

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 920**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **C07D 403/14** (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2016 PCT/EP2016/076332**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2017 WO17076852**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2016 E 16788705 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3371168**

54 Título: **Derivados de indolin-2-ona**

30 Prioridad:

06.11.2015 EP 15193342

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

02.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GAUFRETEAU, DELPHINE;
KOLCZEWSKI, SABINE;
PLANCHER, JEAN-MARC;
STOLL, THEODOR y
HALM, REMY**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

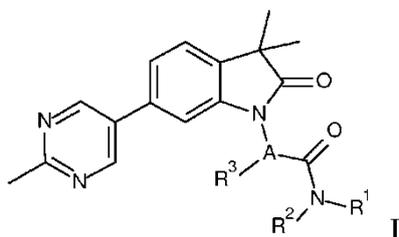
ES 2 808 920 T3

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

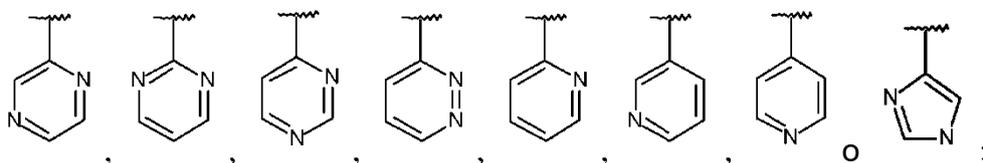
Derivados de indolin-2-ona

5 La presente invención se refiere a derivados de indolin-2-ona de fórmula general

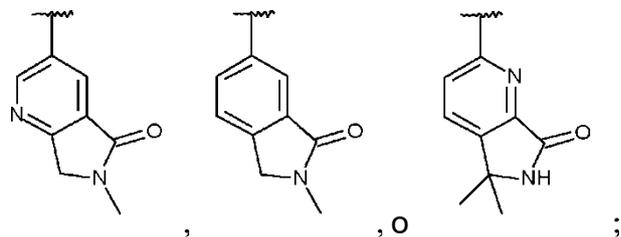


10 en la que

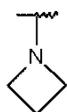
A es fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que contiene uno o dos átomos de N, que se selecciona de



15 o el grupo amida -C(O)-NR¹R² puede formar, conjuntamente con dos átomos de carbono adyacentes del grupo A, un anillo fusionado adicional, que se selecciona de



20 R¹/R² son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, -(CH₂)₂-alcoxi inferior, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo sustituidos opcionalmente con halógeno; o R¹ y R² pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

30 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

El grupo amida C(O)NR¹R² y R³ puede tener posiciones diferentes en A.

35 Ahora se ha descubierto que los compuestos de fórmula I se pueden usar para el tratamiento de enfermedades del SNC. Se ha demostrado que los compuestos descritos invierten la hipercinesia inducida por L-687.414 ((3R, 4R)-3-amino-1-hidroxi-4-metil-pirrolidin-2-ona, un antagonista del sitio de glicina de NMDA), un modelo farmacodinámico conductual de esquizofrenia en ratones, descrito por D. Alberati et al. en *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 97 (2010), 185 – 191. Los autores describieron que una serie de fármacos antipsicóticos conocidos inhibieron la hipercinesia inducida por L-687.414. Los compuestos de fórmula I demuestran una marcada actividad en este modelo. Estos hallazgos predicen actividad antipsicótica de los presentes compuestos, haciéndolos útiles para el

40 tratamiento de síntomas positivos (psicosis) y negativos de la esquizofrenia, abuso de sustancias, alcoholismo y

5 toxicomanía, trastornos obsesivo-compulsivos, deterioro cognitivo, trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo, depresión mayor, depresión resistente, trastornos de ansiedad, enfermedad de Alzheimer, autismo, enfermedad de Parkinson, dolor crónico, trastorno límite de la personalidad, trastornos del sueño, síndrome de fatiga crónica, rigidez, efectos antiinflamatorios en la artritis y problemas de equilibrio, epilepsia y trastornos del desarrollo neurológico con epilepsia comórbida.

10 Además del experimento de reversión de la hipercinesia inducida por L-687.414 como se describe anteriormente, algunos compuestos de la presente invención se han sometido a prueba en SmartCube®, un sistema automatizado en el que se registran en vídeo digital los comportamientos de ratones tratados con compuestos en respuesta a múltiples estímulos y se analizan con algoritmos informáticos (Roberds *et al.*, *Frontiers in Neuroscience*, **2011**, Vol. 5, Art. 103, 1-4; Vadim Alexandrov, Dani Brunner, Taleen Hanania, Emer Leahy *Eur. J. Pharmacol.* **2015**, 750, 82-99). De esta manera, los efectos neurofarmacológicos de un compuesto de prueba se pueden predecir por similitud con las principales clases de compuestos, tales como antipsicóticos, ansiolíticos y antidepresivos. Los ejemplos 2, 7, 11, 16, 24 y 29 muestran similitud con antipsicóticos atípicos. Los resultados se muestran en la tabla 3.

15 Además de los experimentos mencionados anteriormente, se ha demostrado que algunos de los compuestos de fórmula I también son inhibidores de ENT1 (proteína transportadora de nucleósidos equilibradora 1). El potencial terapéutico de los inhibidores de ENT1 se describe directa o indirectamente (por medio de efectos de modulación de adenosina y/o de receptores de adenosina) en la literatura para el tratamiento de las siguientes enfermedades:

20 enfermedad autoinmune (*documento US 2006/253263*), cáncer (*documento WO9857643*), infecciones víricas e infecciones fúngicas (*documento WO2004060902*), enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades psiquiátricas, abuso de sustancias, TDAH, depresión, epilepsia, ansiedad, esquizofrenia (*documentos WO0168105, EP1252910, EP1612210, WO2009018275*), trastornos del espectro autista (*Susan A. Masinoa, Masahito Kawamura Jr., Jessica L. Cotea, Rebecca B. Williams, David N. Ruskina, Neuropharmacology*, 2013, 68, 116-121, dolor (*documentos WO2009062990, WO2009064497*), inflamación, asma, (*documento US 2007213296, Inflammation Research*, **2011**, 60, 75-76), cardiovasculopatías (*Trends in Pharmacological Science*, **2006**, 27, 416-425), trastornos del sueño (*Psychopharmacology*, **1987**, 91, 434-439), enfermedades oftalmológicas e inflamatorias de la retina (*World Journal of Diabetes*, vol. 1, 12-18), epilepsia y trastornos del desarrollo neurológico con epilepsia comórbida (ENT1 Inhibition Attenuates Epileptic Seizure Severity Via Regulation of Glutamatergic Neurotransmission, Xu *et al*, *Neuromol Med* (2015) 17:1-11 y *Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis*, Williams-Karnesky *et al J Clin Invest.* agosto de 2013;123(8):3552-63).

35 La esquizofrenia es un trastorno mental complejo que típicamente aparece en la adolescencia tardía o en la edad adulta temprana, con una prevalencia mundial de aproximadamente el 1 % de la población adulta, que tiene un enorme impacto social y económico. Los criterios de la Asociación de Psiquiatras Europeos (ICD) y la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM) para el diagnóstico de la esquizofrenia requieren la presencia de dos o más síntomas característicos: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico (síntomas positivos) o síntomas negativos (alogia, aplanamiento afectivo, falta de motivación, anhedonia). Como grupo, las personas con esquizofrenia tienen alteraciones funcionales que pueden comenzar en la infancia, continuar durante toda la vida adulta y hacer que la mayoría de los pacientes no puedan mantener un empleo normal o tener una función social normal de otro modo. También tienen una esperanza de vida más corta en comparación con la población general, y sufren una prevalencia incrementada de una amplia variedad de otros síndromes neuropsiquiátricos, incluyendo el abuso de sustancias, síntomas obsesivo-compulsivos y movimientos involuntarios anormales. La esquizofrenia también se asocia con una amplia gama de alteraciones cognitivas, trastornos bipolares, depresión mayor y trastornos de ansiedad, cuya gravedad limita el desempeño de los pacientes, incluso cuando los síntomas psicóticos están bien controlados. El tratamiento principal de la esquizofrenia son los medicamentos antipsicóticos. Sin embargo, los antipsicóticos, por ejemplo, la risperidona y la olanzapina, no mejoran significativamente los síntomas negativos ni la disfunción cognitiva.

50 Los fármacos antipsicóticos han demostrado eficacia clínica para el tratamiento de las siguientes enfermedades:

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

60 Trastornos esquizoaffectivos: incluyen síntomas psicóticos y afectivos, este trastorno se encuadra en un espectro entre los trastornos bipolares (con episodios depresivos y maníacos, alcoholismo y toxicomanía, abuso de sustancias) y la esquizofrenia. *J. Clin. Psychiatry*, **2010**, 71, S2, 14-9, *Pediatr. Drugs* **2011**, 13, 5, 291-302

Depresión mayor: *BMC Psychiatry* **2011**, 11, 86

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

65 Ansiedad: *European Neuropsychopharmacology*. **2011**, 21, 429-449

Trastornos bipolares: *Encephale. International J. of Neuropsychopharmacology*, **2011**, *14*, 1029-104, *International J. of Neuropsychopharmacology*, **2012**, 1-12; *J. of Neuropsychopharmacology*, **2011**, *0*, 0, 1-15

5 Trastornos del estado de ánimo: *J. Psychopharmacol.* 11 de enero de **2012**, *CNS Drugs*, **2010**, *2*, 131-61

Autismo: *Current opinion in pediatrics*, **2011**, *23*, 621 – 627; *J. Clin. Psychiatry*, **2011**, *72*, 9, 1270-1276

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

10

Enfermedad de Parkinson: *Movement Disorders*, **2011**, *26*, 6

Síndrome de fatiga crónica: *European Neuropsychopharmacology*, **2011**, *21*, 282-286

15 Trastorno límite de la personalidad: *J. Clin. Psychiatry*, **2011**, *72*, 10, 1363-1365 *J. Clin. Psychiatry*, **2011**, *72*, 10, 1353-1362

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

20 Objetivos de la presente invención son compuestos novedosos de fórmula I. La solicitud también divulga el uso de dichos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de enfermedades del SNC relacionadas con síntomas positivos (psicosis) y negativos de la esquizofrenia, abuso de sustancias, alcoholismo y toxicomanía, trastornos obsesivo-compulsivos, deterioro cognitivo, trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo, depresión mayor, depresión resistente al tratamiento, trastornos de ansiedad, enfermedad de Alzheimer, autismo, enfermedad de Parkinson, dolor crónico, trastorno límite de la personalidad, enfermedad neurodegenerativa, trastornos del sueño, síndrome de fatiga crónica, rigidez, enfermedad inflamatoria, asma, enfermedad de Huntington, TDAH, esclerosis lateral amiotrófica, artritis, enfermedad autoinmune, infecciones víricas y fúngicas, cardiovasculopatías, enfermedades oftalmológicas e inflamatorias de la retina y problemas de equilibrio, epilepsia y trastornos del desarrollo neurológico con epilepsia comórbida.

30

Otros objetivos de la presente invención son medicamentos que contienen dichos compuestos novedosos, así como procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I, una combinación de compuestos de fórmula I con antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos o estabilizadores del estado de ánimo comercializados. La solicitud también divulga procedimientos para el tratamiento de trastornos del SNC como se menciona anteriormente.

35

La presente divulgación engloba los profármacos correspondientes de compuestos de fórmula I.

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

45 La olanzapina está aprobada para el tratamiento de trastornos psicóticos, el tratamiento a largo plazo de trastornos bipolares y, en combinación con fluoxetina, para el tratamiento de episodios depresivos asociados con trastornos bipolares y para el tratamiento de la depresión resistente. Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con fármacos antipsicóticos como olanzapina (Zyprexa), clozapina (Clozaril), risperidona (Risperdal), aripiprazol (Abilify), amisulprida (Solian), asenapina (Saphris), blonanserina (Lonasen), clotiapina (Entumina), iloperidona (Fanapt), lurasidona (Latuda), mosapramina (Cremin), paliperidona (Invega), perospirona (Lullan), quetiapina (Seroquel), remoxiprida (Roxiam), sertindol (Serdolect), sulpirida (Sulpirid, Eglonyl), ziprasidona (Geodon, Zeldox), zotepina (Nipolept), haloperidol (Haldol, Serenace), droperidol (Droleptan), clorpromazina (Thorazine, Largactil), flufenazina (Prolixin), perfenazina (Trilafon), proclorperazina (Compazine), tioridazina (Mellaril, Melleril), trifluoperazina (Stelazina), triflupromazina (Vesprin), levomepromazina (Nozinan), prometazina (Phenergan), pimozida (Orap) y ciamemazina (Tercian).

55 Un modo de realización preferente de la invención es una combinación, en la que el fármaco antipsicótico comercializado es olanzapina (Zyprexa), clozapina (Clozaril), risperidona (Risperdal), aripiprazol (Abilify) o ziprasidona.

60 Además, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con antidepresivos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [citalopram (Celexa), escitalopram (Lexapro, Cipralext), paroxetina (Paxil, Seroxat), fluoxetina (Prozac), fluvoxamina (Luvox), sertralina (Zoloft, Lustral)], inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina [duloxetina (Cymbalta), milnaciprán (Ixel, Savella), venlafaxina (Effexor), desvenlafaxina (Pristiq),

65 tramadol (Tramal, Ultram), sibutramina (Meridia, Reductil)], antagonistas e inhibidores de la recaptación de la serotonina [etoperidona (Axiomin, Etonin), lubazodona (YM-992, YM-35.995), nefazodona (Serzone, Nefadar),

trazodona (Desyrel)], inhibidores de la recaptación de norepinefrina [reboxetina (Edronax), viloxazina (Vivalan), atomoxetina (Strattera)], inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina [bupropión (Wellbutrin, Zyban), dexametilfenidato (Focalin), metilfenidato (Ritalin, Concerta)], agentes liberadores de norepinefrina-dopamina [anfetamina (Adderall), dextroanfetamina (Dexedrine), dextrometanfetamina (Desoxy), lisdexanfetamina (Vyvanse)], antidepresivos tricíclicos [amitriptilina (Elavil, Endep), clomipramina (Anafranil), desipramina (Norpramin, Pertofrane), dosulepina [Dothiepin] (Prothiaden), doxepina (Adapin, Sinequan), imipramina (Tofranil), lofepramina (Feprapax, Gamanil, Lomont), norriptilina (Pamelor), protriptilina (Vivactil), trimipramina (Surmontil)], antidepresivos tetracíclicos [amoxapina (Asendin), maprotilina (Ludiomil), mianserina (Bolidon, Norval, Tolvon), mirtazapina (Remeron)], inhibidores de la monoamina oxidasa [isocarboxazida (Marplan), moclobemida (Aurorix, Manerix), fenzelina (Nardil), selegilina [L-Deprenyl] (Eldepryl, Zelapar, Emsam), tranilcipromina (Parnate), pirlindol (Pirazidol)], agonistas del receptor 5-HT1A [buspirona (Buspar), tandospirona (Sediel), vilazodona (Viibryd)], antagonistas del receptor 5-HT2 [agomelatina (Valdoxan), nefazodona (Nefadar, Serzone), potenciadores selectivos de la recaptación de serotonina [tianeptina],

15 Un modo de realización preferente de la presente invención es una combinación, en la que el fármaco antidepresivo comercializado es citalopram (Celexa), escitalopram (Lexapro, Cipralext), paroxetina (Paxil, Seroxat), fluoxetina (Prozac), sertralina (Zoloft, Lustral), duloxetina (Cymbalta), milnacipran (Ixel, Savella), venlafaxina (Effexor) o mirtazapina (Remeron).

20 Los compuestos también se pueden combinar con ansiolíticos tales como alprazolam (Helex, Xanax, Xanor, Onax, Alprox, Restyl, Tafil, Paxal), bretazenil, bromazepam (Lectopam, Lexotanil, Lexotan, Bromam), brotizolam (Lendormin, Dormex, Sintonal, Noctilan), clordiazepóxido (Librium, Risolid, Elenium), cinolazepam (Gerodorm), clonazepam (Rivotril, Klonopin, Iktorivil, Paxam), clorazepato (Tranxene, Tranxilium), clotiazepam (Veratran, Clozan, Rize), cloxazolam (Sepazon, Olcadil), delorazepam (Dadumir), diazepam (Antenex, Apaurin, Apzepam, Apozepam, Hexalid, Pax, Stesolid, Stedon, Valium, Vival, Valaxona), estazolam (ProSom), etizolam (Etilaam, Pasaden, Depas), flunitrazepam (Rohypnol, Fluscand, Flunipam, Ronal, Rohydorm), flurazepam (Dalmadorm, Dalmane), flutoprazepam (Restas), halazepam (Paxipam), ketazolam (Anxon), loprazolam (Dormonox), lorazepam (Ativan, Temesta, Tavor, Lorabenz), lormetazepam (Loramet, Noctamid, Pronoctan), medazepam (Nobrium), midazolam (Dormicum, Versed, Hypnovel, Dormonid), nimetazepam (Erimin), nitrazepam (Mogadon, Alodorm, Pacisyn, Dumolid, Nitrazadon), nordazepam (Madar, Stilny), oxazepam (Seresta, Serax, Serenid, Serepax, Sobril, Oxabenz, Oxapax), fenazepam (Phenazepam), pinazepam (Domar), prazepam (Lysanxia, Centrax), premazepam, quazepam (Doral), temazepam (Restoril, Normison, Euhypnos, Temaze, Tenox), tetrazepam (Mylostan), triazolam (Halcion, Rilamir), clobazam (Frisium, Urbanol), eszopiclona (Lunesta), zaleplon (Sonata, Starnoc), zolpidem (Ambien, Nytamel, Stilnox, Stilnox, Zoldem, Zolnod), zopiclona (Imovane, Rhovane, Ximovan; Zileze; Zimoclone; Zimovane; Zopitan; Zorclone), pregabalina (Lyrica) y gabapentina (Fanatrex, Gabarone, Gralise, Neurontin, Nupentin).

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

Otro objetivo de la invención es una combinación con estabilizadores del estado de ánimo tales como carbamazepina (Tegretol), lamotrigina (Lamictal), litio (Eskalith, Lithane, Lithobid) y ácido valproico (Depakote).

Los compuestos también se pueden combinar con compuestos procognitivos tales como donepezilo (Aricept), galantamina (Razadyne), rivastigmina (Exelon) y memantina (Namenda).

50 Las indicaciones preferentes usando los compuestos de la presente invención son enfermedades psicóticas como la esquizofrenia.

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

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi inferior" indica un grupo alquilo como se define anteriormente, en el que el residuo alquilo se une por medio de un átomo de oxígeno.

60 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior sustituido con hidroxilo" indica un grupo en el que el residuo alquilo es como se define anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está remplazado por un grupo hidroxilo.

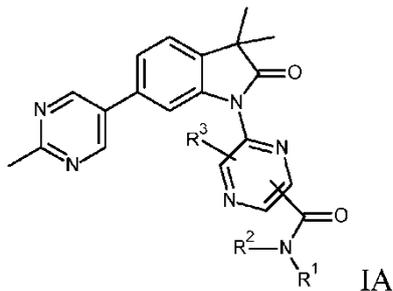
65 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior sustituido con halógeno" indica un grupo en el que el residuo alquilo es como se define anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está remplazado por un átomo de halógeno.

El término "cicloalquilo" indica un anillo de alquilo con 3 - 6 átomos de carbono en el anillo.

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

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

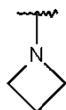
Un modo de realización de la invención son compuestos de fórmula IA



en la que

R¹/R² son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, -(CH₂)₂-alcoxi inferior, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo sustituidos opcionalmente con halógeno;

o R¹ y R² pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo, por ejemplo los compuestos

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirazina-2-carboxamida

1-(6-(azetidina-1-carbonil)pirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilpirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-hidroxietil)pirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metoxietil)pirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-isopropilpirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida

5-[3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindol-1-il]-dimetilpirazina-2-carboxamida

N-(terc-butil)-5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirazina-2-carboxamida

1-(5-(azetidina-1-carbonil)pirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona

5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilpirazina-2-carboxamida

5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida

N-ciclopropil-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida

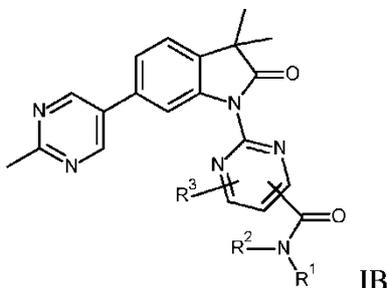
10 N-(3,3-difluorociclobutil)-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida

N-ciclobutil-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(oxetan-3-il)pirazina-2-carboxamida o

15 N-(terc-butil)-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida.

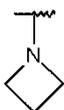
Otro modo de realización de la invención son compuestos de fórmula IB



20

en la que

25 R¹/R² son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, -(CH₂)₂-alcoxi inferior, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo sustituidos opcionalmente con halógeno; o R¹ y R² pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



30

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo, por ejemplo los compuestos

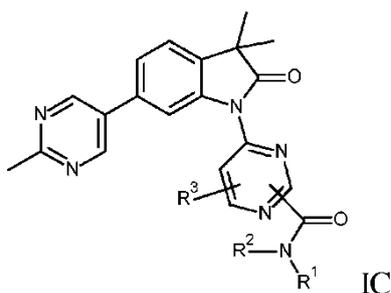
35

2-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirimidina-4-carboxamida

2-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpirimidina-4-carboxamida o

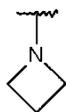
40 2-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,5-dimetilpirimidina-4-carboxamida.

Otro modo de realización de la invención son compuestos de fórmula IC



en la que

- 5 R¹/R² son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, -(CH₂)₂-alcoxi inferior, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo sustituidos opcionalmente con halógeno; o R¹ y R² pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



10

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

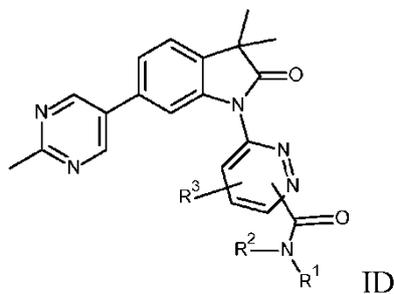
15 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo, por ejemplo los compuestos

4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpirimidina-2-carboxamida o

20

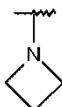
4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirimidina-2-carboxamida.

Otro modo de realización de la invención son compuestos de fórmula ID



25 en la que

- 30 R¹/R² son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, -(CH₂)₂-alcoxi inferior, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo sustituidos opcionalmente con halógeno; o R¹ y R² pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



35

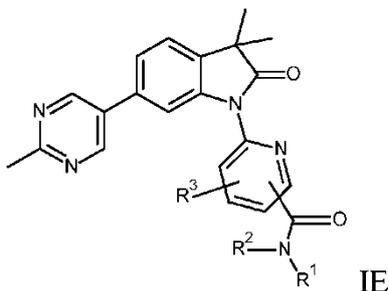
R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo, por ejemplo el compuesto

40

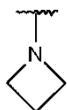
6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpiridazina-3-carboxamida.

Otro modo de realización de la invención son compuestos de fórmula IE



5 en la que

10 R^1/R^2 son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, $-(CH_2)_2$ -alcoxi inferior, oxetanilo, cicloalquilo, CH_2 -cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo sustituidos opcionalmente con halógeno; o R^1 y R^2 pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



15 R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;

así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo, por ejemplo los compuestos

20 6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpicolinamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpicolinamida

N-ciclopropil-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)picolinamida

25 N-(ciclopropilmetil)-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)picolinamida

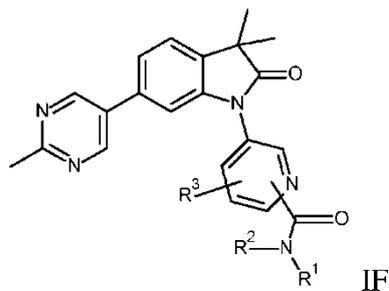
6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)picolinamida

30 6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,3-dimetilpicolinamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N,3-trimetilpicolinamida o

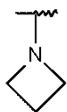
6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilnicotinamida.

35 Otro modo de realización de la invención son compuestos de fórmula IF



40 en la que

R^1/R^2 son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, $-(CH_2)_2$ -alcoxi inferior, oxetanilo, cicloalquilo, CH_2 -cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo sustituidos opcionalmente con halógeno; o R^1 y R^2 pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

5 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo, por ejemplo los compuestos

10 5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilnicotinamida

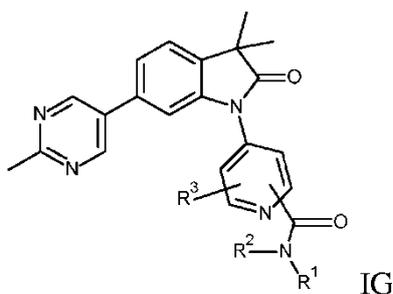
1-(5-(azetidina-1-carbonil)piridin-3-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona

5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida

15 5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilnicotinamida o

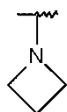
5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,2-dimetilnicotinamida.

20 Otro modo de realización de la invención son compuestos de fórmula IG



en la que

25 R¹/R² son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, -(CH₂)₂-alcoxi inferior, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo sustituidos opcionalmente con halógeno; o R¹ y R² pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



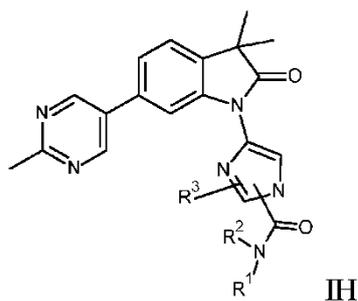
30 R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

35 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo, por ejemplo los compuestos

4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,6-dimetilpicolinamida o

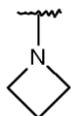
40 4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpicolinamida

Otro modo de realización de la invención son compuestos de fórmula IH



en la que

- 5 R¹/R² son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, -(CH₂)₂-alcoxi inferior, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo sustituidos opcionalmente con halógeno; o R¹ y R² pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



10

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

- 15 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo, por ejemplo los compuestos

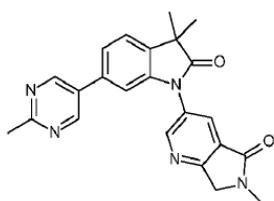
4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-carboxamida o

20

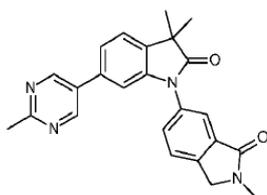
4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N,1-trimetil-1H-imidazol-2-carboxamida.

Otro modo de realización de la invención son compuestos de fórmula II

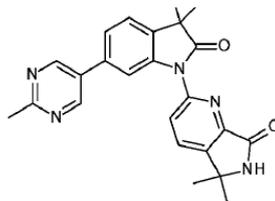
- 25 en la que A es fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que contiene uno o dos átomos de N, y el grupo amida -C(O)-NR¹R² forma, conjuntamente con dos átomos de carbono adyacentes del grupo A, un anillo fusionado adicional, siendo los compuestos



II-a,



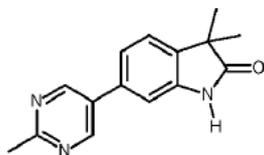
II-b,



II-c

- 30 Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por los procedimientos descritos a continuación, comprendiendo los procedimientos

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



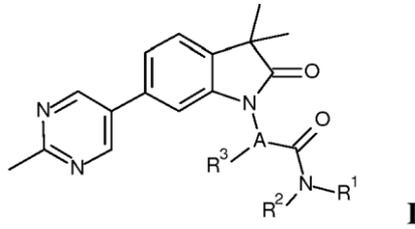
I

35

con un compuesto de fórmula



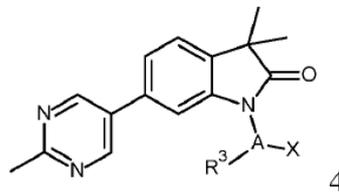
para dar un compuesto de fórmula



5

en la que Y es Cl, Br o I y los otros grupos tienen el significado como se describe anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; o

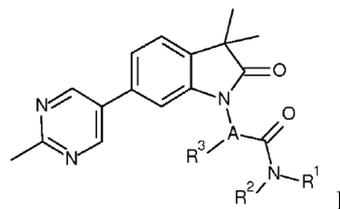
10 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con HNR¹R²

15

por aminocarbonilación en presencia de un catalizador de ferroceno-paladio, con una fuente de monóxido de carbono, preferentemente molibdeno-hexacarbonilo o con gas CO (50 bar) para dar un compuesto de fórmula

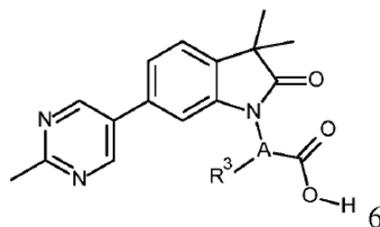


20

en la que X es Cl o Br y los otros grupos tienen el significado como se describe anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; o

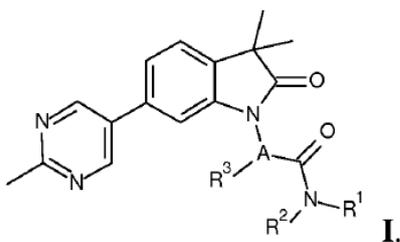
25 c) amidación de un compuesto de fórmula

25



con HNR¹R²

30 usando un agente activador, siendo preferentes HATU o TBTU, para dar los compuestos de fórmula I



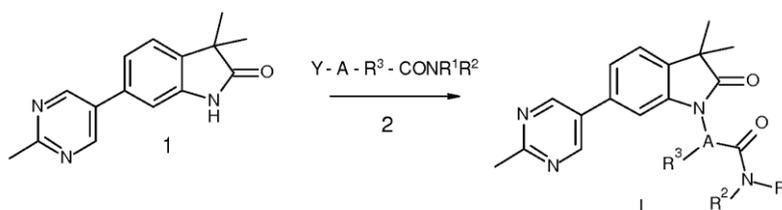
en la que los grupos tienen el significado como se describe anteriormente y,

- 5 si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables;

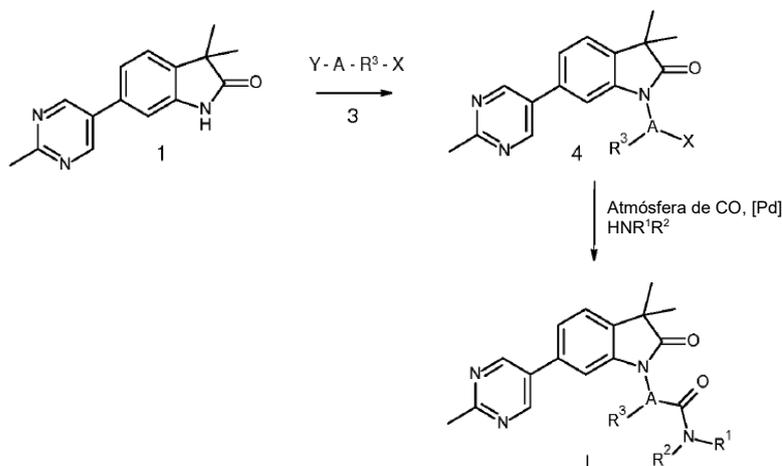
Se puede llevar a cabo la preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado en el presente documento anteriormente a menos que se indique lo contrario.

Con más detalle, los compuestos de fórmula I se pueden producir mediante los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos dados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas para un experto en la técnica. La secuencia de reacción no se limita a la presentada en los esquemas, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y de su reactividad respectiva, se puede alterar libremente la secuencia de las etapas de reacción. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar por procedimientos análogos a los procedimientos dados a continuación, por procedimientos descritos en los ejemplos, o por procedimientos conocidos en la técnica.

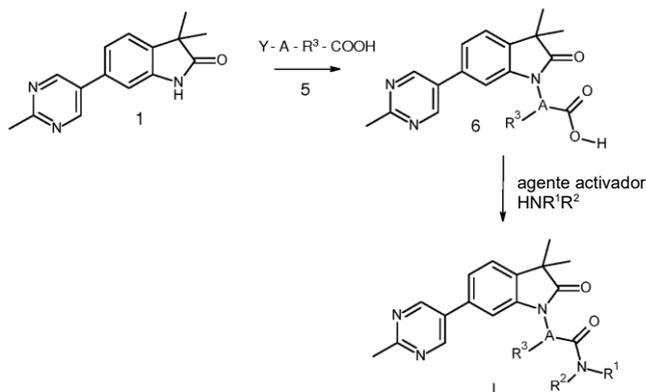
Esquema 1



- 25 El compuesto de fórmula I con A = pirazinas, pirimidinas, piridinas, imidazoles y anillos fusionados sustituidos se puede preparar acoplado compuestos 1 (documento WO2014/202493 A1) con aril-halogenuros 2 (Y = Cl, Br, I) en presencia de yoduro de cobre (I), un ligando tal como N,N'-dimetiletilendiamina y una base, por ejemplo, carbonato de potasio.

Esquema 2

5 Compuestos de fórmula 4 se pueden sintetizar con compuestos 1 (documento WO2014/202493 A1) y aril-halogenuros 3 (Y = Cl, Br, I) en presencia de yoduro de cobre (I), un ligando tal como N,N'-dimetiletilendiamina y una base, por ejemplo, carbonato de potasio. Compuestos finales I se pueden preparar a partir de compuestos 4 (con X = Cl o Br) por aminocarbonilación en presencia de un catalizador de ferroceno-paladio, con una fuente de monóxido de carbono, preferentemente molibdeno-hexacarbonilo (0,3 eq) o con gas CO (50 bar).

Esquema 3

10 El compuesto de fórmula I se puede preparar acoplando compuestos 1 (documento WO2014/202493 A1) y aril-halogenuros de ácido 5 (Y = Cl, Br, I) en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio. A continuación, se realizó amidación de compuestos 6 usando un agente activador, preferentemente HATU o TBTU, proporcionando los compuestos seleccionados I.

15 Parte experimental

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención.

20 Abreviaturas:

Boc: t-butiloxycarbonilo;

DIPEA: diisopropiletilamina;

25 DMAP: dimetilaminopiridina;

DMF: dimetilformamida;

DMSO: dimetilsulfóxido;

5 EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;

EtOAc: acetato de etilo;

10 HATU: hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio;

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol;

MeOH: metanol;

15 NMP: N-metil-2-pirrolidona;

PMB: p-metoxibencilo;

20 TBTU: tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

TFA: ácido trifluoroacético;

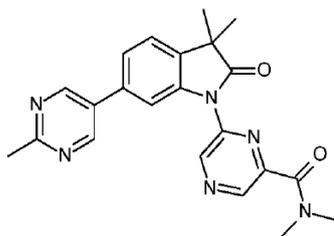
THF: tetrahidrofurano.

25 General: La cromatografía en gel de sílice se realizó usando cartuchos empaquetados con gel de sílice (columnas ISOLUTE®, columnas TELOSTM Flash) o gel de sílice-NH₂ (columnas TELOSTM Flash NH₂) en columnas ISCO Combi Flash Companion o de vidrio en gel de sílice 60 (malla: 32-60, 60 Å). EM: Los espectros de masas (EM) se midieron con un procedimiento de ionización por electrospray en modo positivo o negativo en un Perkin-Elmer SCIEX API 300.

30

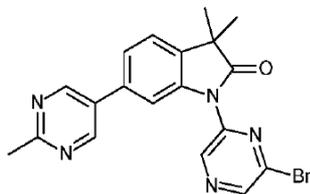
Ejemplo 1

6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida



35

a) 1-(6-Bromopirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona



40

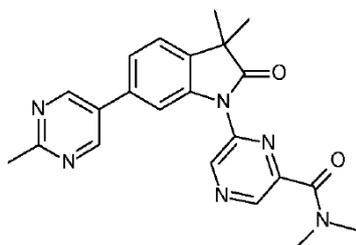
3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (1200 mg, 4,74 mmol, eq: 1, documento WO2014/202493 A1), 2,6-dibromopirazina (1,35 g, 568 μmol, eq: 1,2), yoduro de cobre (I) (90,2 mg, 474 μmol, eq: 0,1), trans-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (135 mg, 149 μl, 947 μmol, eq: 0,2) y carbonato de potasio (1,31 g, 9,47 mmol, eq: 2) se disolvieron en 1,4-dioxano desgasificado (15 ml) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y evaporaron al vacío.

45

El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (920 mg, 47 %). EM: m/z = 412,1 [M+H]⁺

50

b) 6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida

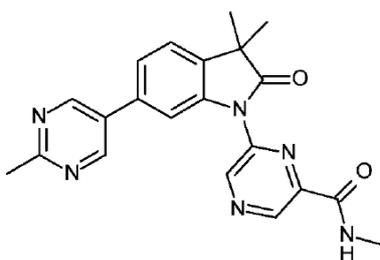


5 1-(6-Bromopirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (140 mg, 341 μmol , eq: 1), clorhidrato de dimetilamina (41,7 mg, 512 μmol , eq: 1,5), tributilamina (190 mg, 243 μl , 1,02 mmol, eq: 3,00), cloruro de tetraetilamonio (10,6 mg, 64 μmol , eq: 0,188) y molibdeno-hexacarbonilo (25,1 mg, 95,2 μmol , eq: 0,279) se combinaron con éter dimetílico de dietilenglicol (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y evaporaron al vacío.

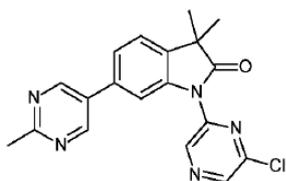
El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (60 mg, 48 %), EM (m/z) = 403,3 [M+H]⁺

15 Ejemplo 2

6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirazina-2-carboxamida

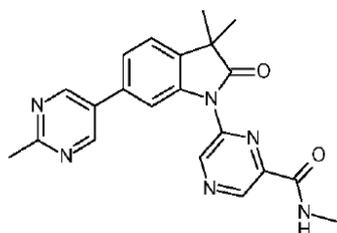


20 a) 1-(6-Cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona



25 3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (3 g, 11,8 mmol, eq: 1, documento WO2014/202493 A1), 2-bromo-6-cloropirazina (2,98 g, 15,4 mmol, eq: 1,30), yoduro de cobre (I) (226 mg, 1,18 mmol, eq: 0,10) y HBTU (3,27 g, 23,7 mmol, eq: 2) y trans-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (347 mg, 385 μl , 2,37 mmol, eq: 0,20) se combinaron con 1,4-dioxano desgasificado (30 ml) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua y salmuera, y finalmente se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (2 g, 46 %). EM: m/z = 366,2 [M+H]⁺.

35 b) 6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirazina-2-carboxamida



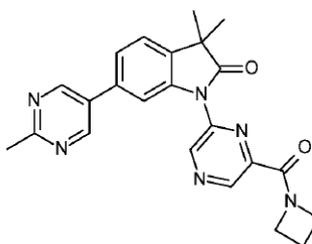
En un autoclave reactor 1-(6-cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (1000 mg, 2,73 mmol, eq: 1), aducto de dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (178 mg, 218 μ mol, eq: 0,0798), clorhidrato de metilamina (277 mg, 4,1 mmol, eq: 1,5), trietilamina (836 mg, 1,15 ml, 4,1 mmol, eq: 3) se combinaron con tetrahidrofurano (20 ml) y se agitaron bajo 50 atmósferas de monóxido de carbono a 110 °C durante 18 h.

La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (900 mg, 84 %).

EM: $m/z = 389,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 3

1-(6-(Azetidina-1-carbonil)pirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona

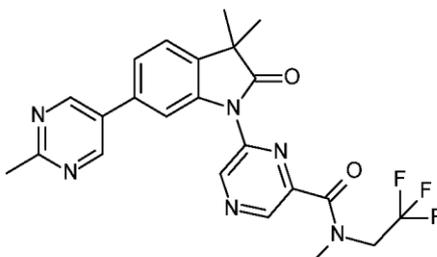


1-(6-Cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (140 mg, 383 μ mol, eq: 1, ejemplo 2a), azetidina (26,8 mg, 31,6 μ l, 459 μ mol, eq: 1,2), tributilamina (78 mg, 100 μ l, 421 μ mol, eq: 1,1), cloruro de tetraetilamonio (12,7 mg, 76,5 μ mol, eq: 0,2) y molibdeno-hexacarbonilo (20,2 mg, 76,5 μ mol, eq: 0,2) se combinaron con éter dimetílico de dietilenglicol (2,8 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y evaporaron al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa para dar el producto deseado como un sólido blanco (28 mg, 17 %). EM: $m/z = 415,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 4

6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxindolin-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazina-2-carboxamida



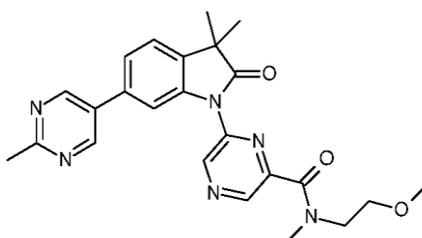
1-(6-Cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (140 mg, 383 μ mol, eq: 1, ejemplo 2a), clorhidrato de metil(2,2,2-trifluoroetil)amina (68,7 mg, 459 μ mol, eq: 1,2), tributilamina (156 mg, 200 μ l, 842 μ mol, eq: 2,2) cloruro de tetraetilamonio (12,7 mg, 76,5 μ mol, eq: 0,2), molibdeno-hexacarbonilo (20,2 mg, 76,5 μ mol, eq: 0,2) se combinaron con éter dimetílico de dietilenglicol (2,8 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C y se agitó

durante 20 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y evaporaron al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa para dar el producto deseado como un sólido blanco (25 mg, 13 %). EM: $m/z = 471,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

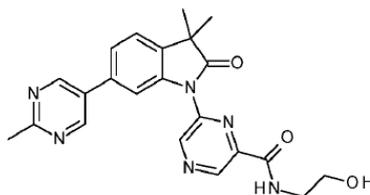
6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilpirazina-2-carboxamida



El ejemplo 5 se preparó a partir de 1-(6-cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (ejemplo 2a) y 2-metoxi-N-metiletanamina de forma análoga al ejemplo 3 para dar el compuesto del título (32 %) como un aceite incoloro. EM (m/z) = 447,2 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 6

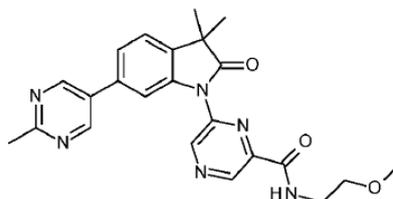
6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-hidroxiethyl)pirazina-2-carboxamida



El ejemplo 6 se preparó a partir de 1-(6-bromopirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (ejemplo 1a) y etanolamina de forma análoga al ejemplo 3 para dar el compuesto del título (65 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 419,3 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 7

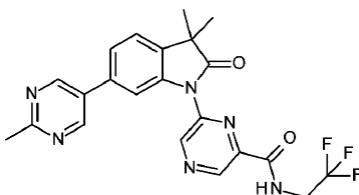
6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metoxietil)pirazina-2-carboxamida



El ejemplo 7 se preparó a partir de 1-(6-cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (ejemplo 2a) y 2-metoxietanamina de forma análoga al ejemplo 3 para dar el compuesto del título (36 %) como un sólido amarillo claro. EM (m/z) = 433,2 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 8

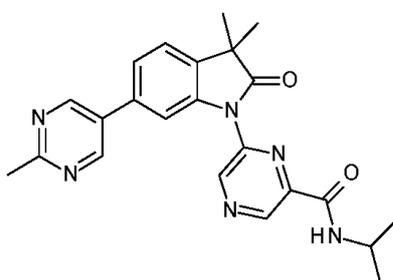
6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazina-2-carboxamida



5 El ejemplo 8 se preparó a partir de 1-(6-cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (ejemplo 2a) y 2,2,2-trifluoroetanamina de forma análoga al ejemplo 3 para dar el compuesto del título (45 %) como un sólido amarillo claro. EM (m/z) = 457,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 9

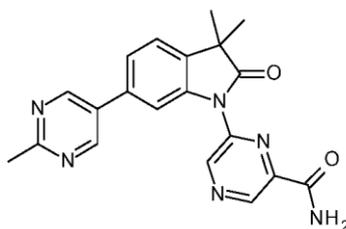
10 **6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-isopropilpirazina-2-carboxamida**



15 El ejemplo 9 se preparó a partir de 1-(6-cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (ejemplo 2a) y propan-2-amina de forma análoga al ejemplo 3 para dar el compuesto del título (50 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 417,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 10

20 **6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida**

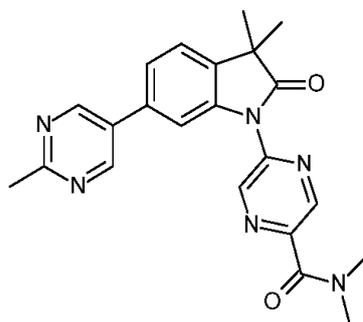
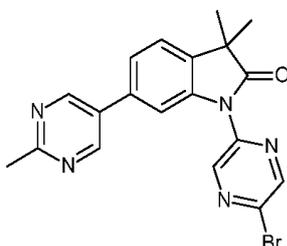


25 1-(6-Cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (140 mg, 383 μmol, eq: 1, ejemplo 2a), amoníaco 7 M en MeOH (547 μl, 3,83 mmol, eq: 10), tributilamina (78 mg, 100 μl, 421 μmol, eq: 1,1), cloruro de tetraetilamonio (12,7 mg, 76,5 μmol, eq: 0,2) y molibdeno-hexacarbonilo (20,2 mg, 76,5 μmol, eq: 0,2) se combinaron con éter dimetílico de dietilenglicol (2,8 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y evaporaron al vacío.

30 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (20 mg, 14 %), EM (m/z) = 375,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

35 **5-[3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindol-1-il]-dimetilpirazina-2-carboxamida**

a) 1-(5-Bromopirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona

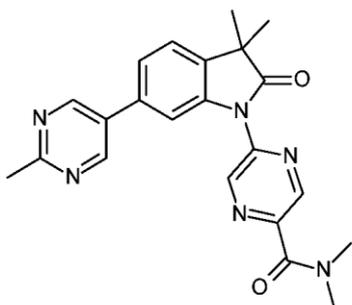
5

3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (600 mg, 2,37 mmol, eq: 1, documento WO2014/202493 A1), 2,5-dibromopirazina (676 mg, 2,84 mmol, eq: 1,2), yoduro de cobre (I) (45,1 mg, 237 μ mol, eq: 0,1), trans-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (67,4 mg, 74,7 μ l, 474 μ mol, eq: 0,2) y carbonato de potasio (655 mg, 4,74 mmol, eq: 2) se disolvieron en 1,4-dioxano desgasificado (8 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 16 h bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se vertió en carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua y salmuera, y finalmente se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y evaporaron al vacío.

10

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (328 mg, 33 %), EM (m/z) = 412,2 [M+H]⁺.

15

b) 5-[3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindol-1-il]-dimetilpirazina-2-carboxamida

20

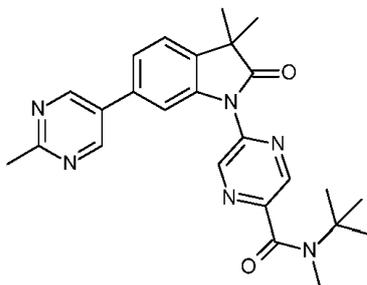
1-(5-Bromopirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (328 mg, 799 μ mol, eq: 1), clorhidrato de dimetilamina (97,8 mg, 1,2 mmol, eq: 1,5), tributilamina (445 mg, 570 μ l, 2,4 mmol, eq: 3,00), cloruro de tetraetilamonio (24,8 mg, 150 μ mol, eq: 0,187) y molibdeno-hexacarbonilo (58,8 mg, 223 μ mol, eq: 0,278) se combinaron con éter dimetílico de dietilenglicol (6,56 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y evaporaron al vacío.

25

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (105 mg, 32 %), EM (m/z) = 403,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 1235 **N-(terc-Butil)-5-[3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il]-N-metilpirazina-2-carboxamida**



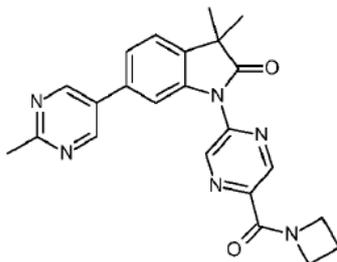
5 3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (200 mg, 790 μ mol, eq: 1, documento WO2014/202493 A1), 5-bromo-N-(terc-butil)-N-metilpirazina-2-carboxamida (322 mg, 1,18 mmol, eq: 1,50), carbonato de potasio (218 mg, 1,58 mmol, eq: 2,00), yoduro de cobre (I) (15 mg, 79 μ mol, eq: 0,10) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (14,1 mg, 17,2 μ l, 158 μ mol, eq: 0,20) se combinaron con acetonitrilo desgasificado (6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con carbonato de sodio saturado y agua. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y evaporaron al vacío.

15 El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (320 mg, 91 %). EM: m/z = 445,3 [M+H]⁺

15

Ejemplo 13

1-(5-(Azetidina-1-carbonil)pirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona



20

25 1-(5-Bromopirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (140 mg, 341 μ mol, eq: 1, ejemplo 11a), azetidina (28,2 μ l, 409 μ mol, eq: 1,2), tributilamina (69,6 mg, 89,2 μ l, 375 μ mol, eq: 1,1), cloruro de tetraetilamonio (11,3 mg, 68,2 μ mol, eq: 0,2) y molibdeno-hexacarbonilo (18 mg, 68,2 μ mol, eq: 0,2) se combinaron con éter dimetilico de dietilenglicol (2,8 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C y se agitó durante 20 h.

30 La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y evaporaron al vacío.

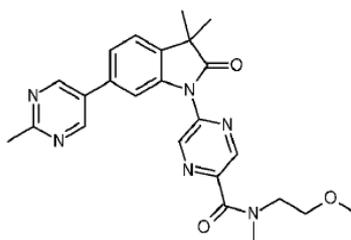
30

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa para dar el producto deseado como un sólido blanco (27 mg, 19 %), EM (m/z) = 415,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

35

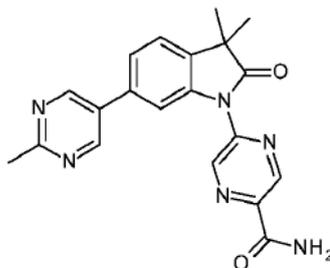
5-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilpirazina-2-carboxamida



El ejemplo 14 se preparó a partir de 1-(5-bromopirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (ejemplo 11a) y 2-metoxi-N-metiletanamina de forma análoga al ejemplo 13 para dar el compuesto del título (26 %) como un sólido amarillo claro. EM (m/z) = 447,3 [(M+H)⁺].

5 Ejemplo 15

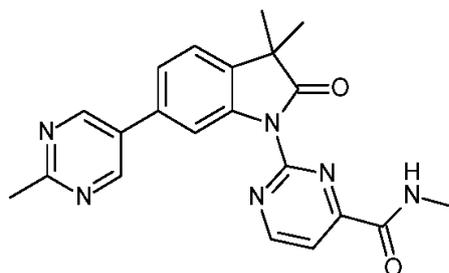
5-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida



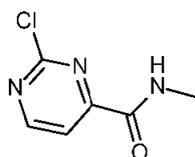
10 El ejemplo 15 se preparó a partir de 1-(5-bromopirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (ejemplo 11a) de forma análoga al ejemplo 10 para dar el compuesto del título (29 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 375,2 [(M+H)⁺].

15 Ejemplo 16

2-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirimidina-4-carboxamida



20 a) 2-Cloro-N-metilpirimidina-4-carboxamida

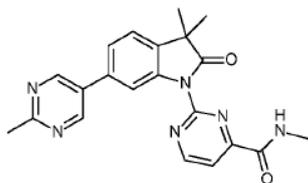


25 Ácido 2-cloropirimidina-4-carboxílico (100 mg, 631 μmol, eq: 1), cloruro de tionilo (82,5 mg, 50,6 μl, 694 μmol, eq: 1,1) y dimetilformamida (4,61 mg, 4,88 μl, 63,1 μmol, eq: 0,1) se combinaron con tolueno (2,1 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 2 h.

30 La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (4,2 ml). N,N-Diisopropiletilamina (245 mg, 330 μl, 1,89 mmol, eq: 3) y clorhidrato de metanamina (46,8 mg, 694 μmol, eq: 1,1) se añadieron a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío.

35 El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (78 mg, 72 %). EM: m/z = 172,2 [M+H]⁺.

b) 2-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirimidina-4-carboxamida



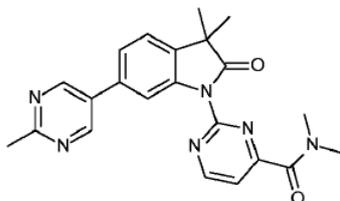
En un tubo de presión, se burbujeó argón a través de una suspensión de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (100 mg, 395 μmol , eq: 1, documento WO2014/202493 A1), 2-cloro-N-metilpirimidina-4-carboxamida (75 mg, 437 μmol , eq: 1,11) y carbonato de cesio (193 mg, 592 μmol , eq: 1,5) en 1,4-dioxano (3,95 ml) durante 5 minutos, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (22,8 mg, 39,5 μmol , eq: 0,1) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (36,2 mg, 39,5 μmol , eq: 0,1) se añadieron y el tubo se selló y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante la noche bajo atmósfera de argón. 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (22,8 mg, 39,5 μmol , eq: 0,1) y

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (36,2 mg, 39,5 μmol , eq: 0,1) se añadieron nuevamente bajo una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 24 h.

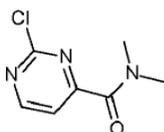
El residuo se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (110 mg, 71 %), EM (m/z) = 389,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

2-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpirimidina-4-carboxamida

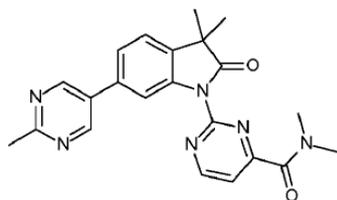


a) 2-Cloro-N,N-dimetilpirimidina-4-carboxamida



El ejemplo 17a se preparó a partir de ácido 2-cloropirimidina-4-carboxílico con clorhidrato de dimetilamina de forma análoga al ejemplo 16a para dar el compuesto del título (73 %) como un sólido marrón. EM (m/z) = 186,1 [(M+H)⁺].

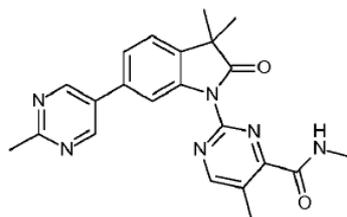
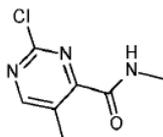
b) 2-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpirimidina-4-carboxamida



El ejemplo 17b se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (documento WO2014/202493 A1) con 2-cloro-N,N-dimetilpirimidina-4-carboxamida de forma análoga al ejemplo 16b para dar el compuesto del título (68 %) como un sólido amarillo. EM (m/z) = 403,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 18

2-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,5-dimetilpirimidina-4-carboxamida

a) 2-Cloro-N,5-dimetilpirimidina-4-carboxamida

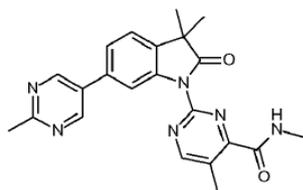
5

Ácido 2-cloro-5-metilpirimidina-4-carboxílico (40 mg, 232 μmol , eq: 1), cloruro de oxalilo (88,3 mg, 60,9 μl , 695 μmol , eq: 3) y dimetilformamida (1,69 mg, 1,79 μl , 23,2 μmol , eq: 0,1) se combinaron con diclorometano (2,32 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (2,32 ml) y N,N-diisopropiletilamina (89,9 mg, 121 μl , 695 μmol , eq: 3) y clorhidrato de metanamina (17,2 mg, 255 μmol , eq: 1,1) se añadieron a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (46 mg, 100 %). EM: m/z = 186,1 [M+H]⁺.

b) 2-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,5-dimetilpirimidina-4-carboxamida

20

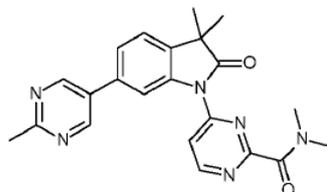
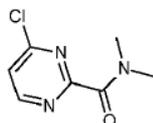


El ejemplo 18b se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (documento WO2014/202493 A1) con 2-cloro-N,5-dimetilpirimidina-4-carboxamida de forma análoga al ejemplo 16b para dar el compuesto del título (58 %) como un sólido marrón claro. EM (m/z) = 403,3 [(M+H)⁺].

25

Ejemplo 19**4-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpirimidina-2-carboxamida o**

30

a) 4-Cloro-N,N-dimetilpirimidina-2-carboxamida

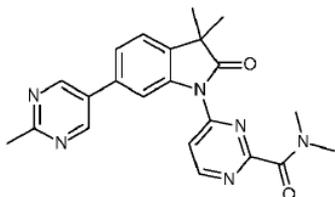
35

Ácido 4-cloropirimidina-2-carboxílico (600 mg, 3,78 mmol, eq: 1), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-

il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (1,46 g, 4,54 mmol, eq: 1,20) y N,N-diisopropiletilamina (2,5 g, 3,37 ml, 18,9 mmol, eq: 5,00) se combinaron con dimetilformamida seca (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, a continuación se añadió clorhidrato de dimetilamina (346 mg, 4,16 mmol). 1,10). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y se evaporaron al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un aceite naranja (8 %). EM: m/z = 186,1 [M+H]⁺.

b) 4-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpirimidina-2-carboxamida o

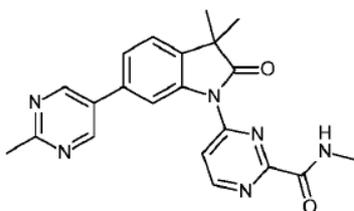


3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (70 mg, 276 μmol, eq: 1, documento WO2014/202493 A1) e hidruro de sodio (12,2 mg, 304 μmol, eq: 1,10) se combinaron con dimetilacetamida (2 ml). 4-Cloro-N,N-dimetilpirimidina-2-carboxamida (56,4 mg, 304 μmol, eq: 1,10) se añadió después de 10 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y evaporaron al vacío.

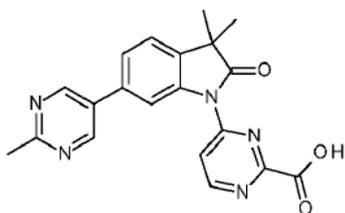
El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido amarillo (15 mg, 12 %). EM: m/z = 403,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

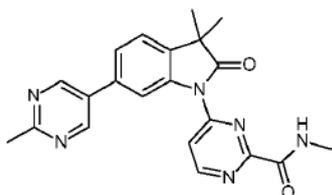
4-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirimidina-2-carboxamida.



a) Ácido 4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirimidina-2-carboxílico



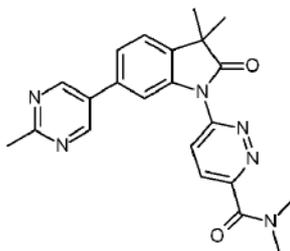
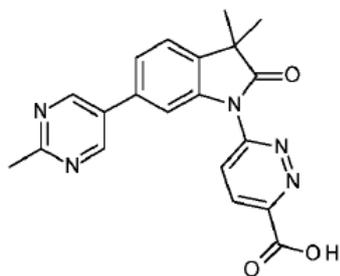
3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (150 mg, 592 μmol, eq: 1, documento WO2014/202493 A1) se combinó con dimetilformamida (2 ml). Se añadió hidruro de sodio (59,2 mg, 1,48 mmol, eq: 2,50). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se añadió ácido 4-cloropirimidina-2-carboxílico (98,6 mg, 622 μmol, eq: 1,05) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche y a continuación a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. El residuo se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se lavó con acetato de etilo (2 veces). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y a continuación se volvió a extraer con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto deseado como un sólido amarillo (135 mg, 48 %). EM: m/z = 376,2 [M+H]⁺.

b) 4-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirimidina-2-carboxamida.

5
 10
 15
 20

Ácido 4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirimidina-2-carboxílico (70 mg, 186 μmol , eq: 1), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (92,6 mg, 280 μmol , eq: 1,50) y *N,N*-diisopropiletilamina (72,3 mg, 97,7 μl , 559 μmol , eq: 3,00) se combinaron con dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y a continuación se añadió metanamina 2 M en tetrahidrofurano (112 μl , 224 μmol , eq: 1,20) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se añadió nuevamente 1 equivalente de cada reactivo y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante otras 24 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío. A continuación el producto en bruto se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y evaporaron al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como una espuma blanca (20 mg, 24 %). EM: $m/z = 389,3$ [M+H]⁺.

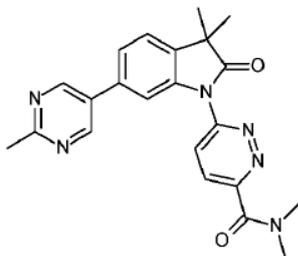
Ejemplo 21**6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpiridazina-3-carboxamida.**25 a) Ácido 6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)piridazina-3-carboxílico

30
 35

3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (500 mg, 1,97 mmol, eq: 1, documento WO2014/202493 A1) se combinó con dimetilacetamida (6 ml). A continuación se añadieron carbonato de potasio (409 mg, 2,96 mmol, eq: 1,50) 6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo (443 mg, 2,57 mmol, eq: 1,30). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 3 días.

La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se tomó en bicarbonato de sodio saturado y se lavó con acetato de etilo (2 veces). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y a continuación se volvió a extraer con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto deseado como un aceite marrón (29 %). EM: $m/z = 376,2$ [M+H]⁺.

40 b) 6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpiridazina-3-carboxamida.

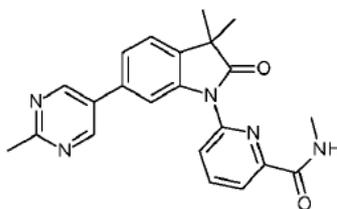


5 Ácido 6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)piridazina-3-carboxílico (215 mg, 573 μmol , eq: 1), hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (444 mg, 1,15 mmol, eq: 2,00) y N,N-diisopropiletilamina (453 mg, 612 μl , 3,44 mmol, eq: 6,00) se combinaron con dimetilformamida (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se añadió clorhidrato de dimetilamina (71,5 mg, 859 μmol). 1,50) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. A continuación el residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y se evaporaron al vacío.

15 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa para dar el producto deseado como un sólido blanco (30 mg, 13 %). EM: $m/z = 403,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22

6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpicolinamida

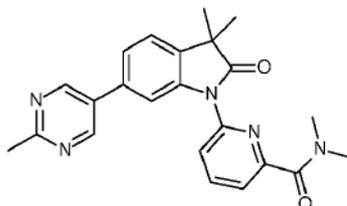


20 En un tubo de presión, se burbujeó argón a través de una suspensión de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (50 mg, 197 μmol , eq: 1, documento WO2014/202493 A1), 6-cloro-N-metilpicolinamida (40,4 mg, 237 μmol , eq: 1,2) y carbonato de cesio (83,6 mg, 257 μmol , eq: 1,3) en dioxano (987 μl) durante 5 minutos. 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (22,8 mg, 39,5 μmol , eq: 0,2) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (36,2 mg, 39,5 μmol , eq: 0,2) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 1 día bajo argón.

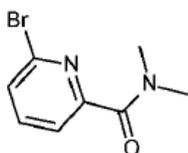
25 El residuo se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (45 mg, 58 %). EM: $m/z = 388,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23

6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpicolinamida



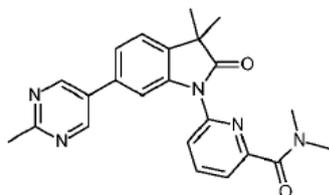
35 a) 6-Bromo-N,N-dimetilpicolinamida



El ejemplo 23a se preparó a partir de ácido 6-bromopicolínico con clorhidrato de dimetilamina de forma análoga al ejemplo 16a para dar el compuesto del título (64 %) como un aceite amarillo.

5 EM (m/z) = 229/231 [(M+H)⁺].

b) 6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpicolinamida

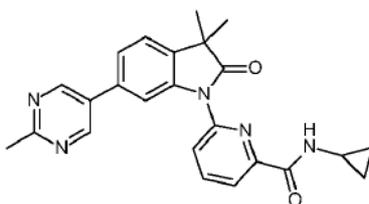


10 En un tubo de presión, se burbujeó argón a través de una suspensión de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (80 mg, 316 μmol, eq: 1, documento WO2014/202493 A1), 6-bromo-N,N-dimetilpicolinamida (109 mg, 474 μmol, eq: 1,5) y carbonato de potasio (87,3 mg, 632 μmol, eq: 2) en acetonitrilo (1,58 ml) durante 5 minutos. Yoduro de cobre (I) (12 mg, 63,2 μmol, eq: 0,2) y N,N-dimetiletildiamina (7,59 mg, 8,45 μl, 126 μmol, eq: 0,4) se añadieron, el tubo se selló y la mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante la noche bajo argón.

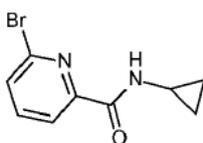
15 El residuo se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (125 mg, 95 %), EM (m/z) = 402,3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 24

N-Ciclopropil-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)picolinamida



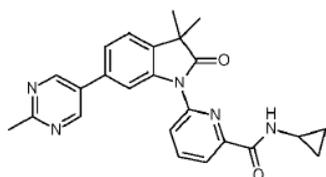
25 a) 6-Bromo-N-ciclopropilpicolinamida



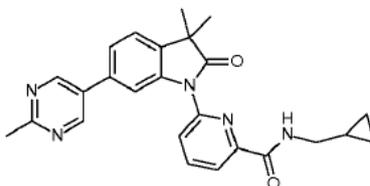
30 El ejemplo 24a se preparó a partir de ácido 6-bromopicolínico con ciclopropanamina de forma análoga al ejemplo 16a para dar el compuesto del título (70 %) como un aceite viscoso amarillo.

EM (m/z) = 241/243 [(M+H)⁺].

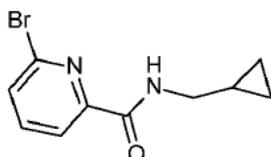
35 b) N-Ciclopropil-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)picolinamida



40 El ejemplo 24b se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 6-bromo-N-ciclopropilpicolinamida de forma análoga al ejemplo 23b para dar el compuesto del título (98 %) como una espuma amarillo claro. EM (m/z) = 414,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 25**N-(Ciclopropilmetil)-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)picolinamida**

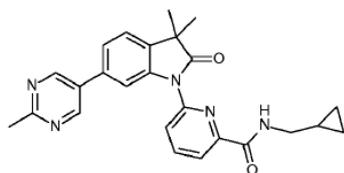
5

a) **6-Bromo-N-(ciclopropilmetil)picolinamida**

10

El ejemplo 24a se preparó a partir de ácido 6-bromopicolinico con clorhidrato de ciclopropilmetanamina de forma análoga al ejemplo 16a para dar el compuesto del título (72 %) como un sólido amarillo claro. EM (m/z) = 255/257 [(M+H)⁺].

15

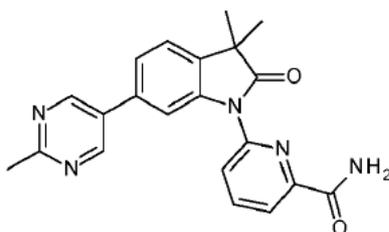
b) **N-(Ciclopropilmetil)-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)picolinamida**

20

El ejemplo 25b se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 6-bromo-N-(ciclopropilmetil)picolinamida de forma análoga al ejemplo 23b para dar el compuesto del título (99 %) como una espuma amarillo claro. EM (m/z) = 428,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 26

25

6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)picolinamida

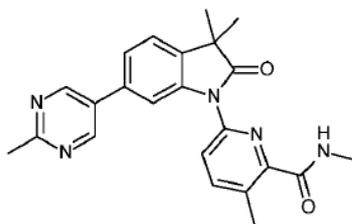
30

El ejemplo 26 se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 6-bromopicolinamida de forma análoga al ejemplo 23b para dar el compuesto del título (49 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 374,2 [(M+H)⁺].

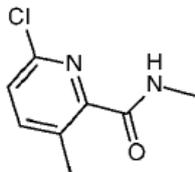
Ejemplo 27

35

6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,3-dimetilpicolinamida



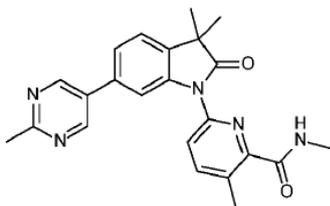
a) 6-Cloro-N,3-dimetilpicolinamida



5

El ejemplo 27a se preparó a partir de ácido 6-cloro-3-metilpicolínico con clorhidrato de metanamina de forma análoga al ejemplo 16a para dar el compuesto del título (70 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 185,0 [(M+H)⁺].

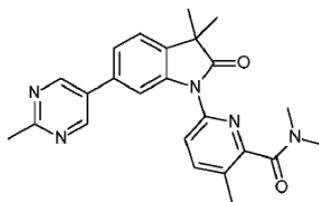
10 b) 6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,3-dimetilpicolinamida



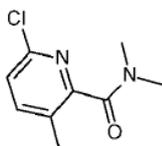
15 El ejemplo 27b se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 6-cloro-N,3-dimetilpicolinamida de forma análoga al ejemplo 22 para dar el compuesto del título (79 %) como un sólido naranja. EM (m/z) = 402,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 28

20 **6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N,3-trimetilpicolinamida**

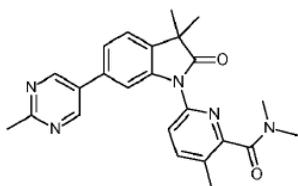


25 a) 6-Cloro-N,N,3-trimetilpicolinamida



30 El ejemplo 28a se preparó a partir de ácido 6-cloro-3-metilpicolínico con clorhidrato de dimetilamina de forma análoga al ejemplo 16a para dar el compuesto del título (77 %) como un sólido amarillo claro. EM (m/z) = 199,1 [(M+H)⁺].

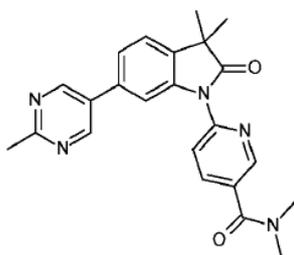
b) 6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N,3-trimetilpicolinamida



5 El ejemplo 28b se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 6-cloro-N,N,3-trimetilpicolinamida de forma análoga al ejemplo 22 para dar el compuesto del título (91 %) como un sólido amarillo claro. EM (m/z) = 416,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 29

10 **6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilnicotinamida**



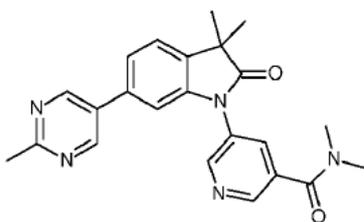
15 3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (100 mg, 395 μmol, eq: 1, documento WO2014/202493 A1) se combinó con dimetilacetamida (2 ml). A continuación se añadieron carbonato de potasio (109 mg, 790 μmol, eq: 2,00 eq), y 6-cloro-N,N-dimetilnicotinamida (87,5 mg, 474 μmol, eq: 1,20). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante más de 4 días.

20 La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, a continuación se filtró y se evaporó al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como una espuma blanca (70 mg, 44 %). EM: m/z = 402,3 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 30

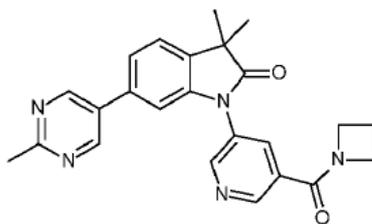
5-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilnicotinamida



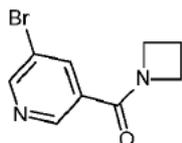
30 El ejemplo 30 se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 5-bromo-N,N-dimetilnicotinamida ([292170-96-8]) de forma análoga al ejemplo 1a para dar el compuesto del título (56 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 402,2 [(M+H)⁺].

35 Ejemplo 31

1-(5-(Azetidina-1-carbonil)piridin-3-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona



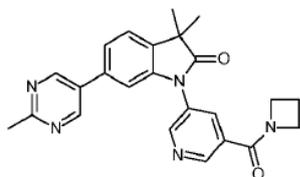
a) Azetidin-1-il(5-bromopiridin-3-il)metanona



5

El ejemplo 31a se preparó a partir de ácido 5-bromonicotínico con azetidina de forma análoga al ejemplo 19a para dar el compuesto del título (87 %) como un sólido amarillo. EM (m/z) = 242,9 [(M+H)⁺].

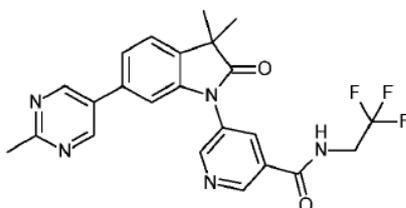
10 b) 1-(5-(Azetidina-1-carbonil)piridin-3-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona



15 El ejemplo 31b se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con azetidina-1-il (5-bromopiridin-3-il)metanona de forma análoga al ejemplo 1a para dar el compuesto del título (65 %) como un sólido amarillo. EM (m/z) = 414,2 [(M+H)⁺].

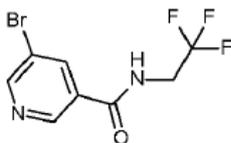
Ejemplo 32

20 **5-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida**



a) 5-Bromo-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida

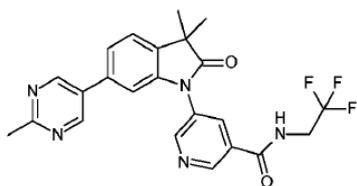
25



30 El ejemplo 32a se preparó a partir de ácido 5-bromonicotínico con 2,2,2-trifluoretilamina de forma análoga al ejemplo 19a para dar el compuesto del título (50 %) como un sólido amarillo claro.

EM (m/z) = 285,0 [(M+H)⁺].

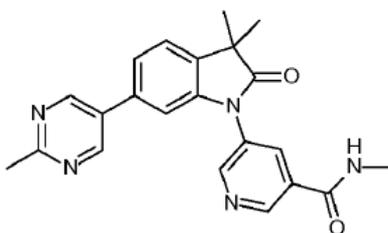
b) 5-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida



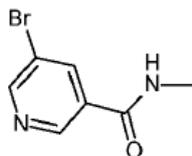
5 El ejemplo 32b se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 5-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida de forma análoga al ejemplo 1a para dar el compuesto del título (13 %) como un sólido amarillo. EM (m/z) = 456,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 33

10 **5-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilnicotinamida**

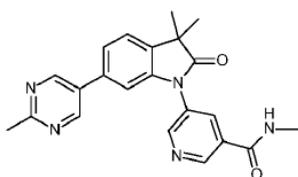


a) 5-Bromo-N-metilnicotinamida



15 El ejemplo 33a se preparó a partir de ácido 5-bromonicotínico con clorhidrato de metilamina de forma análoga al ejemplo 19a para dar el compuesto del título (95 %) como un sólido amarillo. EM (m/z) = 214,9 [(M+H)⁺].

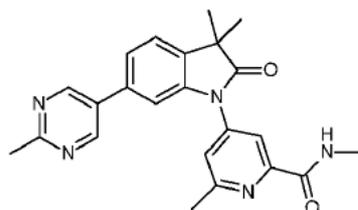
20 b) 5-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilnicotinamida



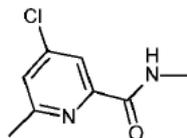
25 El ejemplo 33b se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 5-bromo-N-metilnicotinamida de forma análoga al ejemplo 1a para dar el compuesto del título (78 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 388,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 34

30 **4-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,6-dimetilpicolinamida**

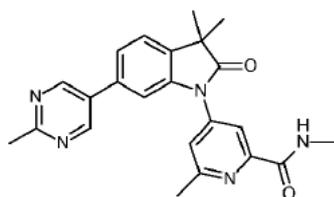


a) 4-Cloro-N,6-dimetilpicolinamida



5 El ejemplo 34a se preparó a partir de ácido 4-cloro-6-metilpicolínico con clorhidrato de metanamina de forma análoga al ejemplo 16a para dar el compuesto del título (40 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 185,0 [(M+H)⁺].

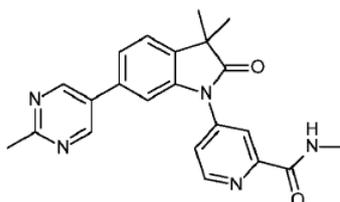
b) 4-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,6-dimetilpicolinamida



10 El ejemplo 34b se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 4-cloro-N,6-dimetilpicolinamida de forma análoga al ejemplo 22 para dar el compuesto del título (84 %) como un sólido amarillo claro. EM (m/z) = 402,3 [(M+H)⁺].

15 **Ejemplo 35**

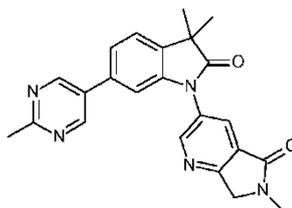
4-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpicolinamida



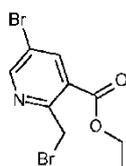
20 El ejemplo 35 se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 4-cloro-N-metilpicolinamida de forma análoga al ejemplo 16b para dar el compuesto del título (25 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 388,2 [(M+H)⁺].

25 **Ejemplo 36**

3-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló [3,4-b]piridin-5-ona



30 a) 5-Bromo-2-(bromometil)nicotinato de etilo

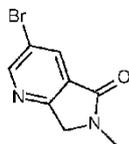


35 5-Bromo-2-metilnicotinato de etilo (400 mg, 1,64 mmol, eq: 1), N-bromosuccinimida (417 mg, 2,29 mmol, eq: 1,4) y

peróxido de benzoilo (15,9 mg, 49,2 μmol , eq: 0,03) se combinaron con tetracloruro de carbono (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 20 h. La reacción se enfrió a 23 °C, se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y tiosulfato de sodio. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar el compuesto deseado como un sólido (520 mg, 98 %) sin otra purificación.

5

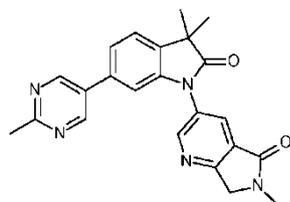
b) 3-Bromo-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-b]piridin-5-ona



10 5-Bromo-2-(bromometil)nicotinato de etilo (520 mg, 1,61 mmol, eq: 1) y metilamina (8,05 ml, 16,1 mmol, eq: 10) se combinaron con etanol (3,25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío.

15 El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (120 mg, 32 %). EM: $m/z = 227,1$ $[M+H]^+$.

c) 3-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-b]piridin-5-ona



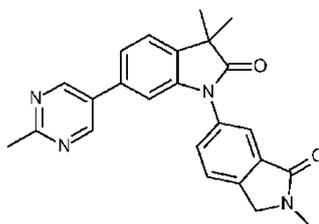
20 3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (100 mg, 395 μmol , eq: 1, documento WO2014/202493 A1), 3-bromo-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo [3,4-b]piridin-5-ona (117 mg, 513 μmol , eq: 1,30), yoduro de cobre (I) (7,52 mg, 39,5 μmol , eq: 0,10), carbonato de potasio (109 mg, 790 μmol , eq: 2,00) y trans-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (11,6 mg, 12,8 μl , 79 μmol , eq: 0,20) se combinaron con 1,4-dioxano desgasificado (1,2 ml) bajo atmósfera de argón.

25 La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, a continuación se filtró y se concentró al vacío.

30 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido amarillo (100 mg, 63 %). EM: $m/z = 400,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 37

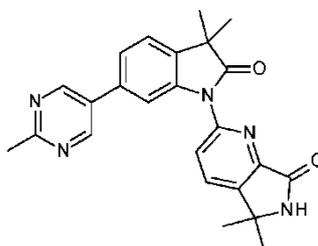
35 **3,3-Dimetil-1-(2-metil-3-oxoisindolin-5-il)-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona**



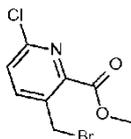
40 El ejemplo 37 se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 6-bromo-2-metilisoindolin-1-ona de forma análoga al ejemplo 36 para dar el compuesto del título (44 %) como un sólido blanquecino. EM (m/z) = 399,3 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 38

45 **2-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-5,5-dimetil-5H-pirrolo [3,4-b]piridin-7(6H)-ona**



a) 3-(Bromometil)-6-cloropicolinato de metilo



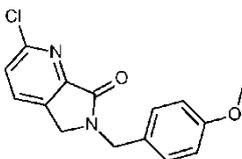
5

6-Cloro-3-metilpicolinato de metilo (100 mg, 539 μmol , eq: 1) y N-bromosuccinimida (95,9 mg, 539 μmol , eq: 1) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (1,1 ml) bajo atmósfera de argón. A continuación se añadió azobisisobutironitrilo (8,85 mg, 53,9 μmol , eq: 0,1). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 3 días, después de 2 adiciones más de N-bromosuccinimida y azobisisobutironitrilo. La mezcla de reacción se concentró al vacío.

10

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (92 mg, 64 %). EM: m/z = 266,0 [M+H]⁺.

15 b) 2-Cloro-6-(4-metoxibencil)-5H-pirroló[3,4-b]piridin-7(6H)-ona



20

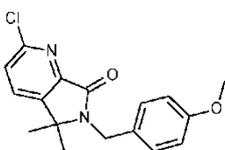
3-(Bromometil)-6-cloropicolinato de metilo (92 mg, 348 μmol , eq: 1) se disolvió en tetrahidrofurano (1,39 ml). Se añadieron (4-metoxifenil)metanamina (57,3 mg, 54,5 μl , 417 μmol , eq: 1,2) y N,N-diisopropiletilamina (89,9 mg, 121 μl , 696 μmol , eq: 2). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío.

25

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (69 mg, 69 %). EM: m/z = 289,2 [M+H]⁺.

30

c) 2-Cloro-6-(4-metoxibencil)-5,5-dimetil-5H-pirroló [3,4-b]piridin-7(6H)-ona



35

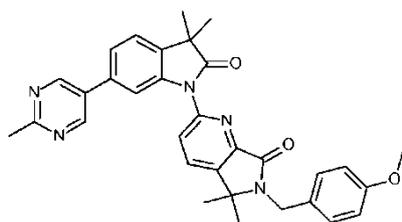
2-Cloro-6-(4-metoxibencil)-5H-pirroló [3,4-b]piridin-7(6H)-ona (70 mg, 242 μmol , eq: 1) se combinó con tetrahidrofurano (1,21 ml). Hidruro de sodio (29,1 mg, 727 μmol , eq: 3) se añadió lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación se añadió yoduro de metilo (172 mg, 75,8 μl , 1,21 mmol, eq: 5) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío.

40

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (48 mg, 62 %). EM: m/z = 317,2 [M+H]⁺.

45

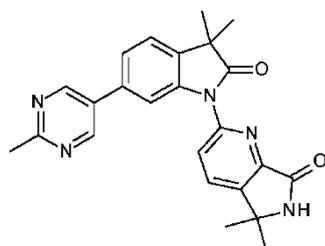
d) 2-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-6-(4-metoxibencil)-5,5-dimetil-5H-pirroló [3,4-b]piridin-7(6H)-ona



Una suspensión de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (0,035 g, 138 μmol , eq: 1, documento WO2014/202493 A1), 2-cloro-6-(4-metoxibencil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo [3,4-b]piridin-7(6H)-ona (48,1 mg, 152 μmol eq: 1,1) y carbonato de cesio (58,5 mg, 180 μmol , eq: 1,3) en dioxano (1,38 ml) se inyectó con argón durante 5 minutos. A continuación 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (16 mg, 27,6 μmol , eq: 0,2) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (25,3 mg, 27,6 μmol , eq: 0,2) se añadieron, el tubo se selló y la reacción se calentó hasta 120 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido amorfo marrón claro (64 mg, 86 %). EM: $m/z = 414,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

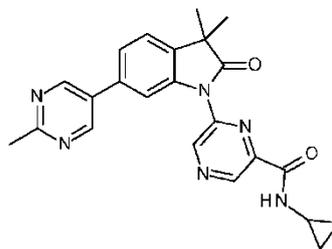
e) 2-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-5,5-dimetil-5H-pirrolo [3,4-b]piridin-7(6H)-ona



Una solución de 2-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-6-(4-metoxibencil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo [3,4-b]piridin-7(6H)-ona (0,057 g, 107 μmol , eq: 1) en ácido trifluoroacético (731 mg, 494 μl , 6,41 mmol, eq: 60) se calentó de 110 °C a 125 °C en un tubo sellado durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se basificó con solución acuosa 1 M de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con solución acuosa 1 M de carbonato de sodio. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido marrón (20 mg, 45 %). EM: $m/z = 414,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 39

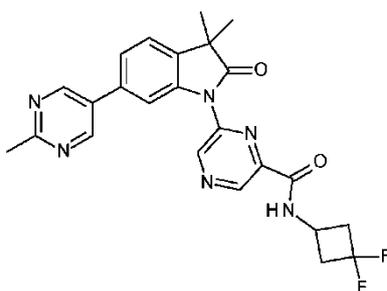
N-Ciclopropil-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida



El ejemplo 39 se preparó a partir de 1-(6-cloropirazina-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (ejemplo 2a) con ciclopropanamina de forma análoga al ejemplo 3 para dar el compuesto del título (53 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 515,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Ejemplo 40

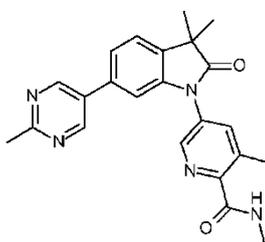
N-(3,3-Difluorociclobutil)-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida



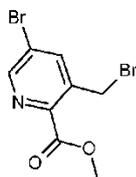
El ejemplo 40 se preparó a partir de 1-(6-cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (ejemplo 2a) con clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina de forma análoga al ejemplo 2b para dar el compuesto del título (41 %) como un sólido gris claro. EM (m/z) = 465,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 41

5-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,2-dimetilnicotinamida

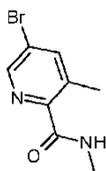


a) 5-Bromo-3-(bromometil)nicotinato de metilo



5-Bromo-3-metilpicolinato de metilo (600 mg, 2,61 mmol, eq: 1), N-bromosuccinimida (663 mg, 3,65 mmol, eq: 1,4) y peróxido de benzoilo (25,3 mg, 78,2 μmol, eq: 0,03) se combinaron con tetracloruro de carbono (7,5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 20 h. La reacción se enfrió a 23 °C, se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y tiosulfato de sodio. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (800 mg, 99 %). EM: m/z = 310,0 [M+H]⁺.

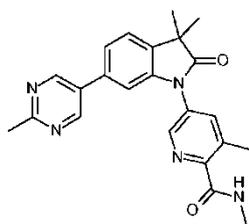
b) 5-Bromo-N,3-dimetilpicolinamida



5-Bromo-3-(bromometil)picolinato de metilo (800 mg, 2,59 mmol, eq: 1) y una solución de metilamina (12,9 ml, 25,9 mmol, eq: 10) se combinaron con etanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (59 mg, 10 %). EM: m/z = 229,0 [M+H]⁺.

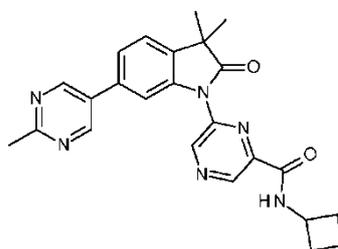
c) 5-[3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxo-indolin-1-il]-N,3-dimetil-piridin-2-carboxamida



5 El ejemplo 41c se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 5-bromo-N,3-dimetilpicolinamida de forma análoga al ejemplo 36 para dar el compuesto del título (64 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 402,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 42

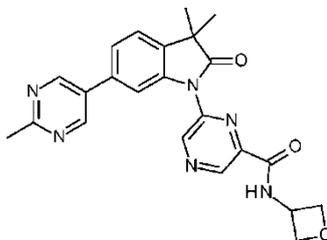
10 **N-Ciclobutil-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida**



15 El ejemplo 42 se preparó a partir de 1-(6-cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (ejemplo 2a) con ciclobutilamina de forma análoga al ejemplo 2b para dar el compuesto del título (51 %) como un sólido amarillo claro. EM (m/z) = 429,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 43

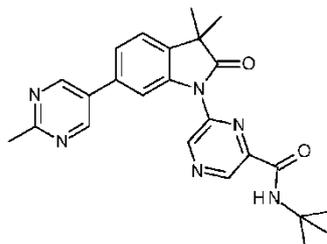
20 **6-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(oxetan-3-il)pirazina-2-carboxamida**



25 El ejemplo 43 se preparó a partir de 1-(6-cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (ejemplo 2a) con 3-oxetanamina de forma análoga al ejemplo 2b para dar el compuesto del título (46 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 431,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 44

30 **N-(terc-Butil)-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida**

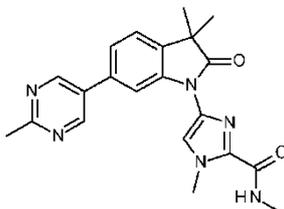
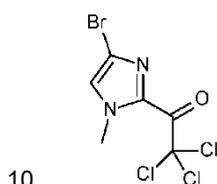


35 El ejemplo 44 se preparó a partir de 1-(6-cloropirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (ejemplo 2a) con terc-butilamina de forma análoga al ejemplo 2b para dar el compuesto del título (55 %) como un sólido amarillo. EM (m/z) = 431,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 45

4-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-carboxamida

5

a) 1-(4-Bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2,2,2-tricloroetana

10

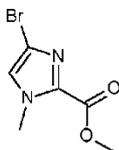
A una solución de 2,2,2-tricloro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etana (0,98 g, 4,31 mmol, eq: 1) en tetrahidrofurano seco (17,2 ml) se añadió N-bromosuccinimida (1,53 g, 8,62 mmol, eq: 2) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y la mezcla se concentró al vacío.

15

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (331 mg, 25 %).

b) 4-Bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo

20

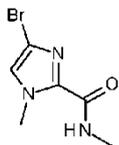


25

Una suspensión de 1-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2,2,2-tricloroetana (0,266 g, 868 μmol , eq: 1) en metanol (1,11 g, 1,41 ml, 34,7 mmol, eq: 40) se calentó a reflujo durante 3 horas y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción, se añadió metóxido de sodio (15,6 mg, 16,1 μl , 86,8 μmol , eq: 0,1) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío.

30

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido marrón claro (155 mg, 81 %). EM (m/z) = 219,1, 221,1 [(M+H)⁺].

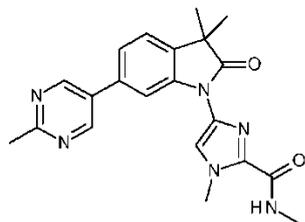
c) 4-Bromo-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-carboxamida

35

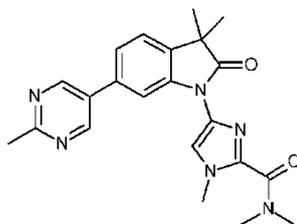
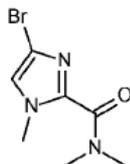
A una suspensión de clorhidrato de metilamina (78,6 mg, 1,16 mmol, eq: 3) en dioxano (3,88 ml) se añadió gota a gota trimetilaluminio 2 M en tolueno (582 μl , 1,16 mmol, eq: 3) (leve desprendimiento de gas) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (0,085 g, 388 μmol , eq: 1) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con 120 μl de agua (fuerte desprendimiento de gas) y se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió sulfato de sodio y la agitación continuó durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con diclorometano y diclorometano/metanol 9:1. La solución obtenida se concentró al vacío.

40

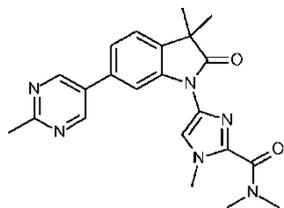
El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (51 mg, 60 %). EM (m/z) = 218,1, 220,1 [(M+H)⁺].

d) 4-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-carboxamida

5 El ejemplo 45d se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 4-bromo-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-carboxamida de forma análoga al ejemplo 23b para dar el compuesto del título (73 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 391,3 [(M+H)⁺].

10 **Ejemplo 46****4-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N,1-trimetil-1H-imidazol-2-carboxamida**15 a) 4-Bromo-N,N,1-trimetil-1H-imidazol-2-carboxamida

20 El ejemplo 46a se preparó a partir de 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (ejemplo 45b) con clorhidrato de dimetilamina de forma análoga al ejemplo 45c para dar el compuesto del título (22 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 232,0, 234,0 [(M+H)⁺].

25 b) 4-(3,3-Dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N,1-trimetil-1H-imidazol-2-carboxamida

30 El ejemplo 46b se preparó a partir de 3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona (del documento WO2014/202493 A1) con 4-bromo-N,N,1-trimetil-1H-imidazol-2-carboxamida de forma análoga al ejemplo 23b para dar el compuesto del título (84 %) como un sólido blanco. EM (m/z) = 405,3 [(M+H)⁺].

Ahora se ha descubierto que los compuestos de fórmula I se pueden usar para el tratamiento de enfermedades del SNC.

35 Ensayos biológicos y datos

Los compuestos descritos de fórmula I reducen la hipercinesia inducida por L-687.414. Esto se evaluó usando de un sistema informatizado de monitorización de la actividad animal Digiscan 16 (Omnitech Electronics, Columbus, Ohio)

para cuantificar la actividad locomotora. Se mantuvo a los animales con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h y se realizaron experimentos durante el período de luz. Cada cámara de monitorización de actividad consistía en una caja de Plexiglas (41x41x28 cm; AxLxH) con lecho de serrín en el fondo rodeada de haces sensores infrarrojos invisibles horizontales y verticales. Las cajas de prueba estaban divididas por una cruz de plexiglás que proporcionaba a cada ratón 20x20 cm de espacio de movimiento. Las jaulas se conectaron a un analizador Digiscan conectado a un ordenador que constantemente recopilaba la información del estado los haces. Se tomaron registros de las interrupciones de los haces de las fotocélulas para animales individuales cada 5 minutos durante la duración de la sesión experimental y la suma de los primeros 6 períodos se usó como parámetro final. Se usaron al menos 8 ratones en cada grupo de tratamiento. Los compuestos se administraron ip 15 min antes de una inyección sc de 50 mg/kg de L-687.414. A continuación, se transfirió a los ratones de la jaula de alojamiento a las cámaras de registro para una fase de aclimatación de 15 min en la que se permitió la exploración libre del nuevo entorno. A continuación se registró la actividad horizontal durante un período de tiempo de 30 min. El % de inhibición de la hipercinesia inducida por L-687.414 se calculó de acuerdo con la ecuación:

$$\left(\frac{\text{actividad horizontal con veh} + \text{L-687.414} - \text{actividad horizontal con fármaco} + \text{L-687.414}}{\text{actividad horizontal con veh} + \text{L-687.414}} \right) \times 100$$

Los valores de DI_{50} , que se definen como la dosis de cada compuesto que produce un 50 % de inhibición de la hipercinesia inducida por L-687.414, se calcularon mediante análisis por regresión lineal de los datos de respuesta en función de la dosis usando un programa de ajuste informático basado en Excel.

Como se presupuso que la distribución de los datos no sería normal, los grupos tratados con compuestos de prueba se compararon estadísticamente con el grupo de control (tratado con vehículo) usando pruebas U de Mann Whitney unilaterales. En estadística, la prueba U de Mann-Whitney (también llamada prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon (MWW) o de suma de rangos de Wilcoxon) es una prueba de hipótesis estadística no paramétrica para evaluar si una de dos muestras de observaciones independientes tiende a tener mayores valores que el otro. Es una de las pruebas no paramétricas de significancia más conocidas. Un valor p da la probabilidad de que dos grupos sean significativamente diferentes entre sí y generalmente se acepta el valor de $< 0,05$ como criterio, esto implica que existe $> 95\%$ de probabilidad de que dos grupos sean realmente diferentes entre sí. Los valores de p dados en la tabla 1 son unilaterales, ya que solo se esperaban y se evaluaron disminuciones en la locomoción (Mann, H. B., Whitney, D. R. (1947), "On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other", Annals of Mathematical Statistics, 18 (1), 50-60).

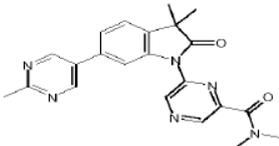
Determinación de la actividad de transporte de adenosina

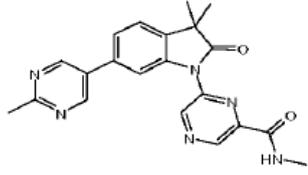
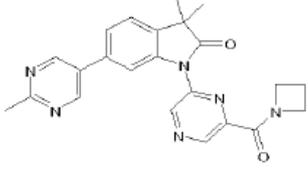
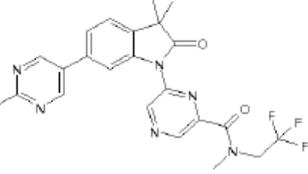
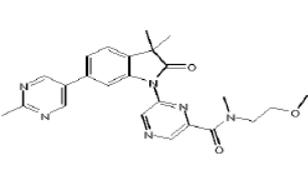
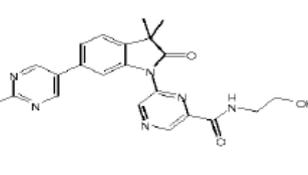
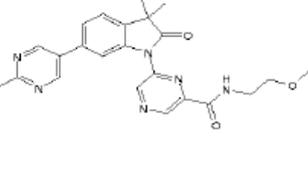
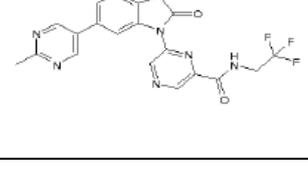
Para medir la actividad de transporte de adenosina de ENT-1 en células de mamífero, se sembraron células que expresaban de forma estable el transportador ENT-1 de ratón el día 1 en placas de cultivo de 96 pocillos a la densidad de 60.000 células/pocillo, en medio completo DMEM/F12 suplementado con glutamax, FBS al 10 % y 10 $\mu\text{g/ml}$ de puomicina. El día 2, el medio se aspiró y las células se lavaron dos veces con tampón de absorción (Hepes-Tris 10 mM, pH 7,4 que contenía NaCl 150 mM, CaCl_2 1 mM, KCl 2,5 mM, MgSO_4 2,5 mM, D-glucosa 10 mM) (UB). Para los experimentos de inhibición, a continuación las células se incubaron a temperatura ambiente con diversas concentraciones de compuestos con DMSO al 1 % final. La captación no específica se definió en presencia de S-(4-nitrobencil)-6-tioinosina 10 μM (NBTI, N.º de cat. de Sigma N2255).

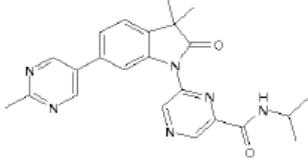
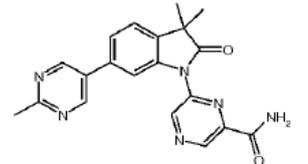
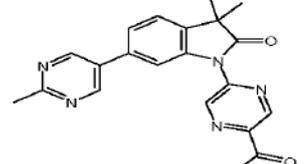
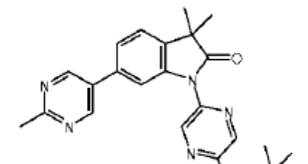
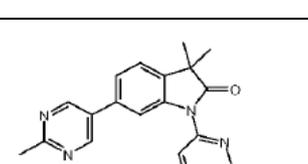
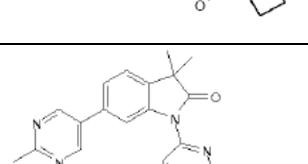
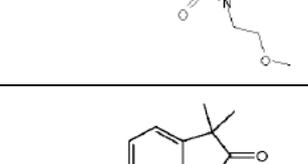
A continuación se añadió inmediatamente a los pocillos una solución que contenía [2,8- ^3H]-adenosina 6 nM (40 Ci/mmol, American Radiolabeled Chemicals Inc, N.º de cat. ART 0287A). A continuación se incubaron las placas durante 20 min con agitación suave y la reacción se detuvo aspirando la mezcla y lavando (tres veces) con UB enfriado con hielo. Las células se lisaron añadiendo líquido de centelleo, se agitaron 3 horas y la radiactividad de las células se estimó usando un contador de centelleo de microplacas (TopCount NXT, Packard).

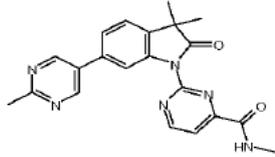
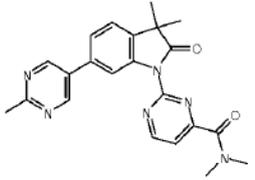
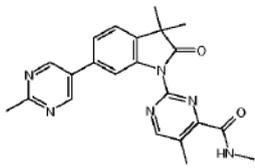
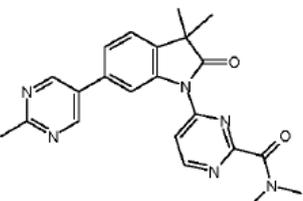
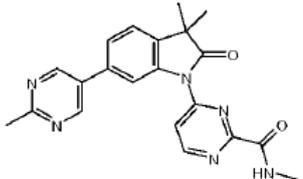
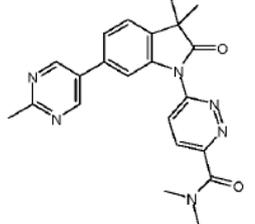
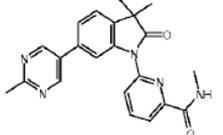
Tabla 1

Efectos de los compuestos de fórmula I sobre la inhibición de ENT1

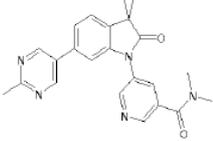
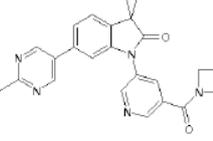
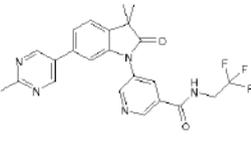
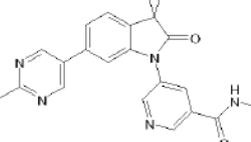
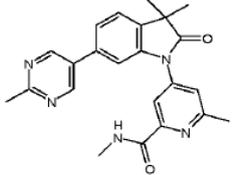
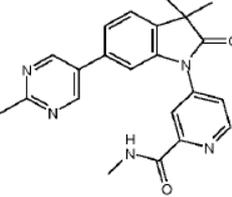
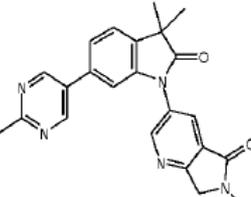
Ej.	Estructura	Compuesto de fórmula	ENT1, captación de adenosina, IC_{50} (μM)
1		IA	0,0195

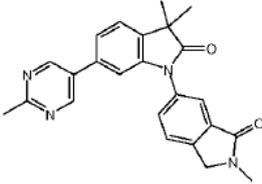
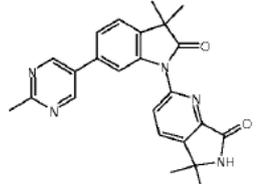
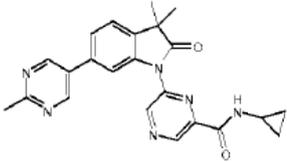
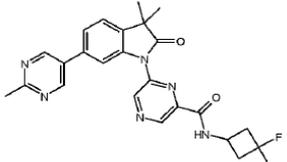
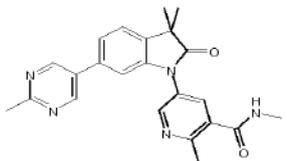
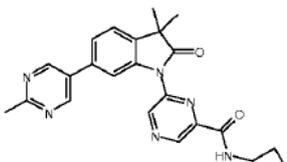
2		IA	0,0280
3		IA	0,0314
4		IA	0,5127
5		IA	0,3823
6		IA	0,0300
7		IA	0,0884
8		IA	0,4511

9		IA	0,1957
10		IA	0,1969
11		IA	0,1230
12		IA	0,9268
13		IA	0,7665
14		IA	0,1860
15		IA	0,3909

16		IB	0,2410
17		IB	0,5366
18		IB	0,0784
19		IC	0,7251
20		IC	0,1203
21		ID	0,9641
22		IE	0,0085

23		IE	0,3735
24		IE	0,0458
25		IE	0,0499
26		IE	0,2526
27		IE	0,0148
28		IE	0,3507
29		IE	0,5846

30		IF	0,6083
31		IF	0,2020
32		IF	0,4773
33		IF	0,5588
34		IG	1,1400
35		IG	0,5337
36		li-a	0,6373

37		li-b	0,6681
38		li-c	0,2390
39		IA	0,0764
40		IA	0,3234
41		IF	0,4132
42		IA	0,1286

43		IA	0,3194
44		IA	0,2426
45		IH	0,0210
46		IH	0,0469

Tabla 2

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

5

Ej.	Hipercinesia inducida por L-687.414		
	Dosis ip [mg/kg]	Inhibición, ip [%]	Valor de p
2	30 ip	97,5	0,00008
7	30 ip	88,1	0,00008
11	30 ip	98,4	0,00008
16	30 ip	94,6	0,00008
22	30 ip	95,6	0,00008
24	30 ip	99,1	0,00008
29	30 ip	93	0,00008

Como se mencionó anteriormente, algunos compuestos se sometieron a prueba en SmartCube®, un sistema analítico desarrollado por PsychoGenics Inc.

10 SmartCube® se usó para comparar el perfil conductual de un compuesto de prueba con una base de datos de perfiles conductuales obtenidos de un gran conjunto de fármacos de referencia clínicamente aprobados, agrupados

por indicaciones. De esta manera, los efectos neurofarmacológicos de un compuesto de prueba se pueden predecir por similitud con las principales clases de compuestos, tales como antipsicóticos, ansiolíticos y antidepresivos. Este enfoque es ideal para examinar colecciones de fármacos existentes o candidatos a fármacos con neurofarmacología previamente desconocida, lo que podría acelerar el desarrollo de tratamientos nuevos e inesperados para trastornos psiquiátricos.

Algunos compuestos de la presente invención se inyectaron ip a diferentes dosis 15 minutos antes de la prueba. Se usaron al menos 8 ratones en cada grupo de tratamiento. Los vídeos digitales de los sujetos se procesaron con algoritmos informáticos de visión para extraer más de 2000 medidas dependientes, incluyendo frecuencia y duración, de muchos estados conductuales diferentes. Los resultados de las clasificaciones se presentan como gráficos de barras para cada compuesto y dosis (mg/kg), el eje Y indica la probabilidad relativa de que el compuesto de prueba muestre eficacia en la indicación específica para el SNC.

Los compuestos de la presente invención muestran perfiles similares a los de los antipsicóticos atípicos. Se realizó un análisis independiente sobre los datos no clasificados para determinar la similitud de los compuestos ejemplares con las dosis activas de antipsicóticos atípicos conocidos. Para este análisis usamos la tasa de discriminación como medida de la separabilidad entre los dos fármacos, es decir, la "diferenciabilidad" entre un fármaco y otro. Una tasa igual al 50 % (o 0,5) corresponde a una diferenciabilidad cero. Los datos empíricos han demostrado que la tasa límite para una separación confiable es superior al 70 %, es decir, dos fármacos que muestran una tasa de discriminación del 70 % o inferior se consideran similares, mientras que una tasa de discriminación superior al 70 % indica que dos fármacos son diferentes. La siguiente tabla muestra el análisis de similitud de compuestos seleccionados de la presente invención con distintos antipsicóticos atípicos. En la mayoría de los casos, los compuestos ejemplares muestran similitud con risperidona, clozapina y olanzapina con una tasa de discriminación de $\leq 0,70$.

Tabla 3:

Análisis de similitud de compuestos de fórmula I que muestran efectos en SmartCube®

Ejemplo	Clozapina (1,0 mg/kg)	Olanzapina (0,25 mg/kg)	Risperidona (0,06 mg/kg)
2 (3 mg/kg)	0,54	0,51	0,63
7 (3 mg/kg)	0,57	0,61	0,59
11 (3 mg/kg)	0,57	0,57	0,64
16 (3 mg/kg)	0,56	0,54	0,52
24 (3 mg/kg)	0,61	0,69	0,65
29 (5 mg/kg)	0,60	0,67	0,63

Por lo tanto, se puede asumir que los presentes compuestos tienen eficacias similares a las de los antipsicóticos atípicos conocidos.

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

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico, o sus sales, y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Vehículos adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, habitualmente no se requieren vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Se pueden usar coadyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, para soluciones inyectables acuosas de sales solubles en agua de los compuestos de fórmula (I), pero, como norma, no son necesarios. Vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

5 Como se menciona anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte también son un objetivo de la presente invención, como lo es un procedimiento para la producción de dichos medicamentos, que comprende proporcionar uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma farmacéutica galénica conjuntamente con uno o más vehículos terapéuticamente inertes. Los compuestos activos también se pueden usar en forma de sus profármacos.

15 Como se menciona además anteriormente, el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos útiles en la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades enumeradas anteriormente también es un objetivo de la presente invención.

20 La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, la dosificación eficaz para su administración oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, siendo preferente una dosificación de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosificación diaria para una persona adulta que pese 70 kg se encuentra, en consecuencia, entre 0,7-1400 mg al día, preferentemente entre 7 y 700 mg al día.

Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:

25 Se fabrican comprimidos de la siguiente composición de la manera habitual:

ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

- 30
1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
 2. Secar los gránulos a 50 °C.
 - 35 3. Hacer pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
 4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

40

ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5

ES 2 808 920 T3

Total	200	200	300	600
-------	-----	-----	-----	-----

Procedimiento de fabricación

- 5
 1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
 2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
 3. Introducir en una cápsula adecuada.
- 10 En primer lugar, se mezclan un compuesto de fórmula I, lactosa y almidón de maíz en una mezcladora y, a continuación, en una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora; se añade el talco a la misma y se mezcla minuciosamente. La mezcla se introduce con una máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura.
- 15 Se fabrican soluciones inyectables de la siguiente composición:

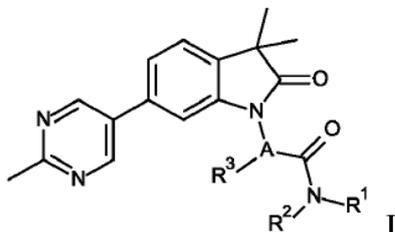
ingrediente	mg/solución inyectable
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
soluciones de agua para inyectables	hasta 1,0 ml

Procedimiento de fabricación

- 20 Se disuelve un compuesto de fórmula I en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se introduce en viales usando una sobredosificación apropiada y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

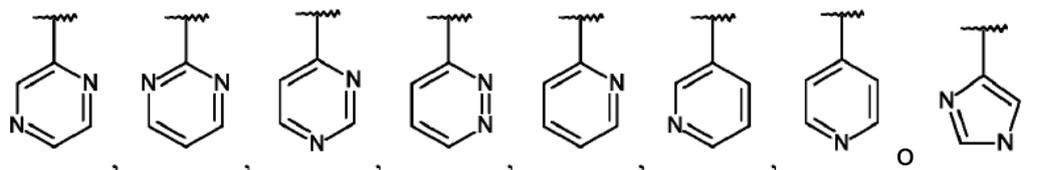
1. Un compuesto de fórmula



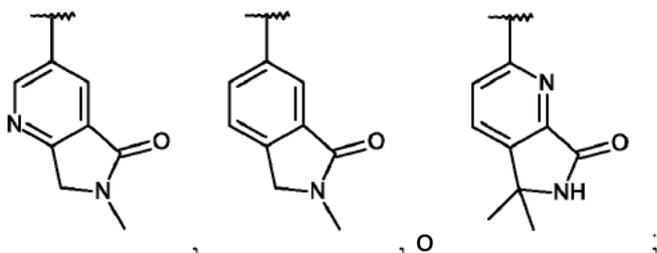
5

en la que

10 A es fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que contiene uno o dos átomos de N, que se selecciona de

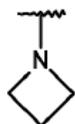


15 o el grupo amida $-C(O)-NR^1R^2$ puede formar, conjuntamente con dos átomos de carbono adyacentes del grupo A, un anillo fusionado adicional, que se selecciona de



20 R^1/R^2 son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₇ sustituido con hidroxilo, $-(CH_2)_2-ALCOXI$ C₁-C₇, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituidos con halógeno;

o R^1 y R^2 pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo

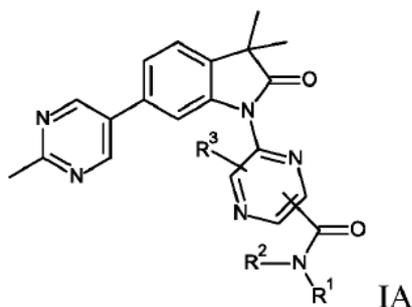


25

R^3 es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

30 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

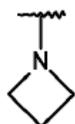
2. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 1,



en la que

5 R¹/R² son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₇ sustituido con hidroxilo, -(CH₂)₂-ALCOXI C₁-C₇, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituidos con halógeno;

10 o R¹ y R² pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

15 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

3. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 2, siendo el compuesto

20 6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirazina-2-carboxamida

25 1-(6-(azetidina-1-carbonil)pirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilpirazina-2-carboxamida

30 6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-hidroxietil)pirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metoxietil)pirazina-2-carboxamida

35 6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-isopropilpirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida

40 5-[3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindol-1-il]-dimetilpirazina-2-carboxamida

N-(terc-butil)-5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirazina-2-carboxamida

45 1-(5-(azetidina-1-carbonil)pirazin-2-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona

5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilpirazina-2-carboxamida

5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida

50 N-ciclopropil-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida

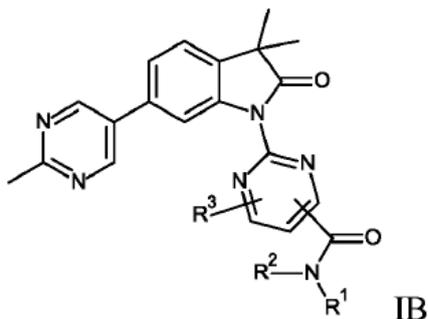
N-(3,3-difluorociclobutil)-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida

N-ciclobutil-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(oxetan-3-il)pirazina-2-carboxamida o

N-(terc-butil)-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)pirazina-2-carboxamida.

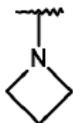
4. Un compuesto de fórmula IB de acuerdo con la reivindicación 1,



en la que

R¹/R² son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₇ sustituido con hidroxilo, -(CH₂)₂-ALCOXI C₁-C₇, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituidos con halógeno;

o R¹ y R² pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

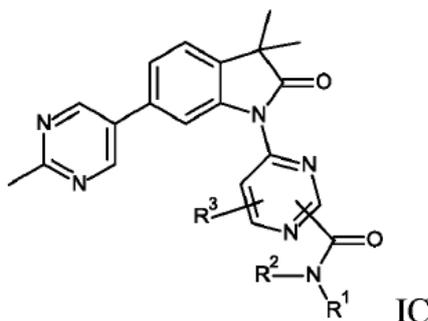
5. Un compuesto de fórmula IB de acuerdo con la reivindicación 4, siendo el compuesto

2-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirimidina-4-carboxamida

2-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpirimidina-4-carboxamida o

2-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,5-dimetilpirimidina-4-carboxamida.

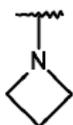
6. Un compuesto de fórmula IC de acuerdo con la reivindicación 1,



en la que

5 R^1/R^2 son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₇ sustituido con hidroxilo, $-(CH_2)_2$ -ALCOXI C₁-C₇, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituidos con halógeno;

o R^1 y R^2 pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



10

R^3 es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

15 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

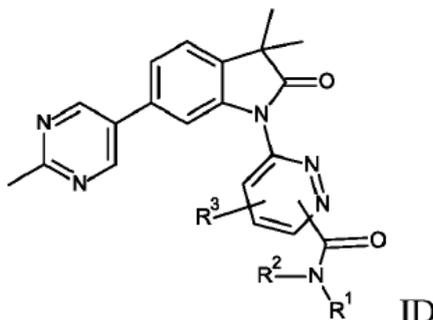
7. Un compuesto de fórmula IC de acuerdo con la reivindicación 6, siendo el compuesto

20 4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpirimidina-2-carboxamida o

20

4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpirimidina-2-carboxamida.

8. Un compuesto de fórmula ID de acuerdo con la reivindicación 1,

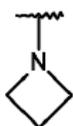


25

en la que

30 R^1/R^2 son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₇ sustituido con hidroxilo, $-(CH_2)_2$ -ALCOXI C₁-C₇, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituidos con halógeno;

o R^1 y R^2 pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



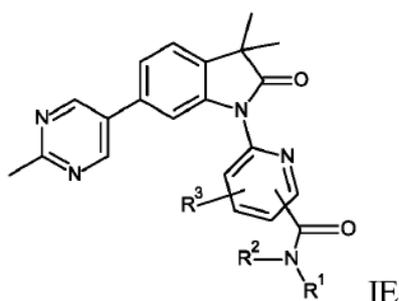
35

R^3 es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

40 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

9. Un compuesto de fórmula ID de acuerdo con la reivindicación 8, siendo el compuesto 6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpiridazina-3-carboxamida.

45 10. Un compuesto de fórmula IE de acuerdo con la reivindicación 1

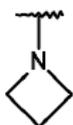


en la que

5 R¹/R² son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₇ sustituido con hidroxilo, -(CH₂)₂-ALCOXI C₁-C₇, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituidos con halógeno;

o R¹ y R² pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo

10



R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

15 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

11. Un compuesto de fórmula IE de acuerdo con la reivindicación 10, siendo el compuesto

20 6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpicolinamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilpicolinamida

N-ciclopropil-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)picolinamida

25

N-(ciclopropilmetil)-6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)picolinamida

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)picolinamida

30 6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,3-dimetilpicolinamida

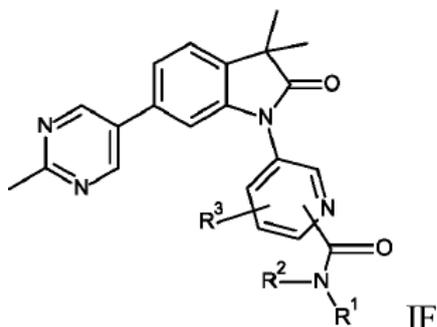
6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N,3-trimetilpicolinamida

o

35

6-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilnicotinamida.

12. Un compuesto de fórmula IF de acuerdo con la reivindicación 1

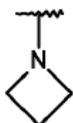


en la que

- 5 R^1/R^2 son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₇ sustituido con hidroxilo, $-(CH_2)_2-ALCOXI$ C₁-C₇, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituidos con halógeno;

o R^1 y R^2 pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo

10



R^3 es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

- 15 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

13. Un compuesto de fórmula IF de acuerdo con la reivindicación 12, siendo el compuesto

20 5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N-dimetilnicotinamida

1-(5-(azetidina-1-carbonil)piridin-3-il)-3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)indolin-2-ona

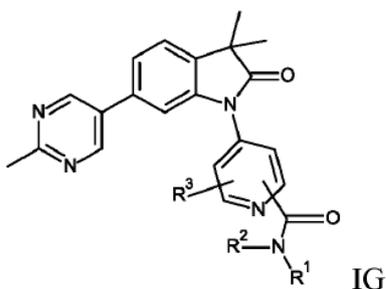
5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida

25

5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilnicotinamida o

5-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,2-dimetilnicotinamida.

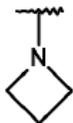
- 30 14. Un compuesto de fórmula IG de acuerdo con la reivindicación 1



en la que

- 35 R^1/R^2 son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₇ sustituido con hidroxilo, $-(CH_2)_2-ALCOXI$ C₁-C₇, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituidos con halógeno;

- 40 o R^1 y R^2 pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

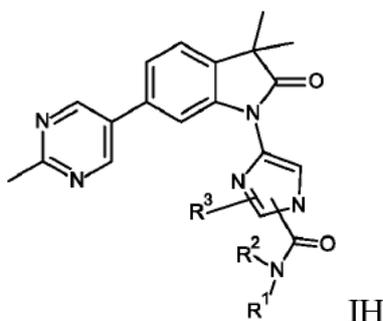
5 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

15. Un compuesto de fórmula IG de acuerdo con la reivindicación 1, siendo el compuesto

10 4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,6-dimetilpicolinamida o

4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N-metilpicolinamida

15 16. Un compuesto de fórmula IH de acuerdo con la reivindicación 1

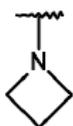


IH

en la que

20 R¹/R² son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₇ sustituido con hidroxilo, -(CH₂)₂-ALCOXI C₁-C₇, oxetanilo, cicloalquilo, CH₂-cicloalquilo, estando los anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituidos con halógeno;

25 o R¹ y R² pueden formar, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, el grupo



R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

30 así como a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

17. Un compuesto de fórmula IH de acuerdo con la reivindicación 16, siendo el compuesto

35 4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-carboxamida o

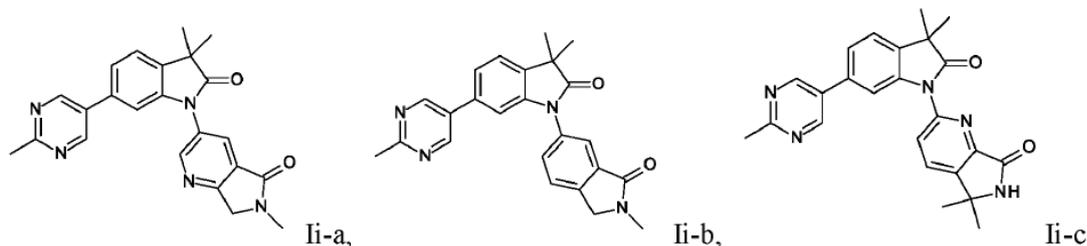
4-(3,3-dimetil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-2-oxoindolin-1-il)-N,N,1-trimetil-1H-imidazol-2-carboxamida.

40 18. Un compuesto de fórmulas li de acuerdo con la reivindicación 1,

en la que A es fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, que contiene uno o dos átomos de N,

45 y el grupo amida -C(O)-NR¹R² forma, conjuntamente con dos átomos de carbono adyacentes del grupo A, un anillo fusionado adicional.

19. Un compuesto de fórmula Ii de acuerdo con la reivindicación 1, siendo el compuesto



5 20. Una combinación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 conjuntamente con un antipsicótico, antidepresivo, ansiolítico o estabilizador del estado de ánimo conocido comercializado.

10 21. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el fármaco antipsicótico comercializado es olanzapina, clozapina, risperidona, aripiprazol o ziprasidona.

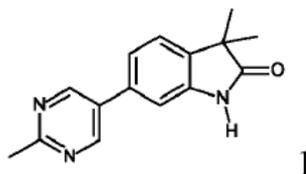
22. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el fármaco antidepresivo comercializado es citalopram, escitalopram, paroxetina, fluoxetina, sertralina, duloxetina, milnacipran, venlafaxina o mirtazapina.

15 23. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el fármaco ansiolítico comercializado es alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, estazolam, eszopiclona, zaleplon, zolpidem, pregabalina o gabapentina.

20 24. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el estabilizador del estado de ánimo comercializado es carbamazepina, lamotrigina, litio y ácido valproico.

25. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende

25 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



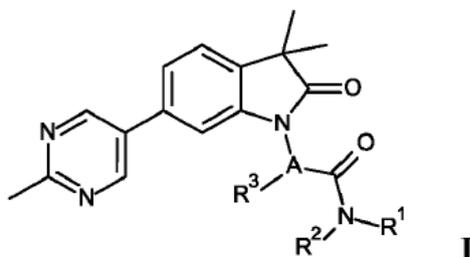
1

con un compuesto de fórmula

30



para dar un compuesto de fórmula



I

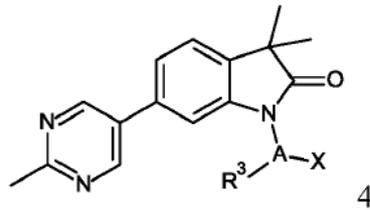
35

en la que Y es Cl, Br o I y los otros grupos tienen el significado como se describe anteriormente y,

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; o

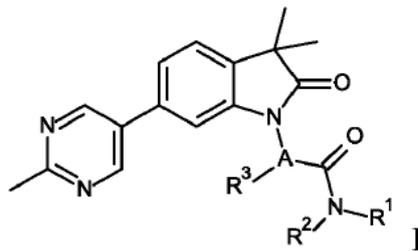
40

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



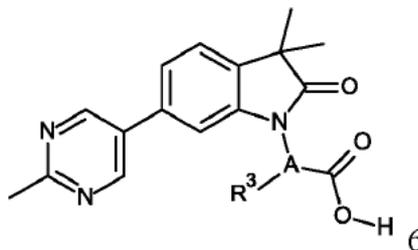
con HNR^1R^2

- 5 por aminocarbonilación en presencia de un catalizador de ferroceno-paladio, con una fuente de monóxido de carbono, preferentemente molibdeno-hexacarbonilo o con gas CO (50 bar) para dar un compuesto de fórmula



- 10 en la que X es Cl o Br y los otros grupos tienen el significado como se describe anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; o

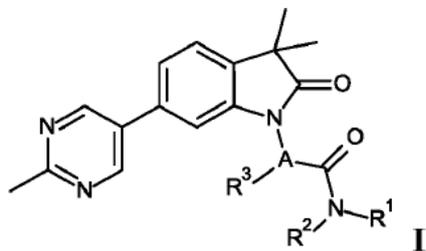
c) amidación de un compuesto de fórmula



15

con HNR^1R^2

- 20 usando un agente activador, siendo preferente HATU o TBTU, para dar los compuestos de fórmula I



en la que los grupos tienen el significado como se describe anteriormente y,

- 25 si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

- 30 27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 y un vehículo terapéuticamente activo para el tratamiento de enfermedades del SNC relacionadas con síntomas positivos (psicosis) y negativos de la esquizofrenia, abuso de sustancias, alcoholismo y

- 5 toxicomanía, trastornos obsesivo-compulsivos, deterioro cognitivo, trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo, depresión mayor, depresión resistente al tratamiento, trastornos de ansiedad, enfermedad de Alzheimer, autismo, enfermedad de Parkinson, dolor crónico, trastorno límite de la personalidad, enfermedad neurodegenerativa, trastornos del sueño, síndrome de fatiga crónica, rigidez, enfermedad inflamatoria, asma,
- 10 28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 para su uso en el tratamiento de enfermedades del SNC relacionadas con síntomas positivos (psicosis) y negativos de la esquizofrenia, abuso de sustancias, alcoholismo y toxicomanía, trastornos obsesivo-compulsivos, deterioro cognitivo, trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo, depresión mayor, depresión resistente al tratamiento, trastornos de ansiedad, enfermedad de Alzheimer, autismo, enfermedad de Parkinson, dolor crónico, trastorno límite de la personalidad,
- 15 enfermedad neurodegenerativa, trastornos del sueño, síndrome de fatiga crónica, rigidez, enfermedad inflamatoria, asma, enfermedad de Huntington, TDAH, esclerosis lateral amiotrófica, efectos en la artritis, enfermedad autoinmune, infecciones víricas y fúngicas, cardiovasculopatías, enfermedades oftalmológicas e inflamatorias de la retina y problemas de equilibrio, epilepsia y trastornos del desarrollo neurológico con epilepsia comórbida.