Roaring Springs Water Company, número de lote de: 01120109371, caducidad: 12 enero 2003) en cantidad de 25 ml/kg. Se forzó la micción de las ratas mediante masaje, y los animales fueron colocados de forma individual en jaulas para la determinación del metabolismo. Se recogió la orina durante un período de cuatro horas (\pm 5 minutos). Después de cuatro horas (\pm 5 minutos), se registraron los volúmenes de orina y se determinaron los valores de pH de la orina. Las concentraciones de electrolitos de la orina correspondientes a iones de sodio, potasio, y cloruro se determinaron con un analizador químico automático de Hitachi, modelo 704. La osmolalidad de la orina se determinó utilizando un osmómetro de Advanced Instruments.

Después de la recogida de los datos, los animales fueron sacrificados por asfixia con dióxido de carbono, sin sangrado.

Método de análisis estadístico

Las concentraciones de electrolitos correspondientes a los iones de sodio, potasio, y cloruro se expresaron en forma de μ Eq de electrolito excretado por 100 gramos de peso del animal. Los efectos diuréticos de los compuestos problema en los parámetros urinarios de volumen excretado, pH, electrolitos y osmolalidad fueron expresados como medias en forma de tabla. Los efectos estadísticamente significativos se determinaron por ANOVA con la correspondiente prueba de comparaciones múltiples.

30

Resultados in vivo

Las tablas 1 y 2 presentan los datos de la actividad de un compuesto de la invención y una comparación frente al vehículo (testigo negativo), y frente a otro compuesto activo (testigo positivo).

TABLA 1

40

Efectos de los compuestos de referencia y problema en el volumen y el pH de la orina en ratas normales conscientes con sobrecarga hídrica que recibieron dosis de 10 mg/kg por vía oral.				
	Dosis	Volumen de orina	% de cambio	pH
	(mg/kg)	(ml)	% de aumento o descenso	
Ref. A* (Testigo -)	0	5,5	0 %	6,77
Ref. B** (Testigo +)	10	1,0	Descenso del 82 %	6,50
Compuesto*** del Ejemplo 1	10	1,0	Descenso del 82 %	6,42

* Sin compuesto activo (vehículo)
** [2-Cloro-4-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-(5H,11H)-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepin-10-il)-metanona
*** (1-[3-Cloro-4-(5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepin-10(11H)-ilcarbonil)-fenil] -1H-pirazol-3-il)metanol

45

50

55

60

65

ES 2 312 859 T3

TABLA 2

Efectos de los compuestos de referencia y problema en el equilibrio electrolítico y la osmolalidad de la orina en ratas normales conscientes con sobrecarga hídrica que recibieron dosis de 10 mg/kg por vía oral.

	Concentración de electrolitos			Electrolitos excretados por 100 g de peso corporal			mEq excretados en 4 horas			Osmo-lalidad
	mEq/l	mEq/l	mEq/l	μEq	μEq	μEq	mEq	mEq	mEq	mOsm/kg
	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	
Ref. A	10,0	7,5	10,0	25,5	19,0	25,5	0,055	0,041	0,055	198,0
Ref. B	25,5	75,8	62,0	12,0	35,7	29,5	0,026	0,076	0,062	1.564,5
Compuesto del Ejemplo 1	35,0	67,5	52,5	16,0	30,4	23,5	0,035	0,068	0,053	832,5

Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar, y no para limitar, el alcance de la presente invención. Los compuestos descritos como homogéneos correspondían a 98%, o más, de un único pico (a excepción de los enantiómeros) según el ensayo por cromatografía analítica con fase inversa y detección UV a 254 nM. Los puntos de fusión se presentan sin corregir, en grados centígrados. Los datos de espectros infrarrojos se notifican como números de onda al máximo de absorción, $\nu_{\text{máx.}}$, en el recíproco de centímetros, cm⁻¹. Los datos de espectrometría de masas se notifican como la relación masa-carga, m/z , y para el caso de los datos de espectros de masas de alta resolución, las masas calculadas y las medidas de forma experimental, [M+H]⁺; para las fórmulas neutras se notifican las M. Los datos de resonancia magnética nuclear se notifican en forma de δ en partes por millón (ppm) por debajo del patrón, tetrametilsilano, junto con los parámetros correspondientes al disolvente, el núcleo, y la fuerza del campo. Las constantes de acoplamiento homonuclear espín-espín se notifican en forma de valores de J en hercios; y las multiplicidades se notifican en forma de: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete, quintuplete; o br, amplio. Los grupos o elementos en cursiva son los responsables de los desplazamientos químicos. Las asignaciones de desplazamiento químico con ¹³C RMN se realizaron por asignación razonable a partir de experimentos con 2-D. Los rendimientos presentados en adelante se proporcionan a título ilustrativo y pueden variar en función de las condiciones experimentales o de las técnicas individuales.

Ejemplo 1

Etapa a

*Ácido 1-(4-carboxi-3-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico*

Una solución, agitada vigorosamente, de ácido 2-cloro-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)benzoico (7,08 g, 30,0 mmoles) e hidróxido de potasio 1 N (30 ml, 30,0 mmoles) en agua (200 ml) se calentó hasta 60-65°C y se trató gradualmente durante noventa minutos con varias partes alícuotas de permanganato de potasio sólido (total: 49,78 g, 315 mmoles, 5,25 equivalentes). La mezcla se calentó durante otras 2,5 horas (un total de 4 horas). Despues de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se evaporó hasta obtener un residuo. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con acetato de etilo (3x). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó en vacío, para dar lugar, después de la cristalización en una mezcla de acetato de etilo-éter dietílico-hexano, al compuesto del título (1,27 g, 4,8 mmol, 16%) en forma de sólido homogéneo, p.f. 260-263°C;

EM [(+APCI), m/z]: 267/269 [M+H]⁺, contiene un átomo de cloro;

IR (sólido), $\nu_{\text{máx.}}$: 3000, 1695, 1600, 1280, 775 cm⁻¹;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,31-13,29 (br s, 2H, -CO₂H), 8,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H, ArH-5-pirazol), 8,10 (dd, J = 1,3, 0,7 Hz, 1H, ArH'-2'), 7,98 (s, 2H, ArH'-5',6'), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 1H, ArH-4-pirazol);

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 165,8 (s, 1C, C=O), 162,6 (s, 1C, C=O), 146,2 (s, 1C), 141,5 (s, 1C), 133,4 (s, 1C), 132,7 (s, 1C), 130,4 (s, 1C), 129,0 (s, 1C), 120,4 (s, 1C), 117,3 (s, 1C), 110,8 (s, 1C).

ES 2 312 859 T3

Etapa b

1-[3-Cloro-4-(5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepin-10(11H)-ilcarbonil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo y 2-cloro-4-[3-(5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepin-10(11H)-ilcarbonil)-1H-pirazol-1-il]benzoato de metilo

Una suspensión agitada de ácido 1-(4-carboxi-3-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,81 g, 3,0 mmoles) y dimetil-formamida (0,02 g, 0,30 mmoles) en diclorometano (10 ml) se trató, gota a gota, en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente con una solución de cloruro de oxalilo (0,76 g, 6,0 mmoles) en diclorometano (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 0,25 horas, el cloruro de diácido resultante se trató rápidamente con una solución de 10,11-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepina (0,55 g, 3,0 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,78 g, 6,0 mmoles) en diclorometano. Tras agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, la reacción se desactivó con metanol seco (3,0 ml) y se evaporó en vacío hasta obtener un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N y agua. Tras secar con sulfato de sodio anhídrico, la fase orgánica se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, para dar lugar a dos fracciones: fracción A (0,54 g) y fracción B (0,72 g). Las fracciones A y B se purificaron por cromatografía de líquidos preparativa de alta eficacia en fase normal en una columna de gel de sílice Primesphere® (50 mm x 250 mm), eluyendo con una mezcla de éter metil-*tert*-butílico-hexano (40:60) con un caudal de 85 ml/min, para dar lugar a los compuestos separados A (0,2 g, 0,44 mmol, 15%) y B (0,16 g, 0,36 mmoles, 12%);

Compuesto A: 1-[3-cloro-4-(5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepin-10(11H)-ilcarbonil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

P.f.: aceite;

EM [(+APCI), *m/z*]: 447/449 [M+H]⁺, contiene un átomo de cloro;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H, ArH-6), 7,85 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H, ArH"-5"-pirazol), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H, ArH'-3'), 7,46 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1 H, ArH'-5'), 7,24 (m, 2H, ArH-9, ArH'-6'), 7,08 (td, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 1 H, ArH-8), 7,04 - 7,00 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H, ArH-7), 6,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H, ArH"-4"), 6,68 (t, *J* = 2,2 Hz, 1 H, ArH-3), 6,09 (br s, 1 H, ArH-1), 6,06 (dd, *J* = 3,3, 2,9 Hz, 1 H, ArH-2), 5,70 - 4,72 (amplio, 4H, ArH-5,11), 3,95 (s, 3H, -OCH₃-3");

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 166,8 (s, 1C, -C(O)N-), 162,2 (s, 1C, -CO₂CH₃), 145,5 (s, 1C), 140,1 (s, 1C), 140,0 (s, 1C), 135,2 (s, 1C), 134,6 (s, 1C), 129,2 (s, 1C), 129,1 (s, 1C), 128,6 (s, 1C), 128,5 (s, 1C), 128,4 (s, 1C), 128,1 (s, 1C), 125,5 (s, 1C), 121,8 (s, 1C), 121,0 (s, 1C), 117,5 (s, 1C), 111,0 (s, 1C, ArC-3), 109,1 (s, 1C, ArC-1), 107,7 (s, 1C, ArC-2), 107,0 (s, 1C, ArC-11a), 52,3 (s, 1C, -OCH₃-3"); 51,0 (s, 1C, ArC-5), 45,7 (s, 1C, ArC-11).

Otros experimentos de RMN (NOE, COSY, HMBC) confirmaron las asignaciones estructurales y los desplazamientos químicos.

Compuesto B: 2-cloro-4-[3-(5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepin-10(11H)-ilcarbonil)-1H-pirazol-1-il]benzoato de metilo

P.f. 153-155°C;

EM [(+APCI), *m/z*]: 447/449 [M+H]⁺, contiene un átomo de cloro;

IR (sólido), *v*_{máx.}: 1720, 1645, 1600, 1495, 1270, 1195, 775, 750, 725 cm⁻¹;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,86 (d" *J* = 8,3 Hz, 1 H, ArH"-6"), 7,78 (br s, 1 H, ArH'- 5'-pirazol), 7,46 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1 H, ArH-6), 7,34 - 7,23 (m, 4H, ArH-7,8, ArH'- 3",5"), 7,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H, ArH-9), 6,75 (br s, 1H, ArH'-4'-pirazol), 6,65 (t, *J* = 2,2 Hz, 1 H, ArH-3), 6,09 (dd, *J* = 3,3, 2,9 Hz, 1 H, ArH-2), 6,05 (br s, 1H, ArH-1), 3,93 (s, 3H, -OCH₃-1");

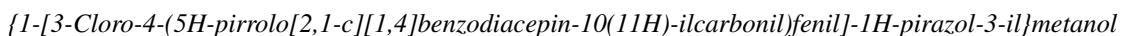
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 165,1 (s, 1C, -C(O)N-), 161,7 (s, 1C, -CO₂CH₃), 148,5 (s, 1C), 143,4 (s, 1C), 142,0 (s, 1C), 135,4 (s, 1C), 132,8 (s, 1C), 129,3 (s, 1C), 128,5 (s, 1C), 128,2 (s, 1C), 128,1 (s, 1C), 127,4 (s, 1C), 126,9 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 121,5 (s, 1 C), 121,2 (s, 1 C), 115,8 (s, 1 C, ArC-1), 111,2 (s, 1 C, ArC-3), 107,7 (s, 1 C, ArC-2), 107,3 (s, 1C, ArC-11a), 52,5 (s, 1C, -OCH₃-3"), 51,4 (s, 1C, ArC-5), 45,6 (s, 1C, ArC-11).

Otros experimentos de RMN (NOE, COSY, HMBC) confirmaron las asignaciones estructurales y los desplazamientos químicos;

Análisis calculado de C₂₄H₁₉ClN₄O₃: C, 64,50; H, 4,29; N, 12,54. Encontrado: C, 64,16; H, 3,95; N, 12,40.

ES 2 312 859 T3

Etapa c



5 Una solución agitada de 1-[3-cloro-4-(5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepin-10(11H)-ilcarbonil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,14 g, 0,31 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó en condiciones de reflujo y se trató con una solución de borohidruro de litio 2,0 M en tetrahidrofurano (3 ml, 6,0 mmoles) en tres partes alícuotas de 1 ml durante 1,5 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se desactivó con ácido clorhídrico 2 N, y se extrajo con acetato de etilo (3x). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, 10 se filtró y se evaporó en vacío hasta obtener un residuo. La trituración del residuo con una mezcla de éter metil-*ter*-butílico y hexano dio lugar a un polvo amorfó blanco que se purificó por cromatografía de líquidos preparativa de alta eficacia en fase normal en una columna de gel de sílice Primesphere® (50 mm x 250 mm), eluyendo con éter metil-*ter*-butílico al 100% con un caudal de 70 ml/min, para dar lugar, tras la evaporación del disolvente, al compuesto del título (0,05 g, 0,11 mmoles, 37%) en forma de sólido amorfó incoloro, p.f. 85°C;

15 EM [(+APCI), m/z]: 419/421 [M+H]⁺, contiene un átomo de cloro;

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H, ArH"-5"-pirazol), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH'-3'), 7,60 - 7,30 (m, 1 H, ArH-6), 7,39 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H, ArH'- 5'), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH'-6'), 7,19 (br d, 1 H, ArH-9), 7,08 (td, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H, ArH-8), 7,00 (m, 1H, ArH-7), 6,68 (t, J = 2,2 Hz, 1H, ArH-3), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H, ArH"-4"-pirazol), 6,09 (br s, 1 H, ArH-1), 6,07 (dd, J = 3,5, 2,6 Hz, 1H, ArH-2), 4,80-5,50 (m amplio, 4H, 5 & 11 H), 4,74 (d, J = 5,9 Hz, 2H, -CH₂OH), 1,96 (t, J = 5,9 Hz, 1H, -OH);

25 ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 167,1 (s, 1C, -C(O)N-), 154,7 (s, 1C), 140,6 (s, 1C), 140,3 (s, 1C), 134,6 (s, 1C), 133,7 (s, 1C), 132,4 (s, 1C), 129,8 (s, 1C), 129,2 (s, 1C), 129,1 (s, 1C), 128,6 (s, 1C), 127,9 (s, 1C), 127,8 (s, 1C), 125,6 (s, 1C), 121,7 (s, 1C), 119,7 (s, 1C), 116,2 (s, 1C), 109,1 (s, 1C, ArC-1), 107,7 (s, 1C, ArC-2), 107,0 (s, 1C, ArC-11a), 59,1 (s, 1C, -CH₂OH), 51,1 (s, 1C, ArC-5), 45,7 (s, 1C, ArC-11);

Análisis calculado de C₂₃H₁₉ClN₄O₂: C, 65,95; H, 4,57; N, 13,38. Encontrado: C, 65,69; H, 4,97; N, 12,58.

30

35

40

45

50

55

60

65

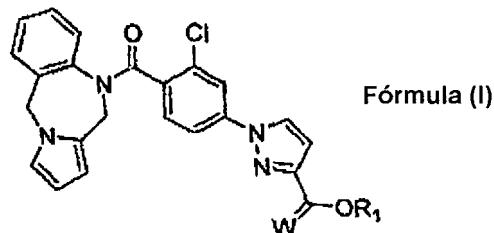
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

5

10

15



en la que

- 20 W representa un O unido por un enlace doble, o dos H unidos por enlaces simples;
- 25 R₁ se selecciona de entre el grupo constituido por R, R₃-X-R₂-, R₃-S(O)-, R₃-S(O)₂-, -SO₃R₄, -S(O)₂N(R)₂, y D-glucuronidato, cuando W es hidrógeno, o R₁ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cuando W es oxígeno;
- 30 R₂ se selecciona de entre el grupo constituido por alquíleno, cicloalquíleno, alquíleno-X-alquíleno, alquíleno-X-cicloalquíleno, cicloalquíleno-X-alquíleno, y cicloalquíleno-X-cicloalquíleno;
- 35 R₃ se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquenilo C₂-C₂₀, cicloalquenilo, alquinilo C₂-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀-X-alquíleno, cicloalquenilo-X-alquíleno, y perfluoroalquilo;
- 40 R₄ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y R₃;
- 45 R se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, alquinilo C₂-C₂₀, cicloalquilo, cicloalquenilo, monofluoroalquilo C₁-C₂₀, perfluoroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), (alcoxi C₁-C₁₀)-alquilo C₁-C₁₀, (alquistio C₁-C₁₀)-alquilo C₁-C₁₀, acilo, (alcoxi C₁-C₁₀)-carbonilo, -C(O)NH₂, (alquilamino C₁-C₆)-carbonilo, [di(alquilo C₁-C₆)amino]carbonilo, (alquilamino C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, y [di(alquilo C₁-C₆)amino]-alquilo C₁-C₆, y cuando dos grupos R están unidos al mismo átomo, los dos grupos R pueden formar juntos un grupo alquíleno;
- 50 X se selecciona de entre el grupo constituido por oxígeno, -NR-, -S(O)_m, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, y -C(O)NR-; y
- 55 m es un número entero seleccionado de entre 0, 1, y 2;
- 60 y en la que
- el término “perfluoroalquilo” se refiere a un radical hidrocarburo saturado monovalente de cadena lineal (C₁-C₁₀) o de cadena ramificada (C₃-C₁₀) que contiene dos o más átomos de flúor;
- el término “cicloalquilo” se refiere a un radical hidrocarburo saturado monovalente monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, enlazado por un puente, o espiro de 3-10 átomos de carbono, en el que los átomos de carbono están situados dentro o fuera del sistema del anillo;
- el término “cicloalquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo insaturado monovalente monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, enlazado por un puente, o espiro de 3-10 átomos de carbono que contiene por lo menos un enlace doble en el que los átomos de carbono están situados dentro o fuera del sistema del anillo;
- el término “alquíleno” se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada de 1-20 átomos de carbono y que puede estar completamente saturado, o mono- o poliinsaturado, y puede existir en las configuraciones E o Z;
- el término “cicloalquíleno” se refiere a un radical divalente de 3-10 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, enlazado con un puente, o espiro y que puede estar completamente saturado o mono- o poliinsaturado, y puede existir en las configuraciones E o Z;

el término “acilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente alquilo, arilalquilo, haloalquilo, o heteroarilalquilo de cadena lineal (C_2-C_{10}) o de cadena ramificada (C_4-C_{11}); en el que el átomo de carbono, que está enlazado covalentemente a la estructura química definida, está oxidado hasta el estado de oxidación carbonilo;

5 el término “arilo” se refiere a un radical carbocíclico aromático de hasta 20 átomos de carbono, que puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, fusionados entre sí o enlazados covalentemente; el término “arilalquilo” se refiere a un grupo arilo, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, unido a un radical alquilo, en el que la cadena de alquilo es un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal C_1-C_8 o de cadena ramificada C_2-C_7 ;

10 el término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos aromáticos que presenta hasta 20 átomos en el anillo, que pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, fusionados entre sí o enlazados covalentemente;

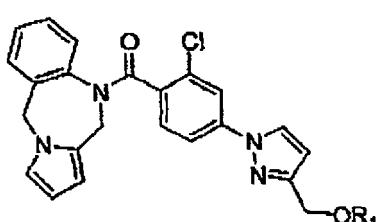
15 el término “heteroarilalquilo” se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, unido a un radical alquilo en el que la cadena de alquilo es un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal C_1-C_6 o de cadena ramificada C_2-C_7 ;

20 y en la que los radicales arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituidos con sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por -R', -OR', -SR', -C(O)R', -CO₂R', -alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-alquiloxi (C_1-C_6), ciano, halógeno, nitró, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR'R'', alquilamino (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), di-alquilamino (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), -S(O)R', -S(O)₂R', -SO₃R', -S(O)₂NR'R'', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR''C(O)NR'R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', y -S(O)₂R'; en los que R' o R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno, o grupos alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), arilo, aril-alquilo (C_1-C_3), ariloxi-alquilo (C_1-C_3), ariltio-alquilo (C_1-C_3), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C_1-C_3), heteroariloxi-alquilo (C_1-C_3), o heteroariltio-alquilo (C_1-C_3); u, opcionalmente considerados de manera conjunta enlazados como un grupo -alquieno- para formar un anillo.

30 y los racematos, enantiómeros, y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W es O.

35 3. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula



40 4. Compuesto según la reivindicación 1, que es el (1-[3-cloro-4-(5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepin-10(11H)-ilcarbonil)fenil]-1H-pirazol-3-il)metanol.

45 5. Composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

55 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el compuesto es (1-[3-cloro-4-(5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepin-10(11H)-ilcarbonil)fenil]-1H-pirazol-3-il)metanol.

7. Composición según la reivindicación 5, en el que dicho portador es un sólido.

60 8. Composición según la reivindicación 5, en el que dicho portador es un líquido.

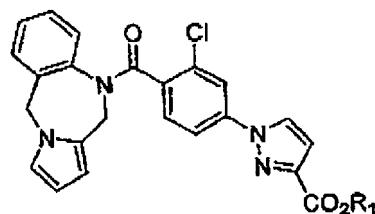
9. Utilización de una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enuresis nocturna, nicturia o incontinencia urinaria en un paciente.

65 10. Utilización según la reivindicación 9, en la que el compuesto según la reivindicación 1 es el (1-[3-cloro-4-(5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiacepin-10(11H)-ilcarbonil)fenil]-1H-pirazol-3-il)metanol.

ES 2 312 859 T3

11. Procedimiento para la preparación del compuesto según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto éster de fórmula

5

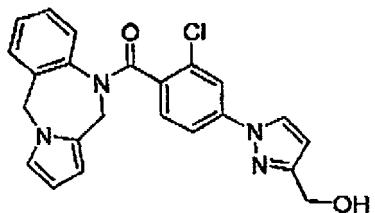


10

en la que R₁ es como se ha definido en la reivindicación 1, con un exceso de un agente reductor de borohidruro en un disolvente adecuado para producir un compuesto alcohólico de fórmula

15

20

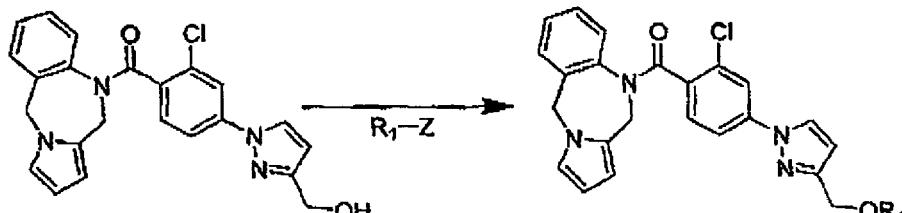


25

12. Procedimiento según la reivindicación 11, que comprende además hacer reaccionar el compuesto alcohólico con un compuesto de fórmula R₁-Z y una base adecuada en un disolvente adecuado para producir un compuesto alquilado o acilado

30

35



40

en el que R₁ es como se ha definido en la reivindicación 1 y Z es un grupo saliente seleccionado de entre el grupo constituido por cloro, bromo, yodo, -OSO₂CF₃, e hidroxi.

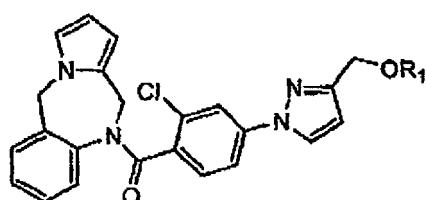
45

13. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente y diagnósticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1, en el que W es O, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50

14. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente y diagnósticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1, de fórmula:

55



60

y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

65