



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 909**

51 Int. Cl.:

C07D 491/10 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06793584 .1**

96 Fecha de presentación : **18.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1931680**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54

Título: **Derivados de indol-3-il-carbonil-azaespiro como antagonistas receptores de la vasopresina.**

30

Prioridad: **28.09.2005 EP 05108966**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.03.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.03.2011

73

Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, SW

72

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

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

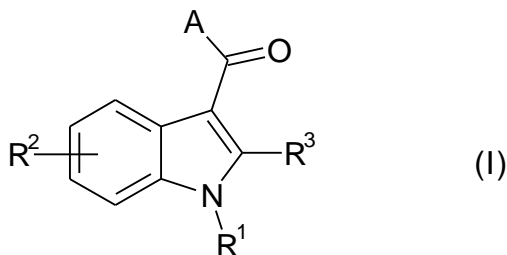
ES 2 354 909 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol-3-il-carbonil-azaespiro como antagonistas receptores de la vasopresina

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I):



5 en la que

R^1 es H,

alquilo C_{1-6} ,

arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones o sulfonilarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

10 $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:

CN,

OR^i ,

NR^iR^{ii} ,

15 cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

$-(CH_2)_n-(CO)-R^b$ o $-(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$, en los que R^b es:

alquilo C_{1-6} ,

alcoxi C_{1-6} ,

cicloalquilo C_{3-6} ,

20 $-(CH_2)_m-NR^{iii}R^{iv}$,

NR^iR^{ii} ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

25 o R^1 y R^3 junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por = O;

hay uno o varios R^2 , cada R^2 según su aparición es igual o diferente,

R^2 es uno o varios H,

OH,

halógeno,

30 CN,

nitro,

- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por -NRⁱⁱⁱR^{iv},
- alcoxi C₁₋₆,
- O-CH₂-alqueno C₂₋₆ o
- benciloxi,
- 5 o dos R² junto con el anillo indol al que están unidos forman un puente oxo o dioxo;
- R³ es H,
- halógeno,
- (CO)-R^c, en el que R^c es:
- 10 alquilo C₁₋₆,
- (CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,
- (CH₂)_n-NRⁱⁱⁱR^{iv} o
- heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,
- o alquilo C₁₋₆ o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por
- halógeno,
- 15 -O(CO)-alquilo C₁₋₆ o
- NH(CO)R^d, en el que R^d es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno o nitro, o R^d es arilo o a heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
- B es halógeno,
- 20 CN,
- NRⁱRⁱⁱ,
- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN, halógeno o alcoxi C₁₋₆,
- alcoxi C₁₋₆,
- haloalcoxi C₁₋₆,
- 25 cicloalquilo C₃₋₆,
- C(O)O-alquilo C₁₋₆,
- C(O) NRⁱRⁱⁱ,
- C(O)-alquilo C₁₋₆,
- S(O)₂-alquilo C₁₋₆,
- 30 -S(O)₂- NRⁱRⁱⁱ o
- (CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo o (CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, en el que el resto fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por:
- 35 halógeno, CN, NRⁱRⁱⁱ, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱRⁱⁱ, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ y -S(O)₂-NRⁱRⁱⁱ;

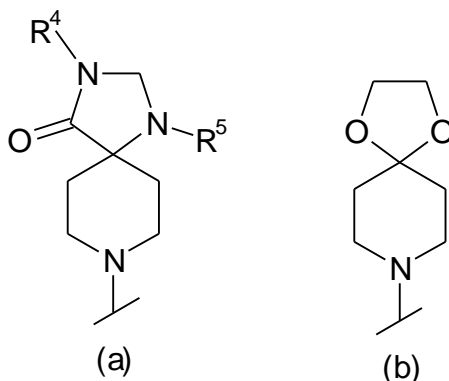
Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv};

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

5 n es un número de 0 a 4;

A es un grupo de la fórmula (a) o de la (b):



en las que

R⁴ es H o alquilo C₁₋₆;

10 R⁵ es arilo opcionalmente sustituido por halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

con la condición de que se excluyen los compuestos con A de grupo (b) y R¹ = R² = R³ = H; y los compuestos con A de grupo (b) y R² = OH, alcoxi C₁₋₆, o benciloxi en la posición 5 del indol.

15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, la presente invención abarca todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula (I), incluidos todos los enantiómeros individuales y las mezclas de los mismos.

20 Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) tienen una buena actividad sobre el receptor de la V1a. La invención proporciona, pues, el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la dismenorrea, la hipertensión, el fallo cardíaco crónico, la secreción inapropiada de vasopresina, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico, el trastorno obsesivo-compulsivo, la ansiedad y los trastornos depresivos.

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

30 En la periferia, la vasopresina actúa como neurohormona y estimula la 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 35 bajos del receptor 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).

5 El receptor 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 (Michelini, 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).

Los antagonistas de receptor de vasopresina son, pues, 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.

15 La WO 98/28292 A1 describe compuestos que contienen 3-carboxiindol piperidin amida y composiciones para uso en terapia como agentes anti-inflamatorios e inhibidores de enfermedades mediadas por citoquina p38/MAP quinasa. La WO 2004/0225588 A2 y WO 2004/104004 A2 describen derivados de 1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona útiles para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor ORL-1.

Las indicaciones preferidas en lo que respecta a la presente invención son el tratamiento de la ansiedad y los trastornos depresivos.

20 Tal como se emplea aquí, el término "arilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente, que consta de un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo y difenilisopropilindenilo, así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los sustituyentes del arilo incluyen, pero no se limitan a: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆. Los grupos arilo preferidos son el fenilo y el naftilo y es preferido en especial el fenilo. Además, los restos arilo de la invención pueden estar sustituidos en posición orto por dos sustituyentes, que junto con los átomos de carbono del resto arilo forman un anillo fusionado de 5 ó 6 eslabones, saturado o parcialmente saturado, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre O y N. El anillo adicional es con preferencia un anillo de 5 ó 6 eslabones que contiene dos átomos de oxígeno. Los ejemplos de tales restos arilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a: benzodioxanilo, dihidro-benzofuranilo, benzodioxolilo, benzopirranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperidinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

35 El término "alquilo C₁₋₆" denota un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo C₁₋₆ preferidos son los grupos alquilo C₁₋₄, es decir, los que tienen 1 - 4 átomos de carbono.

El término "alcoxi C₁₋₆" denota un grupo, en el que los restos alquilo tienen los significados definidos antes, que está unido a través de un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi C₁₋₆ preferidos son el metoxi y el etoxi así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

40 El término "alqueno C₂₋₆" denota una cadena carbonada de 2 a 6 átomos de carbono que contiene un doble enlace en dicha cadena. Los grupos alqueno C₂₋₆ incluyen al etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, buten-1-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 "benciloxi" denota un grupo bencilo que está unido a través de un átomo de oxígeno.

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

45 El término "haloalquilo C₁₋₆" denota un grupo alquilo C₁₋₆ ya definido antes, que está sustituido por uno o varios halógenos. Los ejemplos de haloalquilo 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 haloalquilo C₁₋₆ preferidos son el difluor- o trifluor- metilo o -etilo.

50 "Haloalcoxi C₁₋₆" significa un grupo alcoxi C₁₋₆ ya definido antes que está sustituido por uno o varios halógenos. Los ejemplos de haloalcoxi C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a: metoxi o etoxi, sustituidos por uno o varios

átomos de Cl, F, Br o I así como aquellos grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los haloalcoxi C₁₋₆ preferidos son difluor- o trifluor-metoxi o -etoxi.

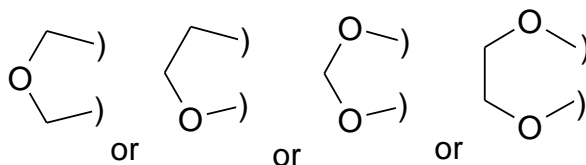
5 El término "cicloalquilo C₃₋₆" significa un resto carbocíclico saturado, monovalente o divalente, formado por un anillo monocíclico. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos tres o cuatro sustituyentes, cada sustituyente es independientemente hidroxil, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, amino, a menos que se indique específicamente otra cosa. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido y ciclohexilo opcionalmente sustituido, así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

10 El término "heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones" significa un resto saturado monovalente, que contiene un anillo de 4 a 7 átomos como eslabones de dicho anillo, incluidos uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, los demás son átomos de carbono. El heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos tres o cuatro sustituyentes, cada sustituyente es independientemente hidroxil, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo, amino, (alquil C₁₋₆)amino, di(alquil C₁₋₆)amino, aminocarbonilo o carbonilamino, a menos que se indique específicamente otra cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: oxetano, 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. Los sustituyentes pueden elegirse entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, CN, OH, NH₂, así como aquellos sustituyentes que se ilustran específicamente en los ejemplos que siguen.

20 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 es independientemente hidroxil, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo, amino, (alquil C₁₋₆)amino, di(alquil C₁₋₆)amino, aminocarbonilo o carbonilamino, a menos que se indique específicamente otra cosa. 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 se ejemplifican específicamente en esta descripción.

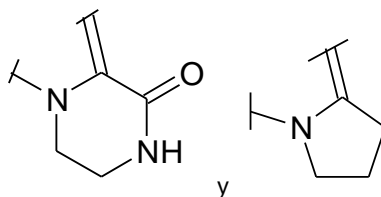
30 El término "sulfonilarilo" denota un grupo arilo, ya definido antes, que está unido a través de un grupo sulfonilo.

La expresión "dos R² pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo indol, al que están unidos" indica un puente oxo o dioxo de las fórmulas siguientes:



35 que une dos átomos de carbono adyacentes del anillo fenilo o indol del compuesto de la fórmula (I), al que está unido cualquiera de los dos R².

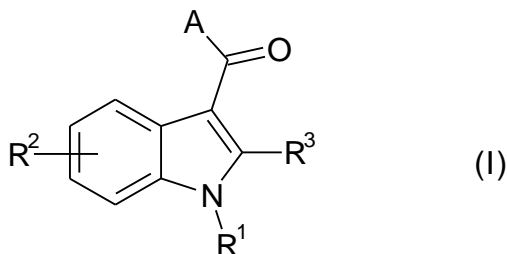
Los ejemplos de grupo que ilustra la expresión "R¹ y R³ junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, que puede estar sustituido por =O" son:



40 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico,

ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

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



5 en la que

R¹ es H,

o es alquilo C₁₋₆,

o es arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones o sulfonilarilo que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o es -(CH₂)_m-R^a, en el que R^a es:

10 CN,

ORⁱ,

NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

15 o es -(CH₂)_n-(CO)-R^b o -(CH₂)_n-(SO₂)-R^b, en los que R^b es:

alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₆,

-(CH₂)_m-NRⁱⁱⁱR^{iv},

20 NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que están opcionalmente sustituidos por uno o varios B,

o R¹ y R³ junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que puede estar sustituido por = O;

25 R² es uno o varios de H, OH, halógeno, CN, nitro, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por -NRⁱⁱⁱR^{iv}, alcoxi C₁₋₆, -O-CH₂-alqueno C₂₋₆ o benciloxi,

o dos R² pueden formar un puente oxo o dioxo junto con el anillo indol al que están unidos;

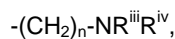
R³ es H,

o es halógeno,

30 o es -(CO)-R^c, en el que R^c es:

alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,



heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,

o es alquilo C₁₋₆ o arilo, que están opcionalmente sustituidos por

halógeno,

5

-O(CO)-alquilo C₁₋₆,

o por $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}^{\text{d}}$, en el que R^d es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno o nitro, o R^d es arilo o a heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

10

B es halógeno, CN, NRⁱRⁱⁱ, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN, halógeno o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)NRⁱRⁱⁱ, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-NRⁱRⁱⁱ, (CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo o (CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, dicho resto fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por:

15

halógeno, CN, NRⁱRⁱⁱ, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱRⁱⁱ, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ y -S(O)₂-NRⁱRⁱⁱ;

Rⁱ y Rⁱⁱ son H, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv};

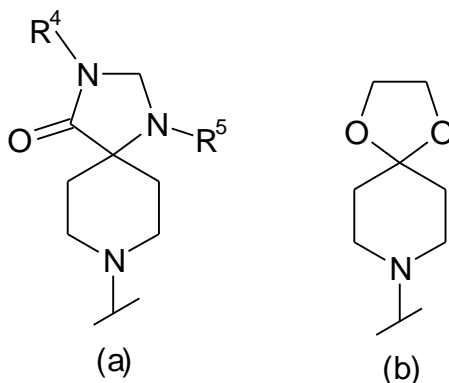
Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

20

n es un número de 0 a 4;

A es un grupo de la fórmula (a) o de la (b):



en las que

R⁴ es H o alquilo C₁₋₆;

25

R⁵ es arilo opcionalmente sustituido por halógeno;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra forma de ejecución de la invención incluye a los compuestos de la fórmula (I) ya descrita antes, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que se excluyan los compuestos, en los que A es el grupo (b) y R¹ = R² = R³ = H; y los compuestos, en los que A es el grupo (b) y R² = OH, alcoxi C₁₋₆ o benciloxi en la posición 5 del indol.

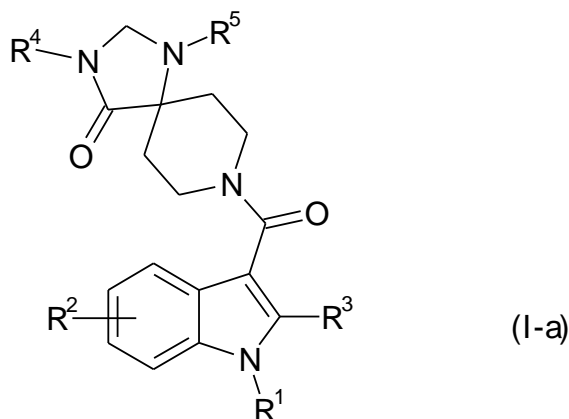
30

Otra forma de ejecución de la invención incluye a los compuestos de la fórmula (I) ya descrita antes, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que se excluyan los compuestos, en los que A es el

grupo (b) y $R^1 = R^2 = R^3 = H$; y los compuestos, en los que A es el grupo (b) y $R^2 = OH$, alcoxi C_{1-6} , $-O-CH_2$ -alqueno C_2-6 o benciloxi en la posición 5 del indol.

Otra forma de ejecución de la invención incluye a los compuestos de la fórmula (I) ya descrita antes, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que se excluyan aquellos, en los que $R^1 = R^2 = R^3 = H$.

Están comprendidos también dentro de los compuestos de la fórmula (I) los siguientes compuestos de la fórmula (I-a) según la invención:



en la que de R^1 a R^5 tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I).

Los compuestos preferidos de la fórmula (I-a) son aquellos en los que:

R^1 es H,

alquilo C_{1-6} ,

arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, sulfonilarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

$-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:

CN,

NR^i ,

cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

$-(CH_2)_n-(CO)-R^b$ o $-(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$, en los que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^i ,

heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

o R^1 y R^3 junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por = O;

hay uno o varios R^2 , cada R^2 según su aparición es igual o diferente,

R^2 es uno o varios de H,

OH,

halógeno,

- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por -NRⁱⁱⁱR^{iv}, o
 alcoxi C₁₋₆;
- R³ es H,
 -(CO)-R^c, en el que R^c es:
- 5 -(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,
 -(CH₂)_n-NRⁱⁱⁱR^{iv},
 heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o
 alquilo C₁₋₆ o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno;
- B es halógeno,
 10 NH₂,
 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆,
 alcoxi C₁₋₆,
 haloalcoxi C₁₋₆,
 cicloalquilo C₃₋₆,
- 15 -C(O)O-alquilo C₁₋₆,
 -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el
 grupo formado por:
 halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno y alcoxi C₁₋₆;
- 20 Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-
 alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv};
- Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆;
- m es un número de 1 a 6;
- n es un número de 0 a 4;
- R⁴ es H o alquilo C₁₋₆;
- 25 R⁵ es arilo opcionalmente sustituido por halógeno;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I-a) son aquellos en los que:
- R¹ es H,
 alquilo C₁₋₆,
- 30 fenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, sulfonilfenilo, cada
 uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,
 -(CH₂)_m-R^a en el que R^a es:
- CN,
 NRⁱRⁱⁱ,
- 35 cicloalquilo C₃₋₆, oxetanilo, piperazinilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo,
 piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está
 opcionalmente sustituido por uno o varios B,

$-(\text{CH}_2)_n-(\text{CO})-\text{R}^b$ o $-(\text{CH}_2)_n-(\text{SO}_2)-\text{R}^b$, en los que R^b es:

alcoxi C_{1-6} ,

NR^iR^{ii} ,

oxetaniilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o fenilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

5

o R^1 y R^3 junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que puede estar sustituido por (CO);

hay uno o varios R^2 , cada R^2 según su aparición es igual o diferente,

R^2 es uno o varios de H, OH, Cl, Br, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por $-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$, OMe o OEt;

10

R^3 es H,

$-(\text{CO})-\text{R}^c$, en el que R^c es:

$-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$,

$-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$,

oxetaniilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ,

15

alquilo C_{1-6} o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por Cl;

B es halógeno,

NH_2 ,

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C_{1-6} ,

20

alcoxi C_{1-6} ,

haloalcoxi C_{1-6} ,

cicloalquilo C_{3-6} ,

$-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} ,

25

o $-(\text{CR}^{iii}\text{R}^{iv})_n$ -fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN o halógeno, y alcoxi C_{1-6} ;

R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H, alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})- $\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} o $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$;

R^{iii} y R^{iv} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-6} ;

30

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^5 es arilo opcionalmente sustituido por halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

Son también preferidos según la invención los compuestos de la fórmula (I-a), en la que:

R^1 es H,

alquilo C_{1-6} ,

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o varios B,

$-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^a$, en el que R^a es NR^iR^{ii} ,

$-(\text{CH}_2)_n-(\text{CO})-\text{R}^b$, en el que R^b es NR^iR^{ii} ;

hay uno o varios R^2 , cada R^2 según su aparición es igual o diferente,

5 R^2 es uno o varios de H, Cl, Br, alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H,

$-(\text{CO})-\text{R}^c$, en el que R^c es:

$-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$,

$-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$,

10 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por Cl;

B es halógeno,

R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H, alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})- $\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$;

R^{iii} y R^{iv} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-6} ;

m es un número de 1 a 6;

15 n es un número de 0 a 4;

R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^5 es arilo opcionalmente sustituido por halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-a) según una cualquiera de las formas de ejecución descritas anteriormente, en los que R^2 es uno o dos átomos de halógeno y R^1 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados aquí descritos.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-a) según una cualquiera de las formas de ejecución descritas anteriormente, en los que R^2 es un átomo de halógeno en la posición 6 del indol. El átomo de halógeno de la posición 6 del indol es con preferencia Cl.

25 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-a) según una cualquiera de las formas de ejecución descritas anteriormente, en los que un R^2 es alquilo C_{1-6} o un átomo de halógeno en la posición 5 del indol y un R^2 es un átomo de halógeno en la posición 6 del indol. R^2 en la posición 5 del indol es con preferencia F o Me y R^2 en la posición 6 del indol es con preferencia Cl.

30 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-a) según una cualquiera de las formas de ejecución descritas anteriormente, en la que R^3 es alquilo C_{1-6} .

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-a) según una cualquiera de las formas de ejecución descritas anteriormente, en los que R^3 es alquilo C_{1-6} y R^2 es H.

35 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-a) según una cualquiera de las formas de ejecución descritas anteriormente, en los que o bien R^3 es alquilo C_{1-6} y R^2 es H o bien R^3 es H y R^2 es un halógeno y en particular Cl, en la posición 6 del indol.

Los siguientes compuestos están contemplados dentro de la presente invención:

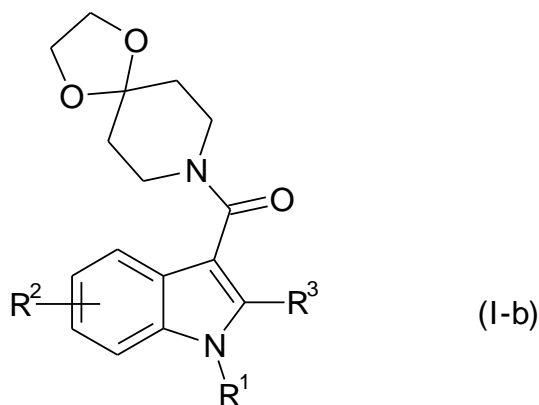
2-[6-cloro-3-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-indol-1-il]-N,N-dimetil-acetamida;

8-[6-cloro-1-(3,5-difluor-bencil)-1H-indol-3-carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;

2-[6-cloro-3-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-indol-1-il]-N-metil-acetamida;

- 8-(1-bencil-6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-3-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;
 8-[6-cloro-1-(3-cloro-2-fluor-bencil)-1H-indol-3-carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;
 8-[6-cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;
 2-[6-cloro-3-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-indol-1-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
 5 8-(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;
 8-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona;
 8-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;
 2-[6-cloro-3-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-indol-1-il]-acetamida;
 8-(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carbonil)-1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;
 10 8-(1H-indol-3-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona; y
 8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona.

Están también incluidos dentro de los compuestos de la fórmula (I) los siguientes compuestos de la fórmula (I-b) según la invención:



- 15 en la que de R^1 a R^3 tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I).

Son compuestos preferidos de la fórmula (I-b) aquellos en los que:

- R^1 es H,
 alquilo C_{1-6} ,
 arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones o sulfonilarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno
 20 o varios B,
 $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:
 CN,
 NR^iR^{ii} ,
 cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno
 25 de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,
 $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$ o $-(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$, en los que R^b es:
 alcoxi C_{1-6} ,
 NR^iR^{ii} ,

heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

o R¹ y R³ junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por = O;

5 hay uno o varios R², cada R² según su aparición es igual o diferente,

R² es uno o varios H, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por -NRⁱⁱⁱR^{iv};

R³ es H,

-(CO)-R^c, en el que R^c es:

-(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,

10 -(CH₂)_n-NRⁱⁱⁱR^{iv},

heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,

alquilo C₁₋₆ o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno,

B es halógeno,

NH₂,

15 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

haloalcoxi C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₆,

-C(O)O-alquilo C₁₋₆,

20 o -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, y alcoxi C₁₋₆;

Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv};

25 Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I-b) aquellos, en los que:

30 R¹ es H,

alquilo C₁₋₆,

fenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, o sulfonilfenilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

-(CH₂)_m-R^a, en el que R^a es:

35 CN,

NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, oxetanilo, piperazinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o imidazolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

-(CH₂)_n-(CO)-R^b o -(CH₂)_n-(SO₂)-R^b, en los que R^b es:

5 alcoxí C₁₋₆,

NRⁱRⁱⁱ,

oxetanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o fenilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

10 o R¹ y R³ junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por = O;

hay uno o varios R², cada R² según su aparición es igual o diferente,

R² es uno o varios H, Cl, Br, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por -NRⁱⁱⁱR^{iv};

R³ es H,

-(CO)-R^c, en el que R^c es:

15 -(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,

-(CH₂)_n-NRⁱⁱⁱR^{iv},

oxetanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,

alquilo C₁₋₆ o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por Cl;

20 B es halógeno,

NH₂,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxí C₁₋₆,

alcoxí C₁₋₆,

haloalcoxí C₁₋₆,

25 cicloalquilo C₃₋₆,

-C(O)O-alquilo C₁₋₆ o

-(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, y alcoxí C₁₋₆;

30 Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv};

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-b) según una cualquiera de las formas de ejecución descritas anteriormente, en los que R² es uno o dos átomos de halógeno.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-b) según una cualquiera de las formas de ejecución descritas anteriormente, en los que R² es un átomo de halógeno en la posición 6 del indol. El átomo de halógeno de la posición 6 del indol es con preferencia Cl.

5 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-b) según una cualquiera de las formas de ejecución descritas anteriormente, en los que un R² es alquilo C₁₋₆ o un átomo de halógeno en la posición 5 del indol y un R² es un átomo de halógeno en la posición 6 del indol. R² en la posición 5 del indol es con preferencia F o Me y R² en la posición 6 del indol es con preferencia Cl.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-b) según una cualquiera de las formas de ejecución descritas anteriormente, en los que R³ es alquilo C₁₋₆.

10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-b) según una cualquiera de las formas de ejecución descritas anteriormente, en los que R³ es alquilo C₁₋₆ y R² es H.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I-b) según una cualquiera de las formas de ejecución descritas anteriormente, en los que o bien R³ es alquilo C₁₋₆ y R² es H o bien R³ es H y R² es a halógeno y en particular Cl, en la posición 6 del indol.

15 La invención abarca por ejemplo los compuestos siguientes:

(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-metanona; y

8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano.

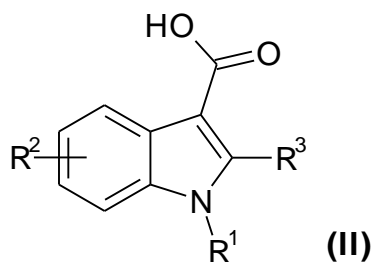
20 La invención abarca también los compuestos de las fórmulas (I), (I-a) o (I-b) para el uso en la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, la hipertensión, el fallo cardíaco crónico, la secreción inapropiada de vasopresina, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico, el trastorno obsesivo-compulsivo, la ansiedad y los trastornos depresivos.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), (I-a) o (I-b), dicha composición farmacéutica es útil contra la dismenorrea, la hipertensión, el fallo cardíaco crónico, la secreción inapropiada de vasopresina, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico, el trastorno obsesivo-compulsivo, la ansiedad y los trastornos depresivos.

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

La invención se refiere también a procesos para la obtención de compuestos de la fórmula (I), (I-a) o (I-b).

30 En cierta forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consta de los pasos de reacción un compuesto de la fórmula (II):



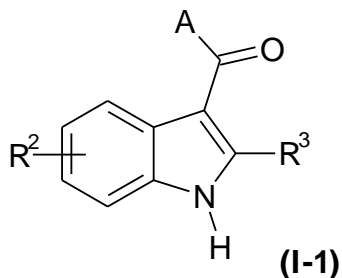
35 con un compuesto de la fórmula A-H, con el fin de obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹, R², R³ y A tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I). Opcionalmente, la síntesis se lleva a cabo en un disolvente inerte.

40 Las adiciones de amida son ya conocidas de los expertos en la materia. Opcionalmente se activa el ácido carboxílico II ya sea en el primer paso, ya sea "in situ" durante la síntesis de la amida. Son especies activadas de ácido carboxílico II por ejemplo los cloruros de ácido, los anhídridos o los anhídridos mixtos, las azidas y los ésteres activados. Son ejemplos de ésteres activados los ésteres de pentacloro- o pentafluorfenol del ácido carboxílico II. Los reactivos para la activación del ácido carboxílico durante la síntesis de la amida son por ejemplo las carbodiimidias que forman

ésteres activados como compuestos intermedios, a saber las correspondientes O-acil-ureas. Son ejemplos de carbodiimidias la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) o la N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), cada una de ellas puede combinarse opcionalmente con reactivos de adición, tales como el N-hidroxibenzotriazol (HOBt), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y similares. Otro reactivo de activación es el N,N'-carbonil-diimidazol, que forma la correspondiente imidazolida de ácido como compuesto intermedio activado.

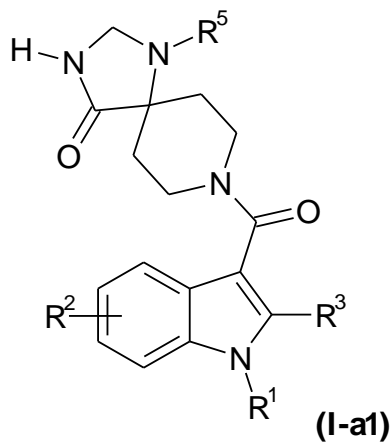
Este proceso se describe con más detalle en el siguiente esquema y procedimiento general A.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consta de los pasos de reacción un compuesto de la fórmula (I-1):



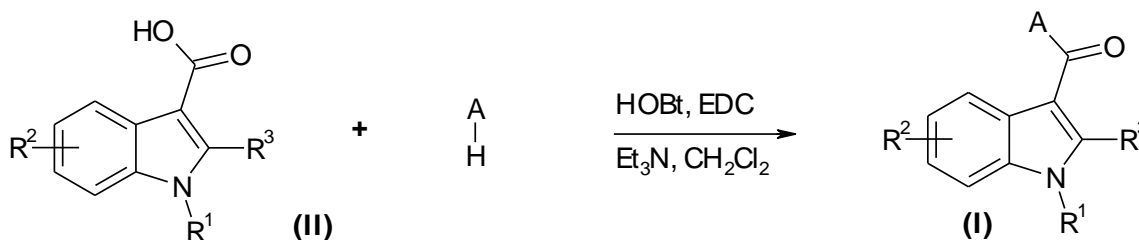
con un compuesto de la fórmula R^1-X , con el fin de obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que X es halógeno, con preferencia Cl, R^1 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I) pero son distintos de H y R^2 y R^3 tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I). Este proceso se describe con más detalle en el siguiente esquema y procedimiento general B.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I-a) de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consta de los pasos de reacción un compuesto de la fórmula (I-a1):

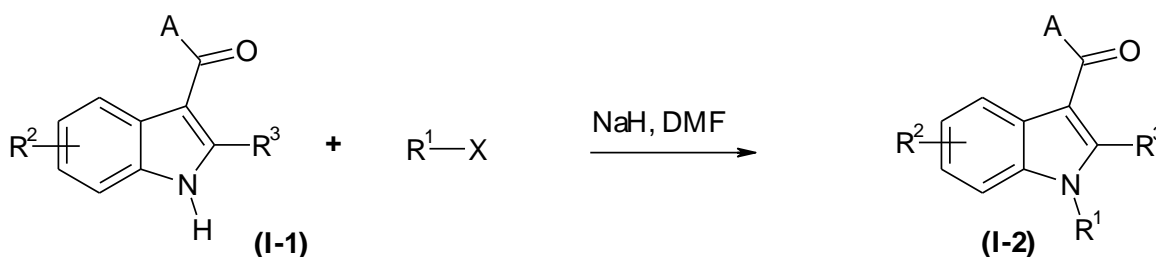


con un compuesto de la fórmula R^4-X , con el fin de obtener un compuesto de la fórmula (I-a), en la que X es halógeno, con preferencia Cl, R^1 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I) pero son distintos de H y R^2 y R^3 y tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I). Este proceso se describe con más detalle en el siguiente esquema y procedimiento general C.

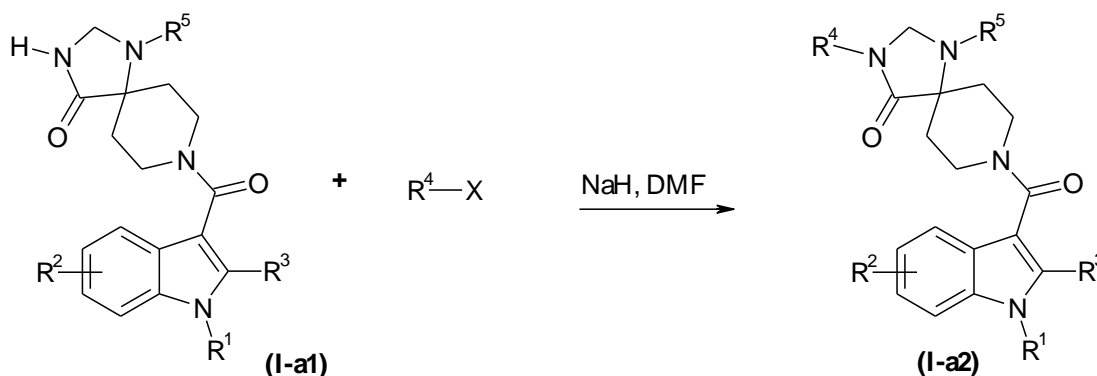
Tal como se ha mencionado antes, los procesos recién mencionados se describen con mayor detalle en los siguientes esquemas y procedimientos generales de A a C. El esquema y procedimiento general D ilustra la manera de obtener compuestos intermedios útiles de la fórmula (II).

Esquema General AEsquema general A

5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse mediante una formación de amida entre un ácido indol-3-carboxílico (II) y una piperidina (A-H). Los ácidos indol-3-carboxílicos (II) son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente aplicando el procedimiento descrito en J. Med. Chem. **34**, 140, 1991; u obtenerse con arreglo al esquema general D. Los derivados de piperidina A-H son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a procedimientos ya publicados.

Esquema General BEsquema general B

10 Los compuestos de la fórmula (I-2) (compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ y R⁴ son, ambos, distintos de H), pueden obtenerse por alquilación del derivado indol de la fórmula (I-1), (compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ es H y R⁴ es distinto de H), con un electrófilo de la fórmula R¹-X (producto comercial, en el que X es halógeno, con preferencia Cl o Br) aplicando procedimientos estándar. Los derivados (I-1) se obtienen un procedimiento descrito en el esquema general A.

Esquema General C

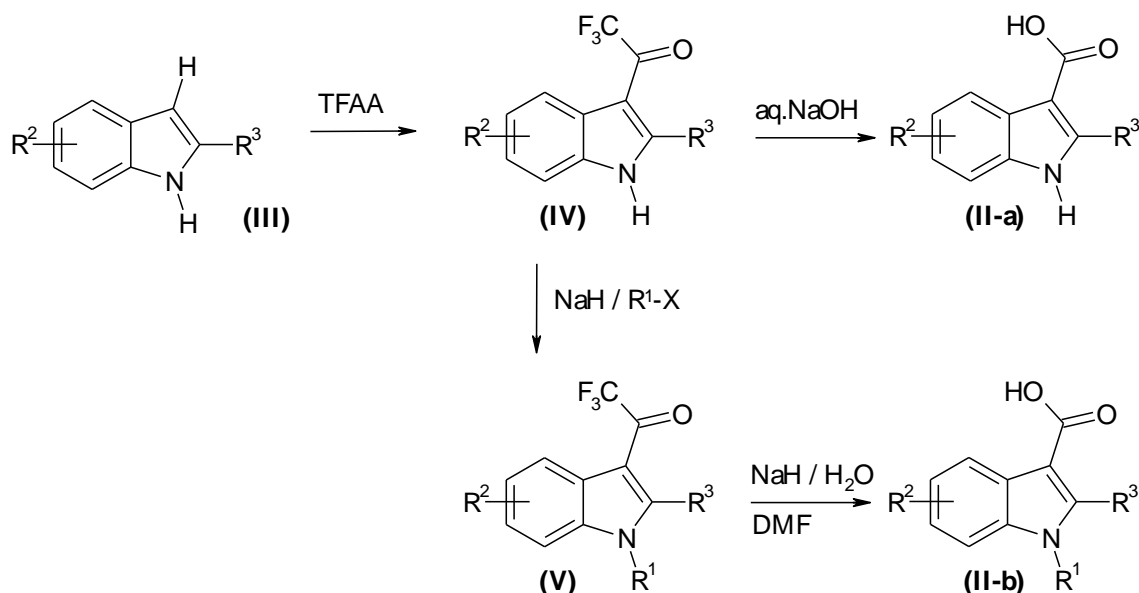
15

Esquema general C

Los compuestos de la fórmula (I-a2) (compuestos de la fórmula (I-a) en la que R¹ y R⁴ son, ambos, distintos de H), pueden obtenerse por alquilación de un derivado (I-a1) (compuestos de la fórmula (I-a), en la que R⁴ es H y R¹ es

distinto de H) con un electrófilo de la fórmula R^4-X (producto comercial, en el que X es halógeno, con preferencia Cl o Br) aplicando procedimientos estándar. Los derivados de la fórmula (I-a1) se obtienen por el método estándar descrito en el esquema general A

Esquema General D



5

Esquema general D

Por tratamiento de un derivado indol de la fórmula (III) con el anhídrido trifluoroacético en DMF se obtiene el compuesto intermedio de la fórmula (IV), que puede hidrolizarse seguidamente con una solución acuosa de hidróxido sódico, obteniéndose el derivado del ácido indol-3-carboxílico de la fórmula (II-a). Como alternativa, el compuesto de la fórmula (IV) puede hacer reaccionar con un electrófilo de la fórmula R^1-X (producto comercial, en el que X es halógeno, con preferencia Cl o Br y R^1 es distinto de H), obteniéndose el compuesto de la fórmula (V), que a continuación se convierte en el correspondiente derivado ácido carboxílico de la fórmula (II-b) con NaH/H₂O en DMF (véase J. Org. Chem. 10, 2862, 1993).

10

Resultados - Actividad en la V1a

Materiales & método

15

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 fórmula (I) de la presente invención con el receptor V1a humano. 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.

20

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 esferillas SPA de silicato de ytrio (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 incubó la placa a temperatura ambiente durante 1 h, se

30

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 hoy 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 Ki con la ecuación de Cheng-Prusoff.

Compuesto del ejemplo	Ki (nM)	Compuesto del ejemplo	Ki (nM)
1	368	11	45
2	367	13	73
7	156	14	184
8	37	15	424
9	21	16	284
10	14		

5 Los compuestos de la fórmula (I), (I-a) o (I-b) 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.

10 Los compuestos de la fórmula (I), (I-a) o (I-b) 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.

15 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.

20 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 similitíquidos y líquidos, etc.

25 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), (I-a) o (I-b) por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

30 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>
35 sustancia activa	5
lactosa	45
almidón de maíz	15

celulosa microcristalina	34
estearato magnésico	1
peso de la tableta	100

Ejemplo B

5 Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

	<u>mg/cápsula</u>
sustancia activa	10
lactosa	155
almidón de maíz	30
10 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 triturado. Se devuelve la mezcla a la mezcladora, se le añade talco y se mezcla a fondo. Con una máquina se envasa la mezcla en cápsula de gelatina dura.

15 Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

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

20 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.

EJEMPLOS

25 Cuando en los ejemplos se mencionan referencias bibliográficas, el ejemplo se lleva a cabo utilizando el material de partida que figura en la lista de reactivos y de condiciones del procedimiento de referencia. Todos los procedimientos de tales referencias son bien conocidos de los expertos en la materia.

Procedimiento general I - Formación de amida:

30 A una solución agitada de un derivado ácido indol-3-carboxílico de tipo (II) (1 mmol) en 10 ml CH₂Cl₂ se le añaden (1,3 mmoles) de EDC, (1,3 mmoles) de HOBt, (1,3 mmoles) de Et₃N y (1 mmol) del derivado amina (A-H). 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 HPLC preparativa se obtiene un compuesto de la fórmula (I).

Procedimiento general II - alquilación:

35 A una solución agitada de un derivado de la fórmula general (I-1) en DMF se le añaden 2,1 eq. de NaH (al 60 % en aceite). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. y entonces se añade el reactivo electrófilo R¹-X (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. Mediante purificación por HPLC preparativa se obtienen los correspondientes derivados de la fórmula general (I-2).

40 Compuestos intermedios ácidos de la fórmula IIácido 1ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

5 A una solución agitada de 0,50 g (3,10 mmoles) del ácido 2-metil-1H-indol-3-carboxílico (descrito en J. Heterocyclic Chem. 14, 1123, 1977) en 5 ml de DMF se le añaden 0,27 g (6,75 mmoles) de NaH (al 60 % en aceite). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. y después se le añaden 0,39 ml (3,28 mmoles) de bromuro de bencilo. Se agita la mezcla durante una hora 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 cristalización en Et₂O se obtiene el ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico.

ácido 2

ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico

a) 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona

10 A una solución de 15,0 g (98,9 mmoles) de 6-cloroindol en 150 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añaden por goteo en atmósfera de argón a 0°C 15,8 ml (114 mmoles) de anhídrido trifluoracético. Después de agitar a 0 °C durante 2 h se añade otra porción de 15,8 ml (114 mmoles) de anhídrido trifluoracético y se continúa la agitación durante 30 min. Se interrumpe la reacción añadiendo una solución acuosa saturada de carbonato sódico y después se extrae con tres porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo. Por filtración se obtienen 20,4 g (82%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. Se concentran las aguas madres con vacío y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo, obteniéndose otra porción de 1,2 g (5%) del compuesto epigrafiado.

EM m/e (%) = 246 (M-H⁺, 100)

b) ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico

20 Se calienta a reflujo durante 2 h una solución de 21,6 g (87,2 mmoles) de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona en 110 ml de una solución acuosa 4 M de hidróxido potásico. Se enfría a 0 °C, se neutraliza con 36,7 ml de una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, formándose un precipitado sólido blanco en la solución. Se recoge el sólido por filtración y se lava con agua. Por secado a 80°C en alto vacío se obtienen 16,4 g (96%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

25 EM m/e (%) = 194 (M-H⁺, 100)

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-a)

Ejemplo 1

8-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

30 - amina: 3-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (descrita en App. Radiat. Isot. 46, 911, 1995;

- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico;

EM-ES m/e (%) = 493,5 (M+H⁺).

Ejemplo 2

8-(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

35 Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- amina: 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (producto comercial);

- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico;

EM-ES m/e (%) = 479,4 (M+H⁺).

Ejemplo 3

40 8-(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carbonil)-1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- amina: 1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (descrita en WO2005040166A1);

- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico;

EM-ES m/e (%) = 513,1(M+H⁺).

Ejemplo 4

5 8-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- amina: 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (producto comercial);

- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico;

EM-ES m/e (%) = 409 (M+H⁺).

10 Ejemplo 5

8-(1H-indol-3-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- amina: 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (producto comercial);

- ácido: ácido 1H-indol-3-carboxílico (producto comercial);

15 EM-ES m/e (%) = 375,3 (M+H⁺).

Ejemplo 6

8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

20 Aplicando el procedimiento general I, por reacción de la 3-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (descrita en App. Radiat. Isot. 46, 911, 1995) con el ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM-ES m/e (%) = 423,5 (M+H⁺).

Ejemplo 7

8-[(6-cloro-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

25 Aplicando el procedimiento general II, por reacción de la 8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona con la (2-cloro-etil)-dimetil-amina (producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM-ES m/e (%) = 494,2 (M+H⁺).

Ejemplo 8

2-[6-cloro-3-[(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil]-1H-indol-1-il]-N-metilacetamida

30 Aplicando el procedimiento general II, por reacción de la 8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona con la 2-cloro-N-metil-acetamida (producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM-ES m/e (%) = 494,2 (M+H⁺).

Ejemplo 9

35 8-[(6-cloro-1-(3,5-difluorbencil)-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

Aplicando el procedimiento general II, por reacción de la 8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona con el 1-clorometil-3,5-difluor-benceno (producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM-ES m/e (%) = 549,2 (M+H⁺).

Ejemplo 10

2-{6-cloro-3-[(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N,N-dimetilacetamida

5 Aplicando el procedimiento general II, por reacción de la 8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona con la 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM-ES m/e (%) = 508,2 (M+H⁺).

Ejemplo 11

8-[(1-bencil-6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

10 Aplicando el procedimiento general II, por reacción de la 8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona con el cloruro de bencilo (producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM-ES m/e (%) = 513,2 (M+H⁺).

Ejemplo 12

2-{6-cloro-3-[(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil]-1H-indol-1-il}acetamida

15 Aplicando el procedimiento general II, por reacción de la 8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona con la 2-cloro-acetamida (producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM-ES m/e (%) = 480,2 (M+H⁺).

Ejemplo 13

8-[(6-cloro-1-(3-cloro-2-fluorbencil)-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

20 Aplicando el procedimiento general, por reacción de la 8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona con el 1-cloro-3-clorometil-2-fluor-benceno (producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

EM-ES m/e (%) = 565,2 (M+H⁺).

Ejemplo 14

25 2-{6-cloro-3-[(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N-[2-(dimetilamino)-etil]acetamida

a) ácido [6-cloro-3-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-indol-1-il]-acético

Aplicando el procedimiento general II, por reacción de la 8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona con el ácido bromo-acético (producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

30 EM-ES m/e (%) = 479,1 (M-H⁺).

b) 2-{6-cloro-3-[(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-N-[2-(dimetilamino)etil]acetamida

35 Se trata una solución del ácido [6-cloro-3-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-indol-1-il]-acético en DMF sucesivamente con 1 eq. del hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 1 eq. de N,N-diisopropiletilamina y 1 eq. de N,N-dimetiletilenodiamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h, se concentra y se purifica por HPLC prep., obteniéndose el compuesto epigrafiado.

EM-ES m/e (%) = 551,2 (M+H⁺).

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I-b)

Ejemplo 15

40 (1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-metanona

Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- amina: 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (producto comercial);
- ácido: ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico;

EM-ES m/e (%) = 391,5 (M+H⁺).

5

Ejemplo 16

8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

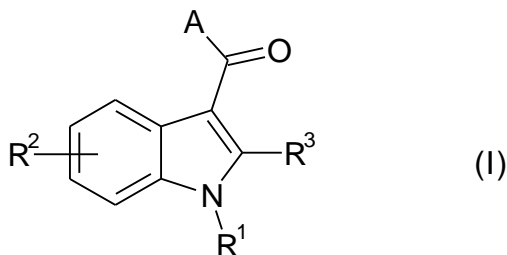
Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

- amina: 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (producto comercial);
- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula general (I):



en la que

- 5 R^1 es H,
alquilo C_{1-6} ,
arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones o sulfonilarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,
- 10 $-(CH_2)_m-R^a$, en el que R^a es:
CN,
ORⁱ,
NRⁱRⁱⁱ,
cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,
- 15 $-(CH_2)_n-(CO)-R^b$ o $-(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$, en los que R^b es:
alquilo C_{1-6} ,
alcoxi C_{1-6} ,
cicloalquilo C_{3-6} ,
20 $-(CH_2)_m-NR^{iii}R^{iv}$,
NRⁱRⁱⁱ,
cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,
- o R^1 y R^3 junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por = O;
- 25 hay uno o varios R^2 , cada R^2 según su aparición es igual o diferente,
 R^2 es uno o varios H,
OH,
halógeno,
CN,
30 nitro,
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por $-NR^{iii}R^{iv}$,

alcoxi C₁₋₆,

-O-CH₂-alqueno C₂₋₆ o

benciloxi,

o dos R² junto con el anillo indol al que están unidos forman un puente oxo o dioxo;

5 R³ es H,

halógeno,

-(CO)-R^c, en el que R^c es:

alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,

10 -(CH₂)_n-NRⁱⁱⁱR^{iv} o

heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,

o alquilo C₁₋₆ o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por

halógeno,

-O(CO)-alquilo C₁₋₆ o

15 -NH(CO)R^d, en el que R^d es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno o nitro, o R^d es arilo o a heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

B es halógeno,

CN,

20 NRⁱRⁱⁱ,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN, halógeno o alcoxi C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

haloalcoxi C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₆,

25 -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

-C(O) NRⁱRⁱⁱ,

-C(O)-alquilo C₁₋₆,

-S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

-S(O)₂- NRⁱRⁱⁱ o

30 (CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo o (CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, en el que el resto fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, CN, NRⁱRⁱⁱ, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱRⁱⁱ, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ y -S(O)₂-NRⁱRⁱⁱ;

35

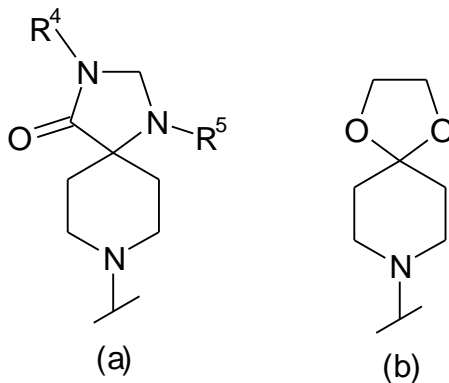
Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂- NRⁱⁱⁱR^{iv};

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

A es un grupo de la fórmula (a) o de la (b):



5

en las que

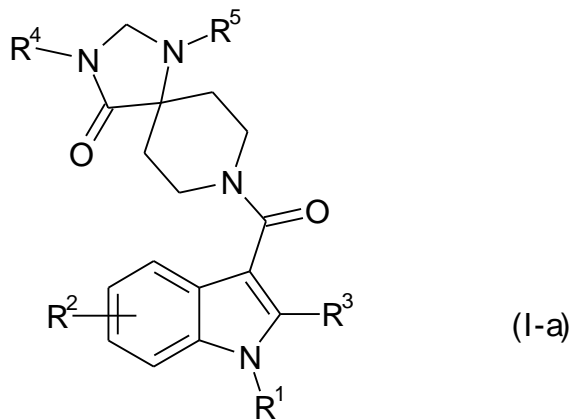
R⁴ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es arilo opcionalmente sustituido por halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

10 con la condición de que se excluyen los compuestos con A de grupo (b) y R¹ = R² = R³ = H; y los compuestos con A de grupo (b) y R² = OH, alcoxi C₁₋₆, o benciloxi en la posición 5 del indol.

2. El compuesto de la fórmula (I-a) según la reivindicación 1,



(I-a)

en la que de R¹ a R⁵ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

15 3. El compuesto de la fórmula (I-a) según la reivindicación 2, en la que

R¹ es H,

alquilo C₁₋₆,

arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, sulfonilarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

20 -(CH₂)_m-R^a, en el que R^a es:

- CN,
 NRⁱRⁱⁱ,
 cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,
- 5 -(CH₂)_n-(CO)-R^b o -(CH₂)_n-(SO₂)-R^b, en los que R^b es:
 alcoxi C₁₋₆,
 NRⁱRⁱⁱ,
 heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,
- 10 o R¹ y R³ junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por = O;
 hay uno o varios R², cada R² según su aparición es igual o diferente,
 R² es uno o varios de H,
 OH,
 15 halógeno,
 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por -NRⁱⁱⁱR^{iv}, o
 alcoxi C₁₋₆;
- R³ es H,
 -(CO)-R^c, en el que R^c es:
 20 -(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,
 -(CH₂)_n-NRⁱⁱⁱR^{iv},
 heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o
 alquilo C₁₋₆ o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno;
- B es halógeno,
 25 NH₂,
 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆,
 alcoxi C₁₋₆,
 haloalcoxi C₁₋₆,
 cicloalquilo C₃₋₆,
- 30 -C(O)O-alquilo C₁₋₆,
 -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por:
 halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno y alcoxi C₁₋₆;
- 35 Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv};
- Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆;
- m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es arilo opcionalmente sustituido por halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 4. El compuesto de la fórmula (I-a) según la reivindicación 2, en la que

R¹ es H,

alquilo C₁₋₆,

fenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, sulfonilfenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

10 -(CH₂)_m-R^a en el que R^a es:

CN,

NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, oxetanilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está

15

opcionalmente sustituido por uno o varios B,

-(CH₂)_n-(CO)-R^b o -(CH₂)_n-(SO₂)-R^b, en los que R^b es:

alcoxi C₁₋₆,

NRⁱRⁱⁱ,

oxetanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o fenilo cada uno de los cuales está opcionalmente

20

sustituido por uno o varios B,

o R¹ y R³ junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que puede estar sustituido por (CO);

hay uno o varios R², cada R² según su aparición es igual o diferente,

R² es uno o varios de H, OH, Cl, Br, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por -NRⁱⁱⁱR^{iv}, OMe o OEt;

25 R³ es H,

-(CO)-R^c, en el que R^c es:

-(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,

-(CH₂)_n-NRⁱⁱⁱR^{iv},

oxetanilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por

30

alquilo C₁₋₆,

alquilo C₁₋₆ o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por Cl;

B es halógeno,

NH₂,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxi C₁₋₆,

35

alcoxi C₁₋₆,

haloalcoxi C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₆,

-C(O)O-alquilo C₁₋₆,

o -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, y alcoxi C₁₋₆;

5 Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv};

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

10 R⁴ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es arilo opcionalmente sustituido por halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la fórmula (I-a) según una cualquiera de las reivindicaciones de 2 a 4, en la que R² es uno o dos átomos de halógeno.

15 6. El compuesto de la fórmula (I-a) según una cualquiera de las reivindicaciones de 2 a 5, en la que R² es un átomo de halógeno en la posición 6 del indol.

7. El compuesto de la fórmula (I-a) según una cualquiera de las reivindicaciones de 2 a 6, en la que R² es Cl en la posición 6 del indol.

20 8. El compuesto de la fórmula (I-a) según una cualquiera de las reivindicaciones de 2 a 4, en la que un R² es alquilo C₁₋₆ o un átomo de halógeno en la posición 5 del indol y un R² es un átomo de halógeno en la posición 6 del indol.

9. El compuesto de la fórmula (I-a) según la reivindicación 2, que se elige entre el grupo formado por:

2-[6-cloro-3-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-indol-1-il]-N,N-dimetil-acetamida;

8-[6-cloro-1-(3,5-difluor-bencil)-1H-indol-3-carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;

25 2-[6-cloro-3-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-indol-1-il]-N-metil-acetamida;

8-(1-bencil-6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-3-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;

8-[6-cloro-1-(3-cloro-2-fluor-bencil)-1H-indol-3-carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;

8-[6-cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;

2-[6-cloro-3-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-indol-1-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

30 8-(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;

8-[(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona;

8-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;

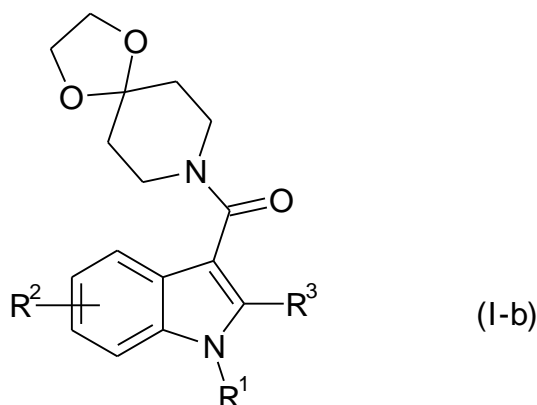
2-[6-cloro-3-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-indol-1-il]-acetamida;

8-(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carbonil)-1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;

35 8-(1H-indol-3-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona; y

8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona.

10. El compuesto de la fórmula (I-b) según la reivindicación 1,



en la que de R¹ a R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 ó 2.

11. El compuesto de la fórmula (I-b) según la reivindicación 10, en la que

R¹ es H,

5 alquilo C₁₋₆,

arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones o sulfonilarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

-(CH₂)_m-R^a, en el que R^a es:

CN,

10 NRⁱRⁱⁱ,

cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

-(CH₂)_n-(CO)-R^b o -(CH₂)_n-(SO₂)-R^b, en los que R^b es:

alcoxi C₁₋₆,

15 NRⁱRⁱⁱ,

heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones, arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

o R¹ y R³ junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por = O;

20 hay uno o varios R², cada R² según su aparición es igual o diferente,

R² es uno o varios H, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por -NRⁱⁱⁱR^{iv};

R³ es H,

-(CO)-R^c, en el que R^c es:

-(CH₂)_n-NRⁱRⁱⁱ,

25 -(CH₂)_n-NRⁱⁱⁱR^{iv},

heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,

alquilo C₁₋₆ o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno,

B es halógeno,

NH₂,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxiC₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

haloalcoxi C₁₋₆,

5 cicloalquilo C₃₋₆,

-C(O)O-alquilo C₁₋₆,

o -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por:

halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, y alcoxi C₁₋₆;

10 Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv};

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

n es un número de 0 a 4;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la fórmula (I-b), según la reivindicación 11, en la que

R¹ es H,

alquilo C₁₋₆,

20 fenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, o sulfonilfenilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

-(CH₂)_m-R^a, en el que R^a es:

CN,

NRⁱRⁱⁱ,

25 cicloalquilo C₃₋₆, oxetanilo, piperazinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o imidazolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

-(CH₂)_n-(CO)-R^b o -(CH₂)_n-(SO₂)-R^b, en los que R^b es:

alcoxi C₁₋₆,

NRⁱRⁱⁱ,

30 oxetanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o fenilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios B,

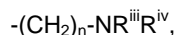
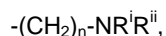
o R¹ y R³ junto con el anillo indol al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por = O;

hay uno o varios R², cada R² según su aparición es igual o diferente,

35 R² es uno o varios H, Cl, Br, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por -NRⁱⁱⁱR^{iv};

R³ es H,

-(CO)-R^c, en el que R^c es:



oxetaniilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,

5 alquilo C₁₋₆ o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por Cl;

B es halógeno,

NH₂,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o alcoxiC₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

10 haloalcoxi C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₆,

-C(O)O-alquilo C₁₋₆ o

-(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por:

15 halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN o halógeno, y alcoxi C₁₋₆;

Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -(CO)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NRⁱⁱⁱR^{iv}, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-NRⁱⁱⁱR^{iv};

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆;

m es un número de 1 a 6;

20 n es un número de 0 a 4;

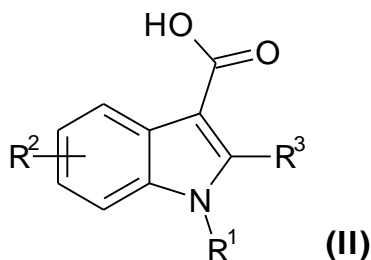
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la fórmula (I-b) según la reivindicación 11, elegido entre el grupo formado por:

(1-bencil-2-metil-1H-indol-3-il)-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-metanona; y

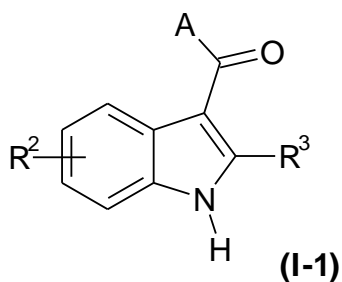
8-[(6-cloro-1H-indol-3-il)carbonil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano.

25 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 (II):



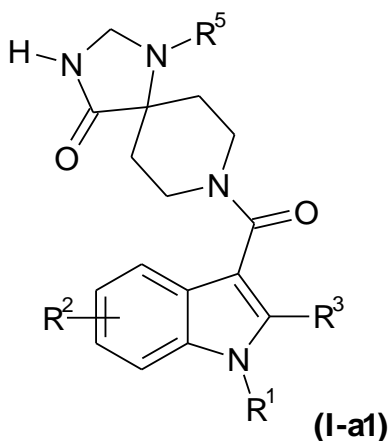
con un compuesto de la fórmula A-H, con el fin de obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹, R², R³ y A tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

30 15. 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 (I-1):



con un compuesto de la fórmula R^1-X , con el fin de obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que X es halógeno, R^1 y R^4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, pero son distintos de H y R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

- 5 16. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I-a) según la reivindicación 2, que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (I-a1):



- 10 con un compuesto de la fórmula R^4-X , con el fin de obtener un compuesto de la fórmula (I-a), en la que X es halógeno, R^1 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos en la reivindicación 3, pero son distintos de H y R^2 y R^3 y tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

- 15 17. Un compuesto de la fórmula (I), (I-a) o (I-b) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el uso en la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, la hipertensión, el fallo cardíaco crónico, la secreción inapropiada de vasopresina, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico, el trastorno obsesivo-compulsivo, la ansiedad y los trastornos depresivos.

- 15 18. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), (I-a) o (I-b) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13.

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

- 20 20. Uso de un compuesto de la fórmula (I), (I-a) o (I-b) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la fabricación de un medicamento.

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