



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 201**

51 Int. Cl.:
C07D 209/34 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05715810 .7**
96 Fecha de presentación : **05.03.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1727798**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.12.2006**

54 Título: **Nuevas 5-acil-indolinonas que contienen arilo, obtención de las mismas y su utilización como medicamentos.**

30 Prioridad: **12.03.2004 DE 10 2004 012 069**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Heckel, Armin;**
Roth, Gerald, Jürgen;
Kley, Jörg;
Hoerer, Stefan y
Uphues, Ingo

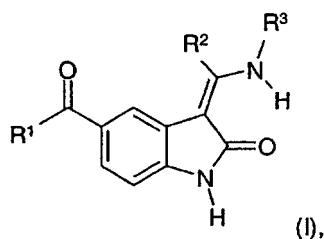
74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN

Nuevas 5-acilindolinonas que contienen arilo, obtención de las mismas y su utilización como medicamentos.

Son objeto de la presente invención nuevas 5-acilindolinonas que contienen arilo de la fórmula general



sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que poseen propiedades farmacológicamente valiosas, por ejemplo un efecto inhibidor de las proteína-quinasas, en especial un efecto inhibidor de la actividad de la glucógeno-sintasa-quinasa (GSK-3), su obtención, su utilización para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados patológicos que están asociados con una actividad alterada de la GSK-3, en especial la diabetes mellitus de tipo I y de tipo II, los trastornos asociados con la diabetes, por ejemplo las enfermedades neurológicas degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, el ataque de apoplejía, las lesiones neurotraumáticas, los trastornos bipolares, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente compatibles del mismo así como los procedimientos para su obtención. Como estado de la técnica más reciente véase p. ej. WO 02/50079.

En la anterior fórmula I, los símbolos significan:

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, o

un grupo arilo eventualmente sustituido por un átomo de flúor, cloro o bromo,

entendiéndose por grupo arilo un grupo fenilo o naftilo,

R² es un grupo alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇,

un grupo heteroarilo de 5 ó 6 eslabones provisto de uno a tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por N, S y O, eventualmente sustituido por uno o dos átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o uno o dos restos nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, tanto los heteroátomos como los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos pueden estar unidos entre sí mediante un grupo metilenodioxi, etilenodioxi o difluormetilenodioxi,

un grupo fenilo, con el que está fusionado otro anillo fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones, que tiene de uno a tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por N, S y O, dichos heteroátomos pueden ser iguales o diferentes y dicho biciclo puede estar sustituido por uno o dos átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o uno o dos restos nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃ y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, o

un grupo fenilo, que puede estar sustituido por de uno a tres átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por de uno a tres restos alquilo C₁₋₃, nitro, ciano, amino, di(alquilo C₁₋₃)-amino, di(alquilo C₁₋₃)-carbonilamino, fenilcarbonilamino, (alquilo C₁₋₃)-sulfonilamino, arilsulfonilamino, trifluormetilo, (alquilo C₁₋₃)-sulfonilo, carboxi, alcoxi C₁₋₃, (di(alquilo C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo, (alquilo C₁₋₃)-aminocarbonilo, hidroxycarbonil-(alquilo C₁₋₃)-aminocarbonilo, (alcoxi C₁₋₃)-carbonil-(alquilo C₁₋₃)-aminocarbonilo, di(alquilo C₁₋₃)-amino-(alquilo C₁₋₃)-aminocarbonilo, di(alquilo C₁₋₃)-amino-carbonil-alcoxi C₁₋₃, (alquilo C₁₋₃)-amino-carbonil-alcoxi C₁₋₃, carboxi-alcoxi C₁₋₃, (alquilo C₁₋₃)-carbonil-alcoxi C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-carbonil-alquilo C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilamino-alquilo C₁₋₃, amino-alquilo C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, (alquilo C₁₋₃)-carbonilamino-alquilo C₁₋₃, ftalimido, pirrolilo o mono- o di(alquilo C₁₋₃)-pirrolilo, los sustituyentes son iguales o diferentes y

R³ es un grupo fenilo, naftilo o heteroarilo recién definido, que puede estar mono-, di- o tri-sustituido

por un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

por un resto ciano, hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo o di(alquilo C₁₋₃)-amino-alcoxi C₁₋₃,

ES 2 317 201 T3

por un grupo alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido por un resto hidroxicarbonilo, (alcoxi C_{1-3})-carbonilo o heteroarilo,

5 por un grupo alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido por un resto cicloalquilenimino de 3 a 7 eslabones, sobre dicho resto cicloalquilenimino puede estar fusionado un anillo bencénico a través de dos átomos de carbono contiguos,

por un grupo amino-alquilo C_{1-3} , que sobre el átomo de nitrógeno puede estar sustituido por uno o dos restos alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, los sustituyentes son iguales o diferentes,

10 por un grupo (alquil C_{1-3})-carbonil-amino, que puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por un resto alquilo C_{1-3} o un resto alquilo C_{2-3} sustituido en un extremo por un resto di(alquil C_{1-3})-amino y en la parte alquilo por un resto di(alquil C_{1-3})-amino, piperazinilo o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo,

15 por un grupo (alquil C_{2-3})-aminocarbonilo sustituido en la parte alquilo en un extremo por un resto di(alquil C_{1-3})-amino, que además puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por un resto alquilo C_{1-3} ,

o por un grupo heteroarilo,

20 los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

los grupos alquilo recién mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

25 A menos que se mencione otra cosa, se entiende por un grupo heteroarilo de 5 eslabones a un grupo furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo o tiadiazolilo, por un grupo heteroarilo de 6 eslabones a un grupo piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo.

30 A menos que se indique otra cosa, se entiende por un grupo arilo a un grupo fenilo o naftilo; es preferido el grupo fenilo.

Son preferidos aquellos compuestos de la fórmula general I, en los que

35 R^2 y R^3 tienen los significados definidos anteriormente y

R^1 significa un resto metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-pentilo, trifluormetilo o fenilo,

40 sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula general I, en los que

45 R^1 es un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-pentilo o fenilo,

R^2 es un grupo alquilo C_{1-7} ,

un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos pueden estar unidos entre sí mediante un grupo metilenodioxo, etilenodioxo o difluormetilenodioxo, o

50 un grupo fenilo, que puede estar sustituido por uno o dos átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por uno o dos restos alquilo C_{1-3} , nitro, ciano, amino, (alquil C_{1-3})-carbonil-amino, fenilcarbonil-amino, (alquil C_{1-3})-sulfonil-amino, trifluormetilo, carboxi, alcoxi C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} , (alcoxi C_{1-3})-carbonilo, (alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, hidroxicarbonil-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, (alcoxi C_{1-3})-carbonil-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, di
55 (alquilo C_{1-3})-amino-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, carboxi-alquilo C_{1-3} , (alcoxi C_{1-3})-carbonil-alquilo C_{1-3} , amino- C_{1-3} -alquilo o (alquil C_{1-3})-carbonil-amino-alquilo C_{1-3} , los sustituyentes son iguales o diferentes, y

R^3 es un grupo fenilo, que puede estar mono- o di-sustituido

60 por un átomo de flúor, cloro o bromo,

por un grupo ciano, hidroxilo, carboxi, alcoxi C_{1-3} , (alcoxi C_{1-3})-carbonilo o di(alquil C_{1-3})-amino-alcoxi C_{1-3} ,

65 por un grupo alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido por un resto hidroxicarbonilo, (alcoxi C_{1-3})-carbonilo o imidazolilo,

por un grupo alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido por un resto cicloalquilenimino de 3 a 7 eslabones, sobre dicho resto cicloalquilenimino puede estar fusionado un anillo bencénico a través de dos átomos de carbono contiguos,

ES 2 317 201 T3

por un grupo amino-alquilo C_{1-3} , que puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos restos alquilo C_{1-3} , bencilo o (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, los sustituyentes son iguales o diferentes,

5 por un grupo (alquil C_{1-3})-carbonil-amino, que puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por un resto alquilo C_{1-3} o un resto alquilo C_{2-3} sustituido en un extremo por un resto di(alquil C_{1-3})-amino y en la parte alquilo por un resto di(alquil C_{1-3})-amino, piperazinilo o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo,

10 por un grupo (alquil C_{2-3})-aminocarbonilo sustituido en la parte alquilo en un extremo por un resto di(alquil C_{1-3})-amino, que además puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por un resto alquilo C_{1-3} ,

o por un grupo imidazolilo,

los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

15 Pero en especial aquellos compuestos en los que:

R^1 significa un grupo metilo,

20 R^2 significa un grupo etilo, propilo, butilo o pentilo,

un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos pueden estar unidos entre sí mediante un grupo metilenodioxi, etilenodioxi o difluormetilenodioxi, o

25 un grupo fenilo que puede estar sustituido por uno o dos átomos de flúor, cloro o bromo o por uno o dos restos alquilo C_{1-3} , ciano, alcoxi C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} , (alcoxi C_{1-3})-carbonil-alquilo C_{1-3} , amino-alquilo C_{1-3} o (alquil C_{1-3})-carbonilamino-alquilo C_{1-3} , los sustituyentes son iguales o diferentes, y

R^3 es un grupo fenilo, que puede estar monosustituido

30 por un átomo de flúor, cloro o bromo,

por un grupo ciano, carboxi, alcoxi C_{1-3} o (alcoxi C_{1-3})-carbonilo,

35 por un grupo alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido por un resto hidroxycarbonilo o (alcoxi C_{1-3})-carbonilo,

por un grupo alquilo C_{1-3} que está sustituido por un resto cicloalquilenimino de 3 a 7 eslabones,

40 por un grupo amino-alquilo C_{1-3} , que sobre el átomo de nitrógeno puede estar sustituido por uno o dos restos alquilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, los sustituyentes son iguales o diferentes,

por un grupo (alquil C_{1-3})-carbonil-amino, que puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por un resto alquilo C_{1-3} o un resto alquilo C_{2-3} sustituido en un extremo por un resto di(alquil C_{1-3})-amino y en la parte alquilo por un resto di(alquil C_{1-3})-amino o 4-(metil)-piperazin-1-ilo,

45 o por un grupo (alquil C_{2-3})-aminocarbonilo sustituido en la parte alquilo en un extremo por un resto di(alquil C_{1-3})-amino, que además puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por un resto alquilo C_{1-3} ,

o bien disustituido por un resto hidroxil y un resto di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} ,

50 los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

los grupos alquilo recién mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

55 sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Son muy especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula general I, en los que

60 R^1 es un grupo metilo,

R^2 es un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos están unidos entre sí a través de un grupo metilenodioxi o etilenodioxi, o

65 un grupo fenilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos metoxi, y

R^3 es un grupo fenilo, está sustituido

por un grupo ciano o

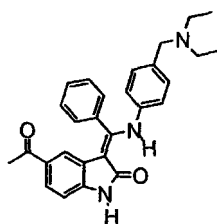
por un grupo amino-alquilo C_{1-3} , que sobre el átomo de nitrógeno puede estar sustituido por uno o dos restos alquilo C_{1-3} , los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

los grupos alquilo recién mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

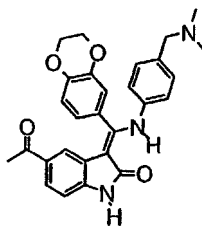
sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Cabe mencionar en especial los siguientes compuestos la fórmula general I:

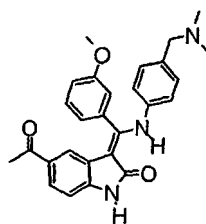
(a) 5-acetil-3-[[4-(dietilaminometil)-fenilamino]-fenil-metilideno]-2-indolinona



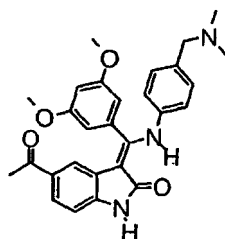
(b) 5-acetil-3-[[4-(dimetilamino-metil)-fenilamino]-(2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-6-il)-metilideno]-2-indolinona



(c) 5-acetil-3-[[4-(dimetilaminometil)-fenilamino]-(3-metoxi-fenil)-metilideno]-2-indolinona

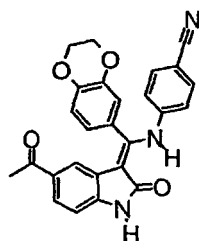


(d) 5-acetil-3-[[4-(dimetilaminometil)-fenilamino]-(3,5-dimetoxi-fenil)-metilideno]-2-indolinona

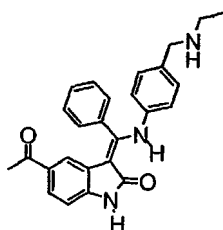


ES 2 317 201 T3

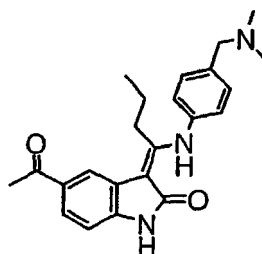
(e) 5-acetil-3-[(4-ciano-fenilamino)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-metilideno]-2-indolinona



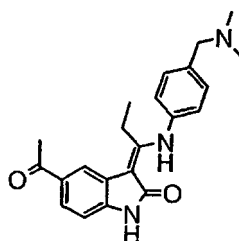
(f) 5-acetil-3-{[4-(etilaminometil)-fenilamino]-fenil-metilideno}-2-indolinona



(g) 5-acetil-3-[1-(4-(dimetilaminometil)-fenilamino)-butilideno]-2-indolinona



(h) 5-acetil-3-[1-(4-(dimetilaminometil)-fenilamino)-propilideno]-2-indolinona

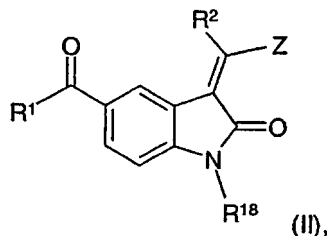


y sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

ES 2 317 201 T3

Según la invención se obtienen los compuestos de la fórmula general I por procedimientos de por sí conocidos, por ejemplo por los procedimientos siguientes:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que

R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la introducción,

R^{18} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama y

Z es un grupo saliente, por ejemplo un átomo de halógeno, un resto hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo, alquil-aril-sulfonilo, trialquilsililoxi o aril-alcoxi, p. ej. un átomo de cloro o bromo, un grupo metoxi, etoxi, metanosulfonilo, toluenosulfonilo, trimetilsililoxi o benciloxi,

con una amina de la fórmula general



en la que R^3 tiene el significado definido en la introducción, para ello los grupos hidroxilo, amino o imino eventualmente existentes en los restos R^2 y/o R^3 podrán protegerse transitoriamente con grupos protectores adecuados;

y, si fuera necesario, la posterior eliminación del grupo protector empleado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama o imino.

Como grupo protector empleado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama se toma en consideración por ejemplo un grupo acetilo, benzoilo, etoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo.

La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en un disolvente del tipo dimetilformamida, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, cloruro de metileno o sus mezclas, eventualmente en presencia de una base inerte, a una temperatura comprendida entre 20 y 175°C, una vez finalizada la reacción, el grupo protector puede eliminarse de nuevo.

Si, en compuesto de la fórmula general II, Z significa un átomo de halógeno, entonces la reacción se lleva a cabo con preferencia en presencia de una base inerte, a una temperatura entre 20 y 120°C. Si, en un compuesto de la fórmula general II, Z significa un resto hidroxilo, alcoxi o arilalcoxi, entonces la reacción se lleva a cabo con preferencia a una temperatura entre 20 y 200°C.

La posterior eliminación del grupo protector, eventualmente necesaria, se realiza de modo conveniente por hidrólisis en un disolvente acuoso o alcohólico, p. ej. metanol/agua, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua, dioxano/agua, dimetilformamida/agua, metanol o etanol, en presencia de una base alcalina, por ejemplo el hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, a una temperatura entre 0 y 100°C, con preferencia a una temperatura entre 10 y 50°C y de modo ventajoso por transamidación con una base orgánica, por ejemplo el amoníaco, la butilamina, la dimetilamina o la piperidina, en un disolvente del tipo metanol, etanol, dimetilformamida y sus mezclas o en un exceso de la amina empleada, a una temperatura entre 0 y 100°C, con preferencia a una temperatura entre 10 y 50°C.

b) para la obtención de un compuesto de la fórmula I, que contenga un grupo aminocarbonilo: la reacción de un compuesto, que contiene un grupo carboxi, con la amina correspondiente para obtener el correspondiente compuesto aminocarbonilo;

c) para la obtención de un compuesto de la fórmula I, que contenga un grupo carbonilamino: la reacción de un compuesto, que contenga un grupo amino, con el correspondiente cloruro de ácido para obtener el correspondiente compuesto carbonilamino;

d) para la obtención de un compuesto de la fórmula I, que contenga un grupo aminometilo: la hidrogenación de un compuesto, que contenga un grupo ciano, para obtener el correspondiente derivado aminometilo;

5 e) para la obtención de un compuesto de la fórmula I, que contenga un grupo amino: la reducción de un compuesto, que contenga un grupo nitro.

A continuación pueden eliminarse los grupos protectores eventualmente empleados durante la reacción y/o pueden separarse los compuestos obtenidos de la fórmula general I en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o pueden convertirse los compuestos obtenidos de la fórmula I en sus sales, en especial para la aplicación farmacéutica en sus sales
10 fisiológicamente compatibles por reacción con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

Por otro lado, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, tal como se ha mencionado en la introducción, pueden separarse en sus enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, las mezclas cis/trans pueden separarse en sus isómeros cis y trans y los compuestos, que tienen por lo menos un átomo de carbono ópticamente activo, pueden
15 separarse en sus enantiómeros.

Por ejemplo, las mezclas cis/trans obtenidas pueden separarse por cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, que se presentan en forma de racematos, pueden resolverse en sus antípodas ópticas por métodos de por sí conocidos (véase Allinger, N.L. y Eliel, E.L. en "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971) y los compuestos de la fórmula general I que tienen por lo menos 2 átomos de carbono
20 asimétricos pueden separarse, gracias a sus diferencias de propiedades físico-químicas, en sus diastereoisómeros por métodos de por sí conocidos, p. ej. por cromatografía y/o cristalización fraccionada, dichos diastereoisómeros, en caso de que se presenten en forma racémica, pueden separarse a continuación del modo ya indicado para obtener los enantiómeros.

La separación de los enantiómeros se realiza con preferencia por separación en columna a través de fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forme sales o derivados del compuesto racémico, p. ej. ésteres o amidas, en especial por reacción con ácidos y sus derivados activados o alcoholes y después por separación de la mezcla de sales o del derivado diastereómeros obtenidos de este
30 modo, p. ej. en base a sus diferentes solubilidades, con lo cual a partir de las sales o del derivado diastereómeros puros se pueden liberar las antípodas libres por acción del medio apropiado. Los ácidos ópticamente activos más utilizados son p. ej. las formas D y L del ácido tartárico o del ácido dibenzoiltartárico, el ácido di-o-p-toluil-tartárico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido glutámico, el ácido aspártico o el ácido quínico. Como alcohol ópticamente activo se toma en consideración por ejemplo el (+)- o (-)-mentol y como resto acilo ópticamente
35 activo en amidas por ejemplo el (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

Además los compuestos obtenidos de la fórmula I pueden convertirse en sus sales, en especial para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos se toman en consideración para ello por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además los nuevos compuestos obtenidos de la fórmula I, en el caso de que estén provistos de un grupo carboxi, pueden convertirse después, si se desea, en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en especial para el uso farmacéutico en sus sales fisiológicamente compatibles. Como bases se toman en consideración por ejemplo el hidróxido
45 sódico, el hidróxido potásico, la ciclohexilamina, la etanolamina, la dietanolamina y la trietanolamina.

Los compuestos de las fórmulas generales II y III empleados como materiales de partida son compuestos ya conocidos de la bibliografía técnica o que pueden obtenerse por procedimientos conocidos de dicha bibliografía técnica (ver ejemplos de I a VII),
50

Tal como se ha mencionado en la introducción, los compuestos de la fórmula general I de la invención y sus sales fisiológicamente compatibles poseen propiedades farmacológicas valiosas, en especial un efecto inhibidor de la enzima GSK-3.
55

La glucógeno-sintasa-quinasa-3 (GSK-3) es una serina/treonina-quinasa que existe en dos isoformas, la GSK-3 α y GSK-3 β . La GSK-3 fosforila e inactiva a la glucógeno-sintasa, una enzima clave para la regulación dependiente de la insulina de la síntesis del glucógeno (Embi y col., Eur. J. Biochem. 107, 519-527, 1980), pero "*in vitro*" también a un gran número de proteínas reguladoras más. Pertenecen a estas proteínas la proteína tau asociada al microtúbulo, el factor 2b de iniciación de la elongación (eIF2b), la β -catequina, la axina, la ATP-citrato-liasa, el factor 1 de choque térmico, c-Jun, c-myc, c-myb, CREB y CEBP α . Estos diversos sustratos implican un rol de la GSK-3 en muchos
60 ámbitos del metabolismo celular, de la proliferación, de la diferenciación y del desarrollo.

La diabetes de tipo 2 se caracteriza por una resistencia a la insulina en diversos tejidos, por ejemplo los músculos esqueléticos, el hígado y los tejidos adiposos y por una alteración en la secreción de insulina en el páncreas. El almacenamiento de glucógeno en el hígado y en los músculos es de gran importancia para conservar el equilibrio de la glucosa. En la diabetes de tipo 2, la actividad de la glucógeno-sintasa es menor y por ello se reduce la velocidad de la síntesis del glucógeno. Se ha podido demostrar además que la GSK-3 se expresa en mayor grado en los músculos
65

de diabéticos de tipo 2 y que por tanto una mayor actividad de la GSK-3 va acompañada de una menor proporción de síntesis de glucógeno (Nikoulina y col., Diabetes 49, 263-271, 2000). La inhibición de la actividad de la GSK-3 estimula a la glucógeno-sintasa, potenciando de este modo la síntesis de glucógeno y conduciendo en definitiva a una reducción del nivel de glucosa. La inhibición de la GSK-3 es, pues, importante desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2 así como de la neuropatía diabética.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza porque la proteína tau asociada al microtúbulo está presente en forma excesivamente fosforilada (Cohen & Frame, Nature Reviews: Molecular Cell Biology 2, 1-8, 2001). La GSK-3 fosforila muchos de los estos sitios de fosforilación de tau “*in vitro*”, con lo cual se impide la fijación sobre los microtúbulos. Por ello, tau está disponible para un mayor ensamblaje de filamentos que, en la enfermedad de Alzheimer y en otras enfermedades neurológicas, es la base de la degeneración neuronal. Se ha podido demostrar que los inhibidores de la GSK-3, por ejemplo la insulina o el litio, provocan una desfosforilación parcial del tau en las células neuronales (Cross y col., J. Neurochem. 77, 94-102, 2001). Por consiguiente, la inhibición de la GSK-3 puede ser terapéuticamente relevante para el tratamiento de enfermedades neurológicas degenerativas, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de la actividad de la GSK-3 pueden ser útiles, pues, en sentido terapéutico y/o preventivo para una serie de enfermedades, en las que es útil la inhibición de la GSK-3, por ejemplo la diabetes y las enfermedades asociadas a la diabetes, las enfermedades neurodegenerativas crónicas y las demencias, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Parkinson, las enfermedades de Pick, la demencia con encefalopatía arteriosclerótica subcortical (SAE), la corea de Huntington, la esclerosis múltiple, las enfermedades infecciosas (meningoencefalitis, sífilis, abscesos cerebrales, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, SIDA), el complejo de demencia con corpúsculos de Lewy, las enfermedades neurotraumáticas, por ejemplo la apoplejía aguda, la esquizofrenia, la depresión maníaca, la hemorragia cerebral, la alopecia, la adiposidad, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, la hipertensión sanguínea, el síndrome PCO, el síndrome metabólico, la isquemia, el cáncer, la leucopenia, el síndrome de Down, las inflamaciones, la inmunodeficiencia.

Un nuevo estudio (Sato, N. y col., Nature Medicine 10, 55-63, 2004) pone de manifiesto que los inhibidores de la GSK-3 pueden conservar la pluripotencia de las células madres (germinales), lo cual facilitaría nuevas posibilidades de aplicación en el marco de las terapias regenerativas mediante células madres.

Determinación de la actividad de la GSK-3

El efecto de las sustancias en la actividad de la GSK-3 se ha estudiado con el siguiente método experimental, que se basa en la fosforilación de un péptido 26mero (YRRAVPPSPSLSRHSSFHQpSEDEEE) de la glucógeno-sintasa, cuya secuencia presenta los sitios de fosforilación de la GSK-3 y cuya pefosforilación se indica con (pS).

Se disuelve la sustancia a ensayar en DMSO/agua. Se disuelve la GSK3 β (Universidad de Dundee, GB) en MOPS 10 mM (ácido morfolinopropanosulfónico), EDTA 0,05 mM, Brij al 0,005%, glicerina al 2,5%, mercaptoetanol al 0,05%, pH = 7,0, se trata con ATP-[P³³] 10 μ M, péptido 26mero al 0,05% y se incuba a temperatura ambiente con la sustancia disuelta en Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, mercaptoetanol del 0,1%, pH = 7,5. Se interrumpe la reacción con la adición de ácido fosfórico 75 mM. Se traslada la mezcla reaccionante a placas de filtro de fosfocelulosa (Millipore), se filtra hasta sequedad y se lava dos veces con ácido fosfórico 75 mM. Se determina la fosforilación por medición de la radiactividad en el filtro con un contador de centelleo (Topcount, Packard). La capacidad de una sustancia de inhibir la GSK-3 se determina comparando la señal de una mezcla reaccionante de diversas concentraciones de sustancia con la señal de la mezcla reaccionante sin sustancia. Los valores IC₅₀ se calculan por análisis de regresión no lineal mediante el programa informático GraphPad de Prism Software.

Los valores IC₅₀ típicos de las sustancias estudiadas se sitúan entre 0,0001 μ M y 1 μ M.

Determinación de la síntesis de glucógeno

Este ensayo sirve para analizar el efecto de las sustancias ensayadas en la síntesis de glucógeno en las células. Se siembran células de hepatoma C3A (ATCC) con una densidad de 100000 células/ml en placas de 96 hoyos y se cultivan hasta confluencia en forma de monocapa en el medio. Se quita el medio y se lavan las células varias veces con PBS y después se incuban a 37°C durante 60 min con tampón KRBH (NaCl 134 mM, KCl 3,5 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄ 0,5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, NaHCO₃ 5 mM, HEPES 10 mM, pH = 7,4) con BSA al 0,1% BSA y glucosa 0,5 mM. Se añaden la sustancia a ensayar y D-glucosa-[UC¹⁴] 0,2 μ Ci (Amersham) y se incuban las células en las mismas condiciones durante 60 min más. Se quita el tampón de incubación, se lavan las células varias veces con PBS frío y después se lisan con NaOH 1M a 37°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 10 min. Se trasladan los lisados celulares a placas de filtro y el glucógeno incubado con etanol frío (del 70%) durante 2 h se precipita sobre hielo. Se lava el precipitado varias veces con etanol y se filtra a sequedad. Se determina el glucógeno sintetizado por medición de la radiactividad (de la glucosa C¹⁴ incorporada) de las placas de filtro con un contador de centelleo (Topcount, Packard).

La capacidad de una sustancia para estimular la síntesis del glucógeno se determina por comparación de la señal de una mezcla reaccionante de diversas concentraciones de sustancia con la señal de la mezcla reaccionante sin sustancia.

Ensayo oral de tolerancia a la glucosa

Se pesan ratones db/db (Janvier, Francia) de 7-9 semanas de edad y se extrae sangre de la punta de su cola. Esta sangre se emplea para la primera medición de la glucosa, en base a ella se reparten los animales en grupos aleatorios. La sustancia a ensayar se administra por vía oral o por vía i.p. en forma de suspensión en natrosol del 0,5%. 30 minutos después de la administración de la sustancia se administra a los animales por vía oral 2 g/kg de glucosa en un volumen de 0,1 ml/100 g de peso corporal en solución NaCl. A continuación se determina el contenido de glucosa con un glucómetro (Ultra One-Touch, Lifescan) de la sangre extraída de la cola en determinados intervalos temporales [30, 60, 120 y 180 minutos después de la administración oral de la glucosa].

Por ejemplo, el compuesto 1.051 produce un efecto notable en el ensayo oral de tolerancia a la glucosa.

Los compuestos obtenidos según la invención son bien tolerados, porque por ejemplo después de la administración oral de 10 mg/kg del compuesto del ejemplo 1.051 a las ratas no se observa ninguna alteración en la conducta de los animales.

Los compuestos de la invención pueden emplearse también en combinación con otros principios activos. Pertenecen a las sustancias terapéuticas idóneas para tal combinación p. ej. los antidiabéticos, por ejemplo la metformina, las sulfonilureas (p. ej. la glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), la nateglinida, repaglinida, tiazolidindiona (p. ej. rosiglitazona, pioglitazona), los agonistas de PPAR-gamma (p. ej. GI 262570) y los antagonistas de PPAR-gamma, los moduladores de PPAR-gamma/alfa (p. ej. KRP 297), los inhibidores de alfa-glucosidasa (p. ej. acarbosa, voglibosa), los inhibidores de DPP-IV, los antagonistas alfa-2, la insulina y los análogos de insulina, el GLP-1 y los análogos de GLP-1 (p. ej. exendina-4) o la amilina. También los inhibidores de SGLT2, como el T-1095, los inhibidores de la proteína-tirosina-fosfatasa 1, las sustancias que propician una producción desregulada de glucosa en el hígado, p. ej. los inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa o de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, de la glucógeno-fosforilasa, los antagonistas de receptor de glucagón y los inhibidores de la fosfoenol-piruvato-carboxiquinasa, de la piruvato-deshidroquinasa, los reductores de niveles de lípidos, por ejemplo los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (p. ej. simvastatina, atorvastatina), los fibratos (p. ej. bezafibrato, fenofibrato), el ácido nicotínico y sus derivados, los alfa-agonistas del PPAR, del delta-agonistas del PPAR, los inhibidores del ACAT (p. ej. avasimiba) o los inhibidores de resorción del colesterol, por ejemplo la ezetimiba, las sustancias formadoras de ácidos biliares, por ejemplo la colestiramina, los inhibidores del transporte de ácidos biliares al fíleo, los compuestos que aumentan el nivel del HDL, por ejemplo los inhibidores del CETP o los reguladores del ABC1 o los principios activos para el tratamiento de la obesidad, como son la sibutramina o la tetrahidrolipstatina, la dexfenfluramina, la axoquina, los antagonistas del receptor 1 de cannabinoides, los antagonistas de receptor MCH-1, los agonistas del receptor de MC4, los antagonistas de NPY5 o NPY2 o los agonistas β_3 , como son el SB-418790 o AD-9677 así como los agonistas del receptor 5HT2c.

Es también idónea una combinación con medicamentos que influyen en la hipertensión sanguínea, p. ej. todos los antagonistas o inhibidores del ACE, los diuréticos, los bloqueadores β , los antagonistas del Ca y otros o las combinaciones de los mismos.

En general, los inhibidores de la GSK-3 pueden administrarse por diversas vías: oral, transdérmica, intranasal, parenteral o, en circunstancias especiales, intrarrectal. La forma preferida de administración es la administración oral diaria, que puede realizarse varias veces al día. Los inhibidores de la GSK-3 son eficaces a lo largo de un amplio intervalo de dosificaciones; estas pueden situarse por ejemplo entre 0,001 y 100 mg/kg.

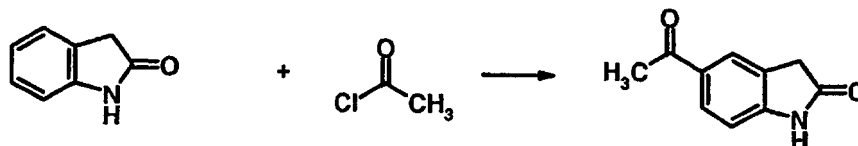
Para ello, los compuestos de la fórmula I obtenidos según la invención, eventualmente en combinación con otros principios activos, pueden incorporarse a las formas de presentación galénica habituales junto con uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes habituales, p. ej. con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato magnésico, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas, como la grasa hidrogenada o sus mezclas apropiadas, dichas formas de presentación galénica son las tabletas, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, supositorios, etc.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle.

Obtención de los compuestos de partida:

Ejemplo I

5-acetil-2-indolinona



ES 2 317 201 T3

En un baño de hielo se enfrían 171 g (1,28 moles) de cloruro de aluminio en 500 ml de 1,2-dicloroetano. Después se añaden por goteo 78 g (1,1 moles) de cloruro de acetilo, de manera que la temperatura no rebase los 10°C. Pasada 1 h se añaden en 4 porciones 71,3 g (0,53 moles) de 2-indolinona (1,3-dihidro-indol-2-ona) y se mantiene la temperatura en 10-12°C. Se deja calentar la mezcla reaccionante lentamente, durante una noche, hasta temperatura ambiente. Después se vierte la solución lentamente y con agitación vigorosa sobre 1 kg de hielo. Se diluye la suspensión con 1 l de agua y se continúa agitando durante 30 min más. Finalmente se filtra el precipitado con succión.

Rendimiento: 80,9 g (86,3% del rendimiento teórico)

$R_f = 0,36$ (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/metanol = 9:9:2)

$C_{10}H_9NO_2$ (PM = 175,19)

Espectro de masas: $m/z = 174$ (M-H)⁻.

De modo similar al ejemplo I se obtienen los compuestos siguientes:

(1) 5-propionil-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 2-indolinona y cloruro de propionilo.

Rendimiento: 72% del rendimiento teórico

$R_f = 0,44$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{11}H_{11}NO_2$ (PM = 189,22)

Espectro de masas: $m/z = 188$ (M-H)⁻.

(2) 5-butilil-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 2-indolinona y cloruro de butirilo.

Rendimiento: 68% del rendimiento teórico

$C_{12}H_{13}NO_2$ (PM = 203,24)

Espectro de masas: $m/z = 202$ (M-H)⁻.

(3) 5-isobutilil-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 2-indolinona y cloruro de isobutirilo.

Rendimiento: 13% del rendimiento teórico

$C_{12}H_{13}NO_2$ (PM = 203,24)

Espectro de masas: $m/z = 202$ (M-H)⁻.

(4) 5-hexanoil-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 2-indolinona y cloruro de hexanoílo.

Rendimiento: 88% del rendimiento teórico

$R_f = 0,51$ (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/metanol = 9:9:2)

$C_{14}H_{17}NO_2$ (PM = 231,30)

Espectro de masas: $m/z = 230$ (M-H)⁻.

ES 2 317 201 T3

(5) 5-benzoil-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 2-indolinona y cloruro de benzoílo.

Rendimiento: 80% del rendimiento teórico

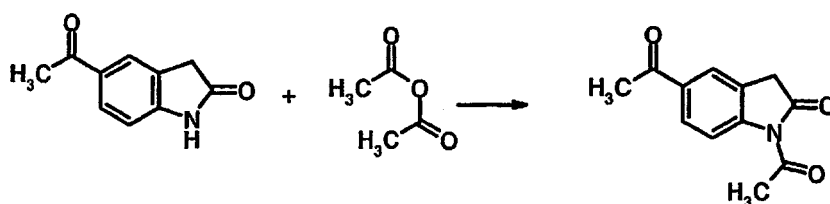
$R_f = 0,46$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{15}H_{11}NO_2$ (PM = 237,26)

Espectro de masas: $m/z = 236$ (M-H)⁻.

Ejemplo II

1,5-diacetil-2-indolinona



En un baño de aceite a 140°C se agitan durante 2 h 48,9 g (0,279 moles) de la 5-acetil-2-indolinona en 400 ml de anhídrido acético. De este modo se disuelve el material de partida. Después se deja enfriar la mezcla reaccionante, se concentra, se filtra el precipitado con succión, se lava con éter y se seca el producto.

Rendimiento: 56,0 g (92,4% del rendimiento teórico)

$R_f = 0,41$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 50:1)

$C_{12}H_{11}NO_3$ (PM = 217,223)

Espectro de masas: $m/z = 216$ (M-H)⁻.

De modo similar al ejemplo II se obtienen los compuestos siguientes:

(1) 1-acetil-5-propionil-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 5-propionil-2-indolinona y anhídrido acético.

Rendimiento: 79% del rendimiento teórico

$R_f = 0,68$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{13}H_{13}NO_3$ (PM = 231,25)

Espectro de masas: $m/z = 232$ (M+H)⁺.

(2) 1-acetil-5-benzoil-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 5-benzoil-2-indolinona y anhídrido acético.

Rendimiento: 89% del rendimiento teórico

$R_f = 0,60$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{17}H_{13}NO_3$ (PM = 279,294)

Espectro de masas: $m/z = 278$ (M-H)⁻.

ES 2 317 201 T3

(3) 1-acetil-5-hexanoil-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 5-hexanoil-2-indolinona y anhídrido acético.

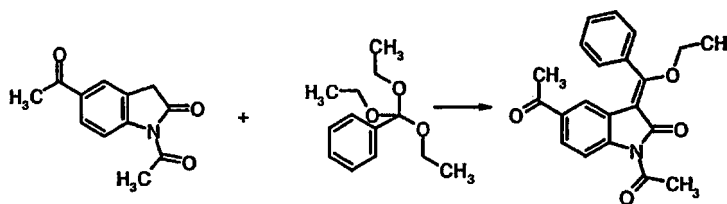
$R_f = 0,74$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{16}H_{19}NO_3$ (PM = 273,33)

Espectro de masas: $m/z = 272$ (M-H)⁻.

Ejemplo III

1,5-diacetil-3-(etoxi-fenil-metilideno)-2-indolinona



Se suspenden 32,6 g (150 mmoles) de la 1,5-diacetil-2-indolinona en 100 ml de ortobenzoato de trietilo y se agitan con 150 ml de anhídrido acético a 110°C durante una noche. Después se les añaden otros 50 ml de ortobenzoato de trietilo y se agitan durante 24 h más. A continuación se concentran y se filtra con succión el precipitado formado, se lava y se seca.

Rendimiento: 38 g (72,5% del rendimiento teórico)

$R_f = 0,60$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{21}H_{19}NO_4$ (PM = 349,384)

Espectro de masas: $m/z = 350$ (M+H)⁺.

De modo similar al ejemplo III se obtienen los compuestos siguientes:

(1) 1-acetil-5-hexanoil-3-(etoxi-fenil-metilideno)-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 1-acetil-5-hexanoil-2-indolinona y ortobenzoato de trietilo.

Rendimiento: 29% del rendimiento teórico

$R_f = 0,72$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{25}H_{27}NO_4$ (PM = 405,491)

Espectro de masas: $m/z = 428$ (M+Na)⁺.

(2) 1-acetil-5-benzoil-3-(etoxi-fenil-metilideno)-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 1-acetil-5-benzoil-2-indolinona y ortobenzoato de trietilo.

Rendimiento: 65% del rendimiento teórico

$R_f = 0,72$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{26}H_{21}NO_4$ (PM = 411,455)

Espectro de masas: $m/z = 412$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(3) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-propilideno)-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ortopropionato de trimetilo.

Rendimiento: 80% del rendimiento teórico

$R_f = 0,50$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 50:1)

$C_{16}H_{17}NO_4$ (PM = 287,311)

Espectro de masas: $m/z = 288$ (M+H)⁺.

(4) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-butilideno)-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ortobutirato de trimetilo.

Rendimiento: 71% del rendimiento teórico

$R_f = 0,53$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 50:1)

$C_{17}H_{19}NO_4$ (PM = 301,337)

Espectro de masas: $m/z = 302$ (M+H)⁺.

(5) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-pentilideno)-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ortovalerianato de trimetilo.

Rendimiento: 66% del rendimiento teórico

$R_f = 0,60$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 50:1)

$C_{18}H_{21}NO_4$ (PM = 315,364)

Espectro de masas: $m/z = 316$ (M+H)⁺.

(6) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-2-metil-propilideno)-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y 1,1,1-trimetoxi-2-metilpropano.

Rendimiento: 40% del rendimiento teórico

$R_f = 0,71$ (gel de sílice, acetato de etilo:ciclohexano:metanol = 9:9:2).

$C_{17}H_{19}NO_4$ (PM = 301,337)

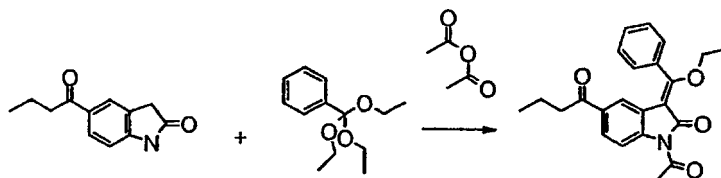
Espectro de masas: $m/z = 302$ (M+H)⁺.

(7) 1-acetil-5-propionil-3-(1-metoxi-propilideno)-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 1-acetil-5-propionil-2-indolinona y ortopropionato de trimetilo.

Ejemplo IV

1-acetil-5-butiril-3-(etoxi-fenil-metilideno)-2-indolinona



ES 2 317 201 T3

Se agitan a 130°C durante 5 h 10 g (49 mmoles) de la 5-butiril-2-indolinona (ej. I.2) en 200 ml de anhídrido acético. Después se les añaden 35 ml de ortobenzoato de trietilo y se agitan a 100°C durante 4 h más. Después se concentra, se filtra con succión el precipitado formado, se lava y se seca.

Rendimiento: 11,5 g (62% del rendimiento teórico)

$R_f = 0,79$ (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/metanol = 9:9:2).

$C_{23}H_{23}NO_4$ (PM = 377,438)

Espectro de masas: $m/z = 378$ (M+H)⁺.

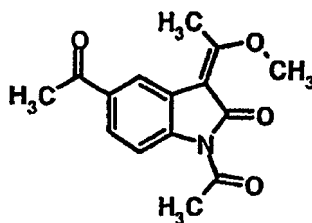
De modo similar al ejemplo IV se obtienen los compuestos siguientes:

(1) 1-acetil-5-isobutiril-3-(etoxi-fenil-metilideno)-2-indolinona

Se obtiene a partir de la 5-isobutiril-2-indolinona, anhídrido acético y ortobenzoato de trietilo.

$R_f = 0,55$ (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/metanol = 9:9:2).

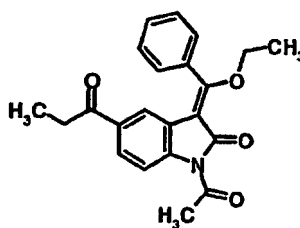
(2) 1,5-diacetil-3-[1-metoxi-etilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 5-acetil-2-indolinona, anhídrido acético y ortoacetato de trimetilo.

$R_f = 0,40$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 50:1)

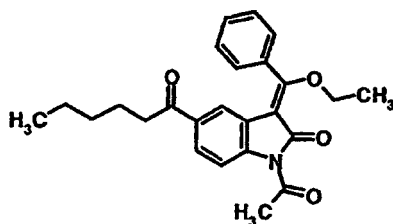
(3) 1-acetil-5-propionil-3-(etoxi-fenil-metilideno)-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 5-propionil-2-indolinona, anhídrido acético y ortobenzoato de trietilo.

$R_f = 0,79$ (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/metanol = 9:9:2).

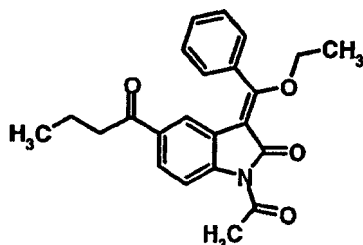
(4) 1-acetil-5-hexanoil-3-(etoxi-fenil-metilideno)-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 5-hexanoil-2-indolinona, anhídrido acético y ortobenzoato de trietilo.

$R_f = 0,72$ (cloruro de metileno/metanol = 30:1).

(5) 1-acetil-5-butilil-3-(etoxi-fenil-metilideno)-2-indolinona

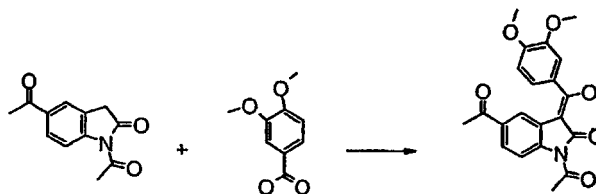


Se obtiene a partir de la 5-butilil-2-indolinona, anhídrido acético y ortobenzoato de trietilo.

$R_f = 0,79$ (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/metanol = 9:9:2).

Ejemplo V

1,5-diacetil-3-[(3,4-dimetoxi-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se agitan a temperatura ambiente durante una noche 4,3 g (20 mmoles) de la 1,5-diacetil-2-indolinona (ej. II) junto con 4 g del ácido 3,4-dimetoxibenzoico, 7,1 g de TBUTU (tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio) y 14 ml de trietilamina en 80 ml de DMF (dimetilformamida). Después se vierte la mezcla sobre 300 ml de agua-hielo con 10 ml de ácido clorhídrico conc. y se filtra con succión el precipitado formado. El residuo se lava con un poco de metanol y después con éter.

Rendimiento: 6,2 g (81,3% del rendimiento teórico)

$R_f = 0,85$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

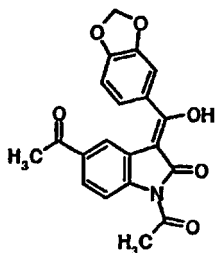
$C_{21}H_{19}NO_6$ (PM = 381,382)

Espectro de masas: $m/z = 381$ (M)⁺.

ES 2 317 201 T3

De modo similar al ejemplo V se obtienen los compuestos siguientes:

(1) 1,5-diacetil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido piperonílico (ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico).

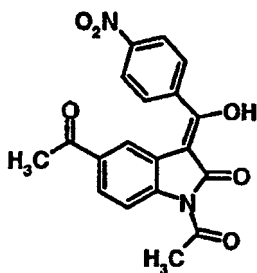
Rendimiento: 60% del rendimiento teórico

$R_f = 0,70$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{20}H_{15}NO_6$ (PM = 365,339)

Espectro de masas: $m/z = 366$ (M+H)⁺.

(2) 1,5-diacetil-3-[(4-nitro-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-nitrobenzoico.

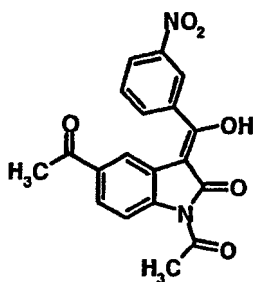
Rendimiento: 82% del rendimiento teórico

$R_f = 0,38$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{19}H_{14}N_2O_6$ (PM = 366,328)

Espectro de masas: $m/z = 367$ (M+H)⁺.

(3) 1,5-diacetil-3-[(3-nitro-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



ES 2 317 201 T3

Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3-nitrobenzoico.

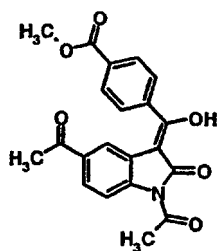
Rendimiento: 75% del rendimiento teórico

$R_f = 0,38$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{19}H_{14}N_2O_6$ (PM = 366,328)

Espectro de masas: $m/z = 367$ (M+H)⁺.

(4) 1,5-diacetil-3-[(4-metoxycarbonil-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y tereftalato de monometilo.

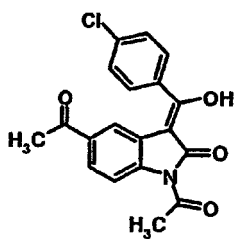
Rendimiento: 71% del rendimiento teórico

$R_f = 0,41$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{21}H_{17}NO_6$ (PM = 379,366)

Espectro de masas: $m/z = 380$ (M+H)⁺.

(5) 1,5-diacetil-3-[(4-cloro-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-clorobenzoico.

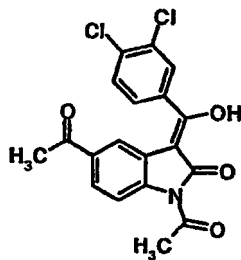
Rendimiento: 87% del rendimiento teórico

$C_{19}H_{14}ClNO_4$ (PM = 355,776)

Espectro de masas: $m/z = 356/358$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(6) 1,5-diacetil-3-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



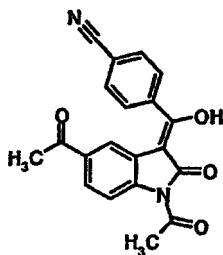
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3,4-diclorobenzoico.

Rendimiento: 83% del rendimiento teórico

$C_{19}H_{13}Cl_2NO_4$ (PM = 390,221)

Espectro de masas: $m/z = 390/392/394$ (M+H)⁺.

(7) 1,5-diacetil-3-[(4-ciano-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-cianobenzoico.

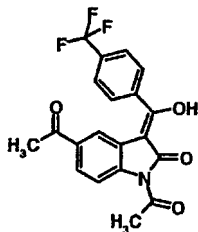
Rendimiento: 71% del rendimiento teórico

$R_f = 0,32$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{20}H_{14}N_2O_4$ (PM = 346,341)

Espectro de masas: $m/z = 347$ (M+H)⁺.

(8) 1,5-diacetil-3-[(4-trifluorometil-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-trifluorometil-benzoico.

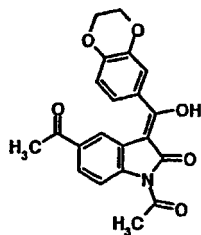
Rendimiento: 83% del rendimiento teórico

$C_{20}H_{14}F_3NO_4$ (PM = 389,328)

Espectro de masas: $m/z = 390$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(9) 1,5-diacetil-3-[(2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-6-il)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico.

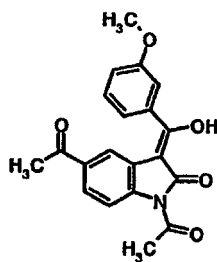
Rendimiento: 90% del rendimiento teórico

$R_f = 0,75$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{21}H_{17}NO_6$ (PM = 379,366)

Espectro de masas: $m/z = 380$ (M+H)⁺.

(10) 1,5-diacetil-3-[(3-metoxi-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona

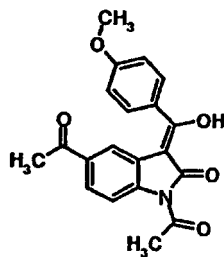


Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3-metoxibenzoico.

Rendimiento: 70% del rendimiento teórico

$R_f = 0,67$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

(11) 1,5-diacetil-3-[(4-metoxi-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-metoxibenzoico.

Rendimiento: 59% del rendimiento teórico

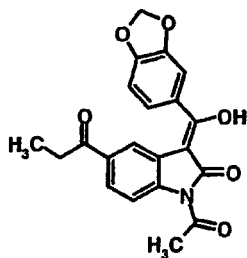
$R_f = 0,39$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{20}H_{17}NO_5$ (PM = 351,356)

Espectro de masas: $m/z = 350$ (M-H)⁻.

ES 2 317 201 T3

(12) 1-diacetil-5-propionil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1-acetil-5-propionil-2-indolinona y ácido piperonílico (ácido benzo[1,3]-dioxol-5-carboxílico).

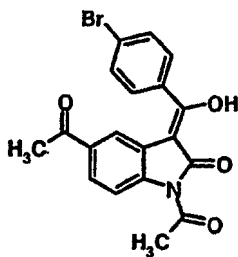
Rendimiento: 67% del rendimiento teórico

$R_f = 0,49$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{21}H_{17}NO_6$ (PM = 379,366)

Espectro de masas: $m/z = 380$ (M+H)⁺.

(13) 1,5-diacetil-3-[(4-bromofenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



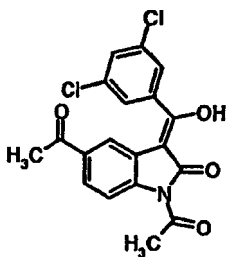
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-bromobenzoico.

Rendimiento: 89% del rendimiento teórico

$C_{19}H_{14}BrNO_4$ (PM = 400,227)

Espectro de masas: $m/z = 400/402$ (M+H)⁺.

(14) 1,5-diacetil-3-[(3,5-dicloro-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3,5-diclorobenzoico.

Rendimiento: 79% del rendimiento teórico

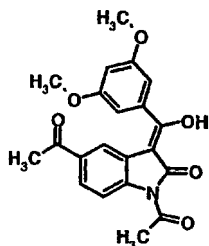
$R_f = 0,26$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{19}H_{13}Cl_2NO_4$ (PM = 390,221)

Espectro de masas: $m/z = 390/392/394$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(15) 1,5-diacetil-3-[(3,5-dimetoxifenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3,5-dimetoxibenzoico.

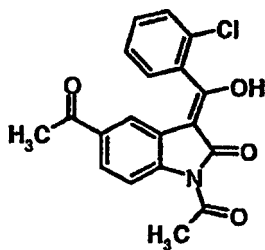
Rendimiento: 83% del rendimiento teórico

$R_f = 0,37$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{21}H_{19}NO_6$ (PM = 381,382)

Espectro de masas: $m/z = 382$ (M+H)⁺.

(16) 1,5-diacetil-3-[(2-cloro-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



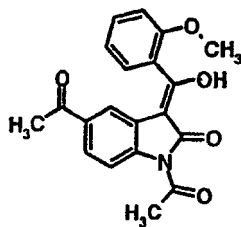
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 2-clorobenzoico.

Rendimiento: 96% del rendimiento teórico

$C_{19}H_{14}ClNO_4$ (PM = 355,776)

Espectro de masas: $m/z = 356/358$ (M+H)⁺.

(17) 1,5-diacetil-3-[(2-metoxi-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 2-metoxibenzoico.

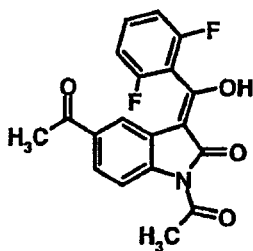
Rendimiento: 27% del rendimiento teórico

$C_{20}H_{17}NO_5$ (PM = 351,356)

Espectro de masas: $m/z = 352$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(18) 1,5-diacetil-3-[(2,6-difluor-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



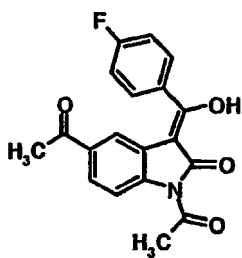
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 2,6-difluorbenzoico.

Rendimiento: 52% del rendimiento teórico

$C_{19}H_{13}F_2NO_4$ (PM = 357,311)

Espectro de masas: $m/z = 358$ (M+H)⁺.

(19) 1,5-diacetil-3'-[(4-fluorfenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



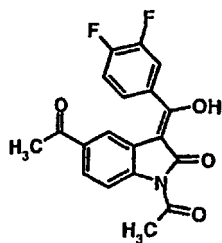
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-fluorbenzoico.

Rendimiento: 77% del rendimiento teórico

$C_{19}H_{14}FNO_4$ (PM = 339,321)

Espectro de masas: $m/z = 338$ (M-H)⁻.

(20) 1,5-diacetil-3-[(3,4-difluor-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona

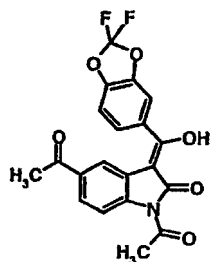


Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3,4-difluorbenzoico

Rendimiento: 91% del rendimiento teórico

ES 2 317 201 T3

(21) 1,5-diacetil-3-[(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



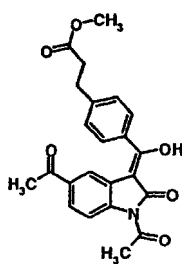
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.

Rendimiento: 69% del rendimiento teórico

$C_{20}H_{13}F_2NO_6$ (PM = 401,32)

Espectro de masas: $m/z = 402$ (M+H)⁺.

(22) 1,5-diacetil-3-[(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



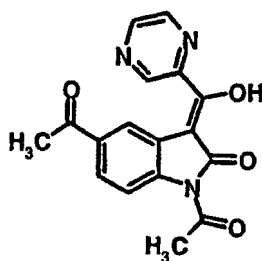
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-(2-metoxycarbonil-etil)-benzoico.

Rendimiento: 23% del rendimiento teórico

$C_{23}H_{21}NO_6$ (PM = 407,42)

Espectro de masas: $m/z = 408$ (M+H)⁺.

(23) 1,5-diacetil-3-[(pirazin-2-il)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido pirazina-2-carboxílico.

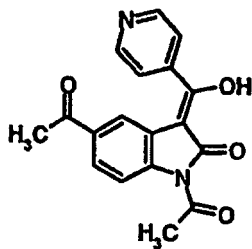
Rendimiento: 57% del rendimiento teórico

$C_{17}H_{13}N_3O_4$ (PM = 323,311)

Espectro de masas: $m/z = 324$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(24) 1,5-diacetil-3-[(piridin-4-il)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



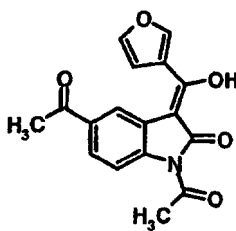
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido isonicotínico (ácido piridina-4-carboxílico).

Rendimiento: 87% del rendimiento teórico

$C_{18}H_{14}N_2O_4$ (PM = 322,323)

Espectro de masas: $m/z = 323$ (M+H)⁺.

(25) 1,5-diacetil-3-[(furan-3-il)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



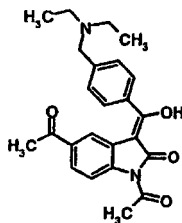
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido furano-3-carboxílico.

Rendimiento: 73% del rendimiento teórico

$C_{17}H_{13}NO_5$ (PM = 311,297)

Espectro de masas: $m/z = 312$ (M+H)⁺.

(26) 1,5-diacetil-3-[(4-dietilaminometil-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-dietilaminometil-benzoico.

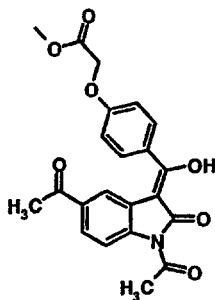
Rendimiento: 10% del rendimiento teórico

$C_{24}H_{26}N_2O_4$ (PM = 406,486)

Espectro de masas: $m/z = 407$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(27) 1,5-diacetil-3-[(4-metoxicarbonilmetoxi-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



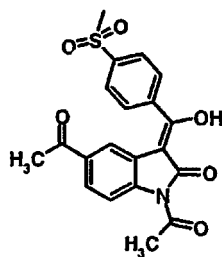
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-metoxicarbonil-metoxibenzoico.

Rendimiento: 43% del rendimiento teórico

$C_{22}H_{19}NO_7$ (PM = 409,39)

Espectro de masas: $m/z = 410$ (M+H)⁺.

(28) 1,5-diacetil-3-[(4-metilsulfonil-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



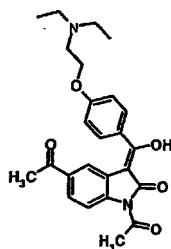
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-metilsulfonil-benzoico.

Rendimiento: 25% del rendimiento teórico

$C_{20}H_{17}NO_6S$ (PM = 399,418)

Espectro de masas: $m/z = 400$ (M+H)⁺.

(29) 1,5-diacetil-3-[(4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-dietilamino-etoxi-benzoico.

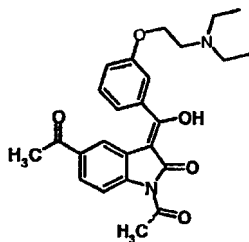
Rendimiento: 27% del rendimiento teórico

$C_{25}H_{28}N_2O_5$ (PM = 436,500)

Espectro de masas: $m/z = 437$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(30) 1,5-diacetil-3-[(3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



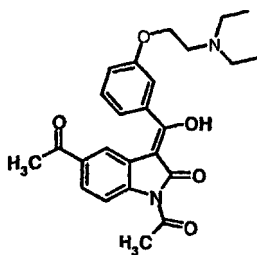
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3-dietilamino-etoxi-benzoico

Rendimiento: 43% del rendimiento teórico

$C_{25}H_{28}N_2O_5$ (PM = 436,500)

Espectro de masas: $m/z = 437$ (M+H)⁺.

(31) 1,5-diacetil-3-[(3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



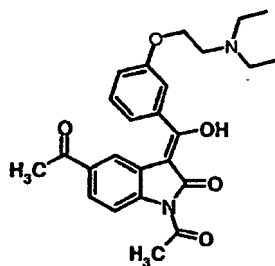
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3-dietilamino-etoxi-benzoico.

Rendimiento: 43% del rendimiento teórico

$C_{25}H_{28}N_2O_5$ (PM = 436,500)

Espectro de masas: $m/z = 437$ (M+H)⁺.

(31) 1,5-diacetil-3-[(3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona



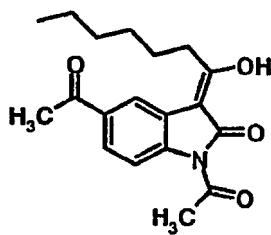
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3-dietilamino-etoxi-benzoico.

Rendimiento: 43% del rendimiento teórico

$C_{25}H_{28}N_2O_5$ (PM = 436,500)

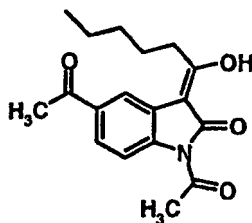
Espectro de masas: $m/z = 437$ (M+H)⁺.

(32) 1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-heptilideno)-2-indolinona



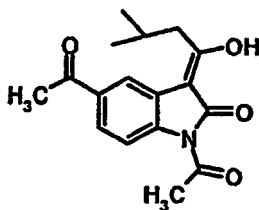
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido heptanoico.

(33) 1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-hexilideno)-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido hexanoico.

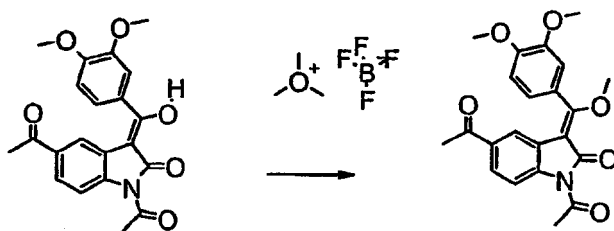
(34) 1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-3-metil-butilideno)-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido isovaleriánico.

Ejemplo VI

1,5-diacetil-3-[(3,4-dimetoxi-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se suspenden 4,0 g (10,5 mmoles) de la 1,5-diacetil-3-[(3,4-dimetoxi-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V) en 100 ml de cloruro de metileno y se tratan a temperatura ambiente con 3,1 g (21 mmoles) de tetrafluorborato de trimetiloxonio y 7,2 ml de la base de Hünig (etildiisopropilamina). Se agita la solución durante 3 h, después se le añaden otros 1,55 g de tetrafluorborato de trimetiloxonio y 3,5 ml de base de Hünig y se agitan durante una

ES 2 317 201 T3

noche. Después de añadir otra vez estas mismas cantidades de reactivo y de agitar durante 5 h más se lava la mezcla reaccionante tres veces con agua, se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra en el rotavapor. Se cromatografía el residuo en una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 9:1, se reúnen las fracciones correspondientes y se concentran en el rotavapor.

Rendimiento: 1,6 g (37% del rendimiento teórico).

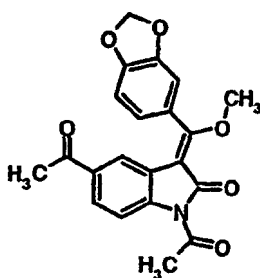
$R_f = 0,78$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 50:1).

$C_{22}H_{21}NO_6$ (PM = 395,409)

Espectro de masas: $m/z = 396$ (M+H)⁺.

De modo similar al ejemplo VI se obtienen los compuestos siguientes:

(1) 1,5-diacetil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.1).

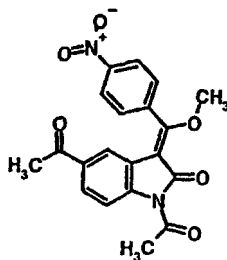
Rendimiento: 85% del rendimiento teórico

$R_f = 0,55$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{21}H_{17}NO_6$ (PM = 379,366)

Espectro de masas: $m/z = 380$ (M+H)⁺.

(2) 1,5-diacetil-3-[(4-nitro-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(4-nitro-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.2).

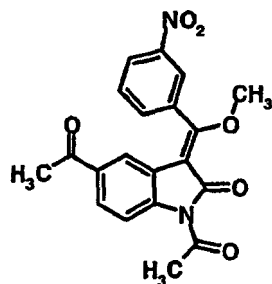
Rendimiento: 82% del rendimiento teórico

$R_f = 0,55$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{20}H_{16}N_2O_6$ (PM = 380,354)

Espectro de masas: $m/z = 381$ (M+H)⁺.

(3) 1,5-diacetil-3-[(3-nitro-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(3-nitro-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.3).

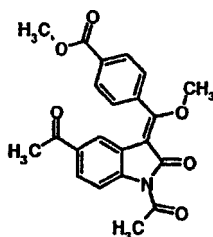
Rendimiento: 43% del rendimiento teórico

$R_f = 0,44$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{20}H_{16}N_2O_6$ (PM = 380,354)

Espectro de masas: $m/z = 381$ (M+H)⁺.

(4) 1,5-diacetil-3-[(4-metiloxycarbonil-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(4-metiloxycarbonil-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.4).

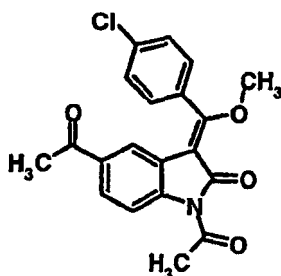
Rendimiento: 52% del rendimiento teórico

$R_f = 0,56$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{22}H_{19}NO_6$ (PM = 393,393)

Espectro de masas: $m/z = 394$ (M+H)⁺.

(5) 1,5-diacetil-3-[(4-cloro-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(4-cloro-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.5).

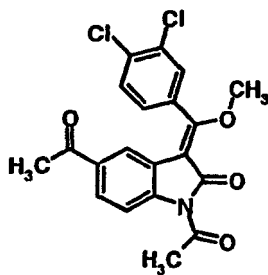
Rendimiento: 65% del rendimiento teórico

$C_{20}H_{16}ClNO_4$ (PM = 369,802)

Espectro de masas: $m/z = 370/372$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(6) 1,5-diacetil-3-[(3,4-dicloro-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



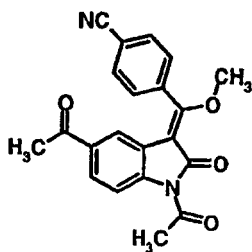
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.6).

Rendimiento: 72% del rendimiento teórico

$C_{20}H_{15}Cl_2NO_4$ (PM = 404,247)

Espectro de masas: $m/z = 404/406/408$ (M+H)⁺.

(7) 1,5-diacetil-3-[(4-ciano-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



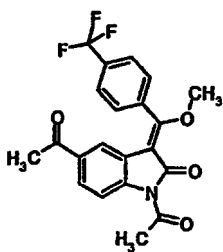
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(4-ciano-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.7).

Rendimiento: 53% del rendimiento teórico

$C_{21}H_{16}N_2O_4$ (PM = 360,367)

Espectro de masas: $m/z = 361$ (M+H)⁺.

(8) 1,5-diacetil-3-[(4-trifluorometil-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



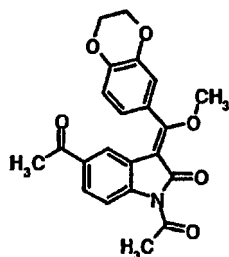
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(4-trifluorometil-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.8).

Rendimiento: 37% del rendimiento teórico

$C_{21}H_{16}F_3NO_4$ (PM = 403,354)

Espectro de masas: $m/z = 404$ (M+H)⁺.

(9) 1,5-diacetil-3-[(2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-6-il)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-6-il)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.9).

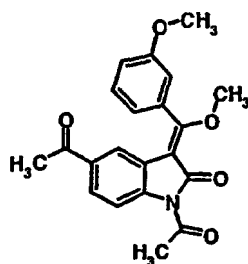
Rendimiento: 52% del rendimiento teórico

$R_f = 0,82$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{22}H_{19}NO_6$ (PM = 393,393)

Espectro de masas: $m/z = 394$ (M+H)⁺.

(10) 1,5-diacetil-3-[(3-metoxi-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(3-metoxi-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.10).

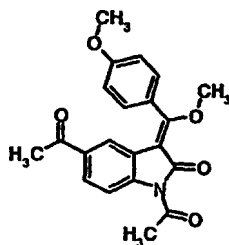
Rendimiento: 48% del rendimiento teórico

$R_f = 0,40$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{21}H_{19}NO_5$ (PM = 365,383)

Espectro de masas: $m/z = 366$ (M+H)⁺.

(11) 1,5-diacetil-3-[(4-metoxi-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(4-metoxi-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.11).

Rendimiento: 85% del rendimiento teórico

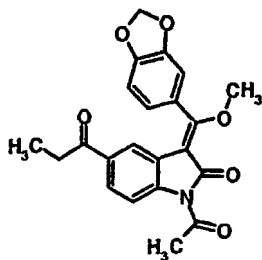
$R_f = 0,35$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{21}H_{19}NO_5$ (PM = 365,383)

Espectro de masas: $m/z = 366$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(12) 1-diacetil-5-propionil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1-diacetil-5-propionil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.12).

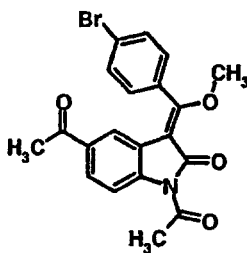
Rendimiento: 98% del rendimiento teórico

$R_f = 0,63$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{22}H_{19}NO_6$ (PM = 393,393)

Espectro de masas: $m/z = 394$ (M+H)⁺.

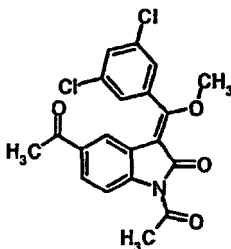
(13) 1,5-diacetil-3-[(4-bromofenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(4-bromofenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.13).

Rendimiento: 48% del rendimiento teórico

(14) 1,5-diacetil-3-[(3,5-dicloro-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(3,5-dicloro-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.14).

Rendimiento: 44% del rendimiento teórico

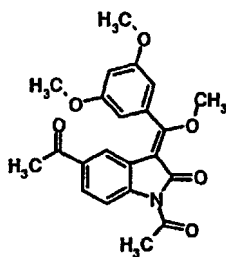
$R_f = 0,86$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{19}H_{13}Cl_2NO_4$ (PM = 390,221)

Espectro de masas: $m/z = 388/390/392$ (Cl₂, M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(15) 1,5-diacetil-3-[(3,5-dimetoxi-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(3,5-dimetoxi-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.15).

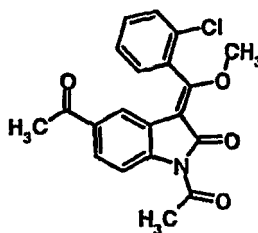
Rendimiento: 74% del rendimiento teórico

$R_f = 0,65$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{22}H_{21}NO_6$ (PM = 395,409)

Espectro de masas: $m/z = 396$ (M+H)⁺.

(16) 1,5-diacetil-3-[(2-cloro-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



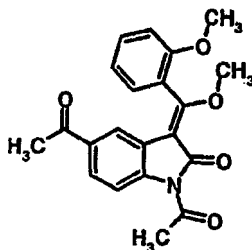
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(2-cloro-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.16).

Rendimiento: 54% del rendimiento teórico

$C_{20}H_{16}ClNO_4$ (PM = 369,802)

Espectro de masas: $m/z = 370/372$ (M+H)⁺.

(17) 1,5-diacetil-3-[(2-metoxi-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(2-metoxi-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.17).

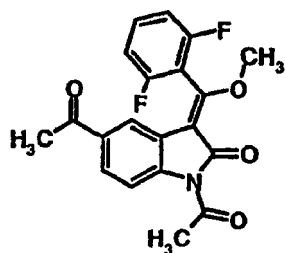
Rendimiento: 56% del rendimiento teórico

$C_{21}H_{19}NO_5$ (PM = 365,383)

Espectro de masas: $m/z = 366$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(18) 1,5-diacetil-3-[(2,6-difluor-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



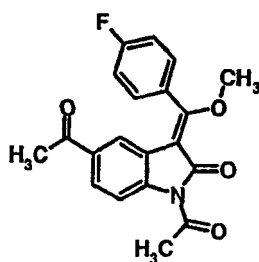
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(2,6-difluor-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.18).

Rendimiento: 59% del rendimiento teórico

$C_{20}H_{15}F_2NO_4$ (PM = 3371,337)

Espectro de masas: $m/z = 372$ (M+H)⁺.

(19) 1,5-diacetil-3-[(4-fluorfenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



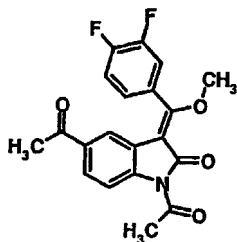
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(4-fluorfenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.19).

Rendimiento: 88% del rendimiento teórico

$C_{20}H_{16}FNO_4$ (PM = 353,347)

Espectro de masas: $m/z = 354$ (M+H)⁺.

(20) 1,5-diacetil-3-[(3,4-difluor-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(3,4-difluor-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.20).

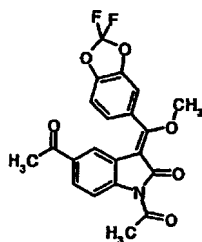
Rendimiento: 23% del rendimiento teórico

$C_{20}H_{15}F_2NO_4$ (PM = 371,334)

Espectro de masas: $m/z = 372$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(21) 1,5-diacetil-3-[(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



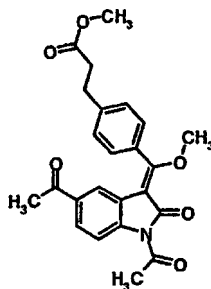
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.21).

Rendimiento: 6% del rendimiento teórico

$C_{21}H_{15}F_2NO_6$ (PM = 415,346)

Espectro de masas: $m/z = 416$ (M+H)⁺.

(22) 1,5-diacetil-3-[(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



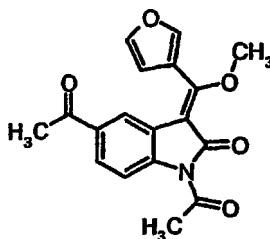
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V. 22).

Rendimiento: 63% del rendimiento teórico

$C_{24}H_{23}NO_6$ (PM = 421,447)

Espectro de masas: $m/z = 422$ (M+H)⁺.

(23) 1,5-diacetil-3-[furan-3-il-metoxi-metilideno]-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[furan-3-il-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.25).

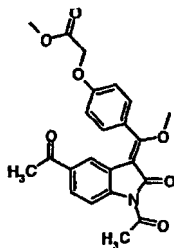
Rendimiento: 59% del rendimiento teórico.

$C_{18}H_{15}NO_5$ (PM = 325,324)

Espectro de masas: $m/z = 326$ (M+H)⁺.

ES 2 317 201 T3

(24) 1,5-diacetil-3-[(4-metoxycarbonilmetoxi-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



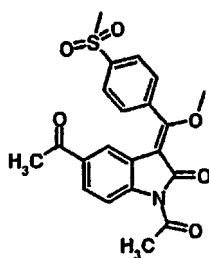
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(4-metoxycarbonilmetoxi-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona.

Rendimiento: 24% del rendimiento teórico

$C_{23}H_{21}NO_7$ (PM = 423,415)

Espectro de masas: $m/z = 424$ (M+H)⁺.

(25) 1,5-diacetil-3-[(4-metilsulfonil-fenil)-metoxi-metilideno]-2-indolinona



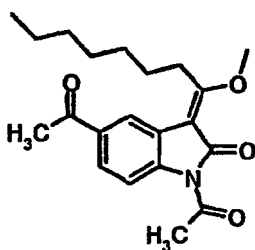
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-[(4-metilsulfonil-fenil)-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.28).

Rendimiento: 20% del rendimiento teórico

$C_{21}H_{19}NO_6S$ (PM = 413,445)

Espectro de masas: $m/z = 414$ (M+H)⁺.

(26) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-octilideno)-2-indolinona



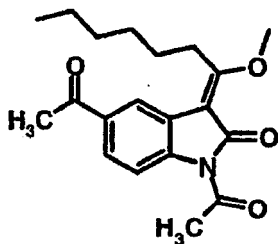
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-(1-hidroxil-octilideno)-2-indolinona (ej. VIII).

Rendimiento: 82% del rendimiento teórico

$C_{21}H_{27}NO_4S$ (PM = 357,443)

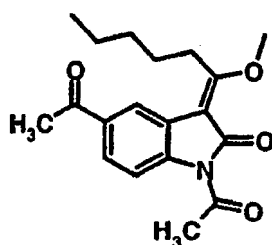
Espectro de masas: $m/z = 358$ (M+H)⁺.

(27) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-heptilideno)-2-indolinona



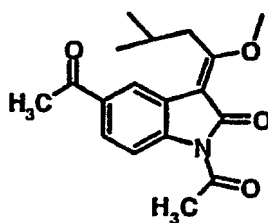
Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-heptilideno)-2-indolinona (ej. V.32).

(28) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-hexilideno)-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-hexilideno)-2-indolinona (ej. V.33).

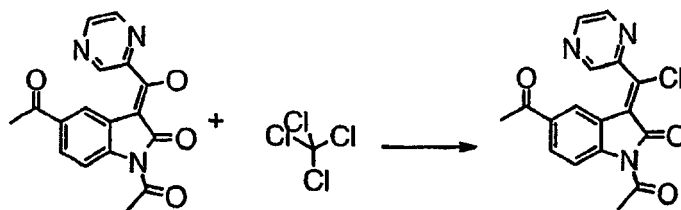
(29) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-3-metil-butilideno)-2-indolinona



Se obtiene a partir de la 1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-3-metil-butilideno)-2-indolinona (ej. V.34).

Ejemplo VII

1,5-diacetil-3-[cloro-(pirazin-2-il)-metilideno]-2-indolinona



Se disuelven 1,2 g (3,7 mmoles) de la 1,5-diacetil-3-[pirazin-2-il-hidroxi-metilideno]-2-indolinona (ej. V.23) en 50 ml de dioxano y se mantienen en ebullición a reflujo durante 5 h junto con 2 ml de tetracloruro de carbono y 2 g de trifenilfosfina. Después se deja enfriar y se concentra. Se cromatografía el residuo en una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 25:1, se recogen las fracciones de interés y se concentran en el rotavapor.

ES 2 317 201 T3

Rendimiento: 400 mg (40% del rendimiento teórico)

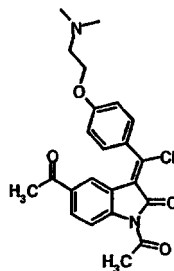
$R_f = 0,70$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

5 $C_{17}H_{12}ClN_3O_3$ (PM = 341,756)

Espectro de masas: $m/z = 342/344$ (M+H)⁺ (Cl)

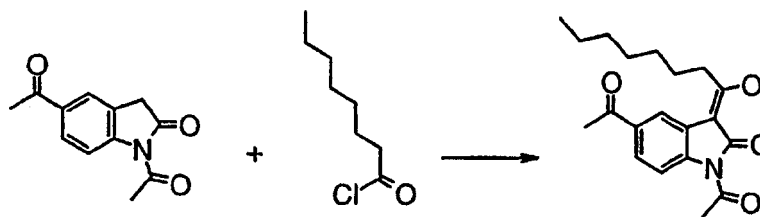
10 De modo similar al ejemplo VII se obtienen los compuestos siguientes:

(1) 1,5-diacetil-3-[cloro-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil)-metilideno]-2-indolinona



Ejemplo VIII

1,5-diacetil-3-(1-hidroxioctilideno)-2-indolinona



40 Se disuelven 4,3 g (20 mmoles) de la 1,5-diacetil-2-indolinona (ej. II) en 20 ml de dimetilformamida, se les añaden 490 mg de dimetilaminopiridina (DMAP) y 6 ml de trietilamina y se enfrían en un baño de hielo. A esta solución de le añaden 3,8 ml (22 mmoles) de cloruro de octanoilo en 20 ml de dimetilformamida y se agita durante 10 min más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 150 ml de cloruro de metileno y 150 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra en el rotavapor. Se cromatografía el residuo en una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 95:5.

Rendimiento: 740 mg (11% del rendimiento teórico)

50 $C_{20}H_{25}NO_4$ (PM = 343,417)

Espectro de masas: $m/z = 344$ (M)⁺.

Obtención de los compuestos finales

55 eluyentes:

A: cloruro de metileno/metanol = 9:1

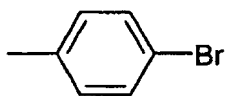
60 B: cloruro de metileno/metanol = 4:1

C: cloruro de metileno/metanol/amoníaco conc. = 9:1:0,1

D: cloruro de metileno/metanol = 30:1

65 E: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 9:1:0,1

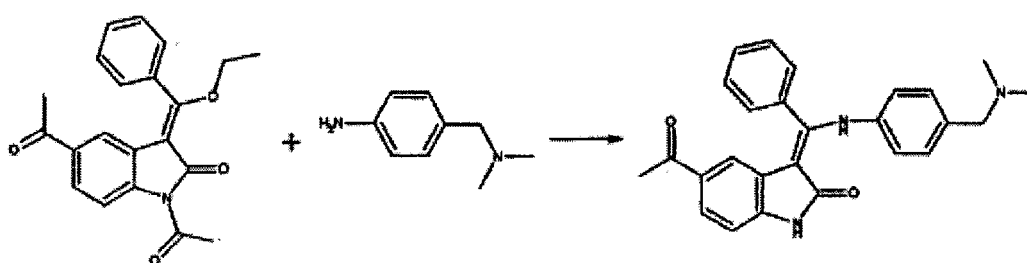
En las fórmulas de la tabla, el enlace marcado como libre indica siempre el enlace del resto correspondiente con el punto de unión a la molécula. El término “-CH₃” indica también en la tabla un resto metilo; el símbolo



indica un grupo 4-bromofenilo.

Ejemplo 1

5-acetil-3-[(4-dimetilaminometilfenilamino)-fenil-metilideno]-2-indolinona



Se suspenden 200 mg (0,57 mmoles) de la 1,5-diacetil-3-[etoxi-fenil-metilideno]-2-indolinona (ej. III) en 5 ml de dimetilformamida y se agitan a 80°C con 86 mg (0,57 mmoles) de 4-dimetilaminometil-fenilamina durante unas 5 h. Se trata el producto intermedio protegido con acetilo, sin purificar, con 2 ml de amoníaco conc. y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después se concentra y se cromatografía el residuo en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de cloruro de metileno/metanol.

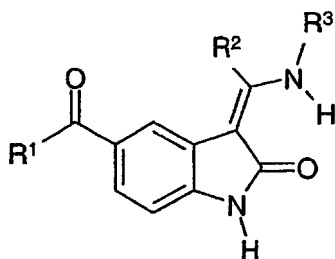
Rendimiento: 100 mg (42% del rendimiento teórico)


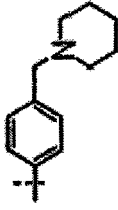

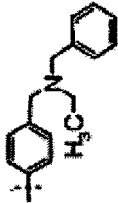
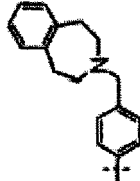
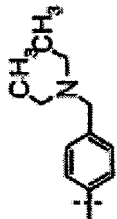
$R_f = 0,27$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{26}H_{25}N_3O_2$ (PM = 411,502)

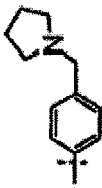
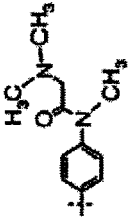
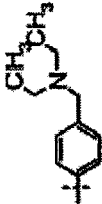
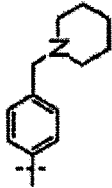
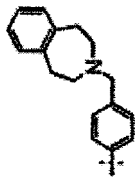
Espectro de masas: $m/z = 412$ (M+H)⁺.

De modo similar al ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos de la fórmula I:

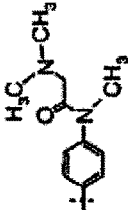
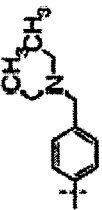
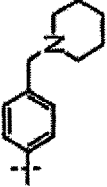
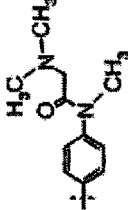
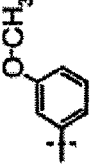
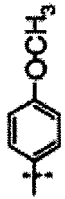


Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	Rf (Eluyente)
1.001	Me	Ph		III 60,5	(M+H) ⁺ ≈ 432/434 (Br)	0,6 (AcOEt/Ciclohexano/ MeOH 9:9:2)
1.002	Me	Ph		III 35,0	(M+H) ⁺ ≈ 451	0,4 (A)
1.003	Me	Ph		III 56,7	(M+H) ⁺ = 387	no determinado
1.004	Me	Ph		III 74,9	(M+H) ⁺ ≈ 502	0,2 (D)
1.005	Me	Ph		III 56,2	(M+H) ⁺ ≈ 514	0,38 (A)
1.006	Me	Ph		III 47,7	(M+H) ⁺ ≈ 440	0,3 (A)

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	Rf (Gel de sílice) (Eluyente)
1.007	Me	Ph		III 47,9	(M+H) ⁺ ≈ 438	0,31 (A)
1.008	Me	Ph		III 20,5	(M+H) ⁺ ≈ 469	0,24 (A)
1.009	Et	Ph		IV 3 55,1	(M+H) ⁺ ≈ 454	0,3 (A)
1.010	Et	Ph		IV 3 14,6	(M+H) ⁺ ≈ 464	0,33 (A)
1.011	Et	Ph		IV 3 24,1	(M+H) ⁺ ≈ 528	0,33 (A)

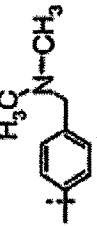
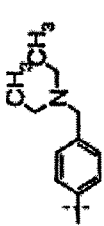
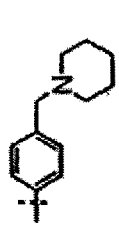
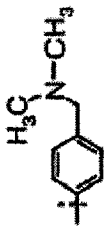
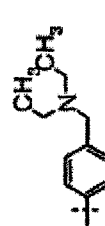
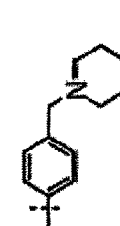
(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	Rf (Gel de sílice) (Eluyente)
1.012	Et	Ph		IV.328,0	(M+H) ⁺ ≈ 483	0,27 (A)
1.013	n-C ₈ H ₁₇	Ph		IV.453,2	(M+H) ⁺ ≈ 494	0,32 (A)
1.014	n-C ₈ H ₁₇	Ph		IV.479,9	(M+H) ⁺ ≈ 506	0,28 (A)
1.015	n-C ₈ H ₁₇	Ph		IV.454,1	(M+H) ⁺ ≈ 523	0,33 (A)
1.016	Me	Ph		III.30,8	(M+H) ⁺ ≈ 383	0,32 (A)
1.017	Me	Ph		III.57,0	(M+H) ⁺ ≈ 383	0,26 (A)

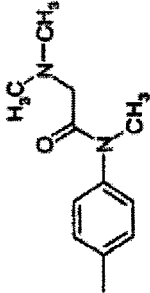
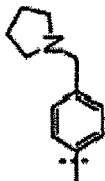
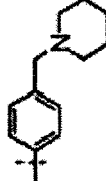
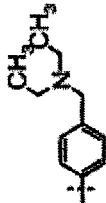
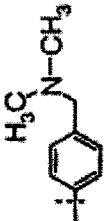
(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	Rf (Eluyente)	(Gel de sílice)
1.018	Me	Ph		III 53,0	(M+H) ⁺ = 468	0,19 (A)	
1.019	Me	Ph		III 9,8	(M+H) ⁺ = 454	0,37 (A)	
1.020	Me	Ph		III 35,5	(M+H) ⁺ = 497	0,39 (B)	
1.021	Me	Ph		III 70,0	(M+H) ⁺ = 440	0,15 (A)	
1.022	Ph	Ph		III 2 28,4	(M+H) ⁺ = 531	0,46 (A)	

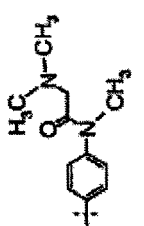
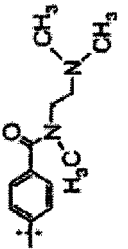
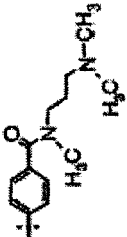
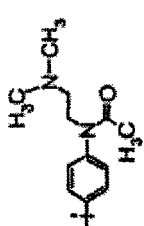
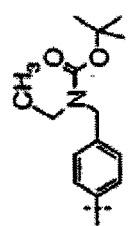
(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	R _f (Eluyente)
1.023	Ph	Ph		III,2 46,3	(M+H) ⁺ ≈ 474	0,45 (A)
1.024	Ph	Ph		III,2 46,5	(M+H) ⁺ ≈ 502	0,48 (A)
1.025	Ph	Ph		III,2 57,4	no determinado	0,46 (A)
1.026	n-Pr	Ph		IV,5 33,1	(M+H) ⁺ ≈ 440	0,32 (A)
1.027	n-Pr	Ph		IV,5 32,3	(M+H) ⁺ ≈ 468	0,34 (A)
1.028	n-Pr	Ph		IV,5 83,4	(M+H) ⁺ ≈ 480	0,36 (A)

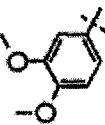
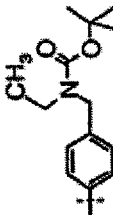
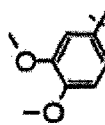
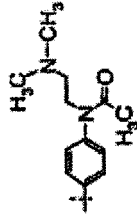
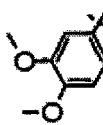
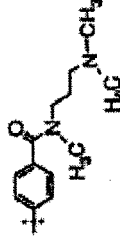
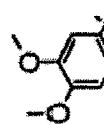
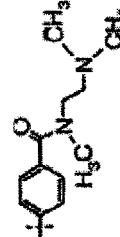
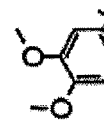
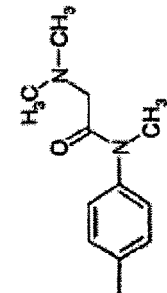
(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	Rf (Eluyente)
1.029	n-Pr	Ph		IV.545,6	(M+H) ⁺ ≈ 497	0,36 (A)
1.030	t-Pr	Ph		IV.129,7	(M+H) ⁺ ≈ 464	0,3 (A)
1.031	t-Pr	Ph		IV.144,6	(M+H) ⁺ ≈ 480	0,25 (A)
1.032	t-Pr	Ph		IV.19,4	(M+H) ⁺ ≈ 466	0,28 (A)
1.033	t-Pr	Ph		IV.122,9	(M+H) ⁺ ≈ 440	0,31 (A)

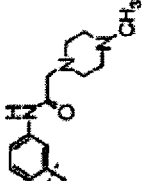
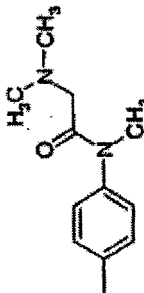
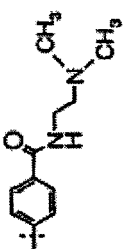
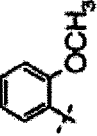
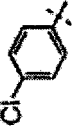
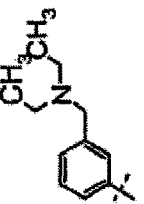
(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	Rf (Eluyente)
1.034	i-Pr	Ph		VI, 1 20,3	(M+H) ⁺ ≈ 497	0,28 (A)
1.035	Me	Ph		III 59, 1	(M+H) ⁺ ≈ 483	0,68 (A)
1.036	Me	Ph		III 42, 2	(M+H) ⁺ ≈ 543	0,23 (B)
1.037	Me	Ph		III 33, 8	(M+H) ⁺ ≈ 483	0,6 (B)
1.038	Me	Ph		III 59, 2	(M+H) ⁺ ≈ 512	0,86 (B)

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	R _f (Eluyente)	(Gel de sílice)
1.039	Me			VI 84,7	(M+H) ⁺ ≈ 572	0,87 (B)	
1.040	Me			VI 40,1	(M+H) ⁺ ≈ 543	0,43 (B)	
1.041	Me			VI 17,8	(M+H) ⁺ ≈ 557	0,36 (B)	
1.042	Me			VI 16,4	(M+H) ⁺ ≈ 543	0,35 (B)	
1.043	Me			VI 61,7	(M+H) ⁺ ≈ 529	0,38 (B)	

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	Rf (Eluyente)
1.044	Me	Ph		III 32,1	(M+H) ⁺ ≈ 510	0,34 (C)
1.045	Me	Ph		III 66,9	(M+H) ⁺ ≈ 469	0,46 (C)
1.046	Me	Ph		III 60,8	(M+H) ⁺ ≈ 483	0,32 (C)
1.047	Me	Ph		III 81,9	(M+H) ⁺ ≈ 385	0,57 (A)
1.048	Me			VI 574,9	(M+H) ⁺ ≈ 474/476 (Cl)	0,26 (A)

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	Rf (Eluyente)
1.049	Me			VI. 1 39,2	(M+H) ⁺ ≈ 456	0,33 (A)
1.050	Me			VI. 2 6,2	(M+H) ⁺ ≈ 527	0,61 (B)
1.051	Me			VI. 9 60,8	(M+H) ⁺ ≈ 470	0,4 (A)
1.052	Me			VI. 11 29,0	(M+H) ⁺ ≈ 440	0,05 (A)
1.053	Me			VI. 10 29,0	(M+H) ⁺ ≈ 442	0,24 (A)
1.054	Me			VI. 14 46,3	(M+H) ⁺ ≈ 480/482/484 (Cl2)	0,33 (A)

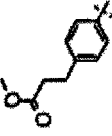
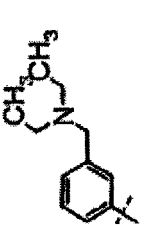
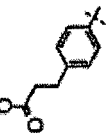
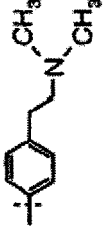
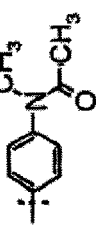
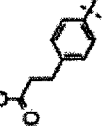
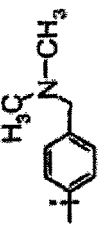
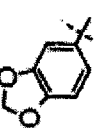
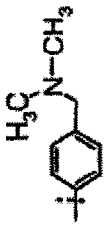
(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	R _t (Gel de sílice) (Eluyente)
1.055	Me			VI.15 58,7	(M+H) ⁺ ≈ 472	0,15 (A)
1.056	Me			VI.9 75,2	(M+H) ⁺ ≈ 471	0,42 (A)
1.057	Me			VI.9 46,8	(M+H) ⁺ ≈ 438	0,44 (A)
1.058	Me			VI.9 25,2	(M+H) ⁺ ≈ 438	0,38 (A)
1.059	Me			VI.9 74,7	(M+H) ⁺ ≈ 498	0,27 (A)

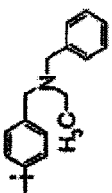
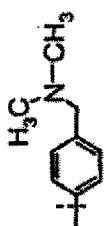
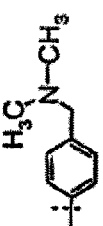
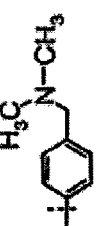
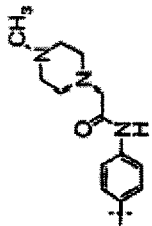
(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	Rf (Eluyente)
1.060	Me			VI.9 39,9	(M+H) ⁺ = 542	0,47 (A)
1.061	Me			VI.7 69,9	(M+H) ⁺ = 446	0,34 (A)
1.062	Me			VI.7 58,2	(M+H) ⁺ = 446	0,23 (A)
1.063	Me			VI.7 47,0	(M+H) ⁺ = 460	0,38 (A)
1.064	Me			VI.7 70,2	(M+H) ⁺ = 450	0,52 (A)

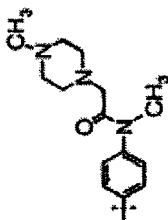
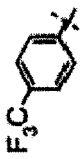



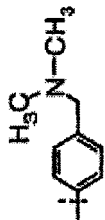
(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	R _f (Eluyente)
1.065	Me			VI, 22 48,1	(M+H) ⁺ ≈ 526	0,37 (A)
1.066	Me			VI, 22 65,9	(M+H) ⁺ ≈ 512	0,22 (A)
1.067	Me	Ph		III 82,3	(M+H) ⁺ ≈ 426	0,6 (A)
1.068	Me			VI, 22 56,5	(M+H) ⁺ ≈ 498	0,36 (A)
1.069	Et			VI, 12 32,3	(M+H) ⁺ ≈ 470	0,13 (A)

(continuación)

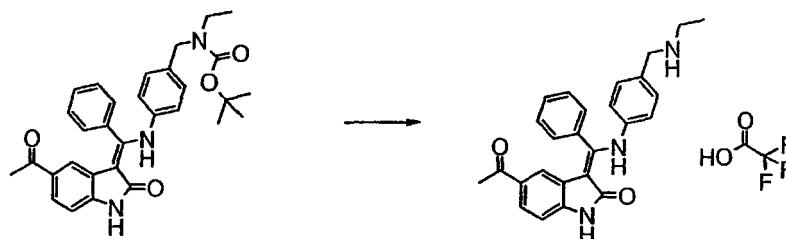
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento [%]	Espectro de Masas (ES) m/z	Rf (Eluyente)	Rf (Gel de sílice)
1.070	Me	Me		IV.283,9	(M+H) ⁺ ≈ 440	0,80 (A)	
1.071	Me	Me		IV.273,0	(M+H) ⁺ ≈ 350	0,33 (A)	
1.072	Me	Et		III.349,0	(M+H) ⁺ ≈ 364	0,33 (E)	
1.073	Me	n-Pr		III.421,0	(M+H) ⁺ ≈ 378	0,52 (C)	
1.074	Me	Ph		III.56,0	(M+H) ⁺ ≈ 510	0,51 (C)	

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Compuesto de partida Rendimiento (%)	Espectro de Masas (ES) m/z	Rf (Eluyente)
1.075	Me	Ph		III.21,0	(M+H) ⁺ ≈ 524	0,49 (C)
1.076	Me			VI.8 64,0	(M+H) ⁺ ≈ 480	0,32 (A)
1.077	Me	n-Bu		III.5 38,0	(M+H) ⁺ ≈ 390	0,45 (E)
1.078	Me			VI.26 62,6	(M+H) ⁺ ≈ 432	0,30 (A)

Ejemplo 2

5-acetil-3-[(4-etilaminometil-fenil-amino)-fenil-metilideno]-2-indolinona, triflato



Se disuelven 250 mg (0,49 mmoles) de la 5-acetil-3-[(4-((tert-butoxicarbonil-etil-amino)-metil)-fenil-amino)-fenil-metilideno]-2-indolinona (ejemplo 1.038) en 10 ml de cloruro de metileno y se les añaden en porciones 5 ml de ácido trifluoroacético. A continuación se mantiene la solución en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentra a sequedad en el rotavapor y se lava el residuo con metanol.

Rendimiento: 300 mg (97% del rendimiento teórico)

$R_f = 0,37$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 4:1)

$C_{26}H_{25}N_3O_2$ (PM = 411,51)

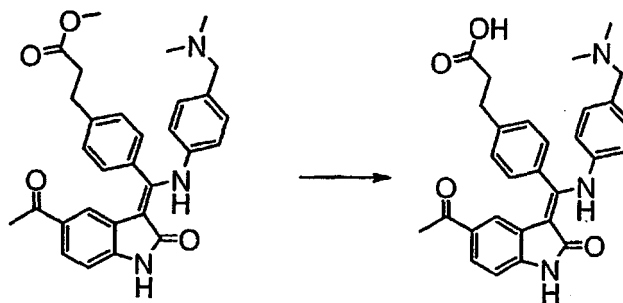
Espectro de masas: $m/z = 412$ (M+H)⁺.

De modo similar al ejemplo 2 se obtienen los siguientes compuestos de la fórmula I, en cada caso en forma de triflato:

ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	prod. partida, rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	R _f (gel de sílice) (elu- yente)
2.001	Me			1.039 93,1	(M+H) ⁺ = 472	0,39 (B)
2.002	Me			1.060 97,5	(M+H) ⁺ = 442	0,21 (A)

Ejemplo 3

5-acetil-3-[[4-(2-carboxi-etil)-fenil]-[4-(dimetilaminometil)-fenilamino]-metilideno]-2-indolinona



Se suspenden 100 mg (0,20 mmoles) de la 5-acetil-3-[[4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil]-[4-(dimetilaminometil)-fenilamino]-metilideno]-2-indolinona (ejemplo 1.068) en 0,4 ml de hidróxido sódico 1 N y 4 ml de metanol y se agitan durante una noche. Después se enfriar se les añaden 0,8 ml de ácido clorhídrico 1 N y se concentran a sequedad. Se recoge el residuo en 20 ml de una mezcla 30:1 de cloruro de metileno/metanol, se seca con sulfato sódico y se concentra.

Rendimiento: 96 mg (98% del rendimiento teórico)

$R_f = 0,50$ (gel de sílice, metanol)

$C_{29}H_{29}N_3O_4$ (PM = 483,565)

Espectro de masas: $m/z = 484$ (M+H)⁺.

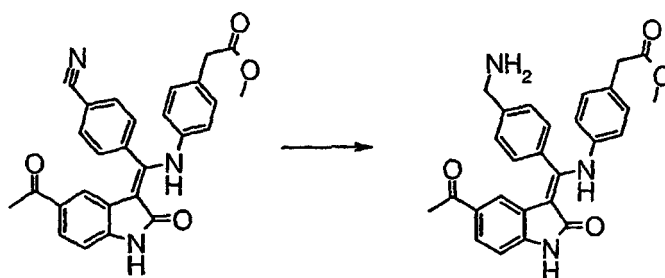
(Tabla pasa a página siguiente)

De modo similar al ejemplo 3 se obtienen los siguientes compuestos de la fórmula I:

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Prod. partida rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	R _f (Gel de sílice) (Eluyente)
3.001	Me			1.055 92,8	(M+H) ⁺ ≈ 457	0,27 (A)
3.002	Me			4.002 45,0	(M+H) ⁺ ≈ 440	0,47 (MeOH)
3.003	Me			1.066 94,8	(M+H) ⁺ ≈ 498	0,29 (MeOH)
3.004	Me			1.065 98	(M+H) ⁺ ≈ 512	0,31 (MeOH)

Ejemplo 4

5-acetil-3-[(4-aminometil-fenil)-(4-(metoxycarbonilmetil)-fenilamino)-metilideno]-2-indolinona



Se disuelven 100 mg (0,22 mmoles) de la 5-acetil-3-[(4-ciano-fenil)-(4-(metoxycarbonilmetil)-fenilamino)-metilideno]-2-indolinona (ejemplo 1.064) en 12 ml de amoníaco metanólico, se les añaden 80 mg de níquel Raney y se hidrogenan a temperatura ambiente durante 7 h con una presión de hidrógeno de 50 psi. Se separa el catalizador por filtración y se concentra la solución. Se cromatografía el residuo en una columna de gel de sílice con una mezcla 30:1 de cloruro de metileno:metanol. Se recoge la fracción deseada y se concentra.

Rendimiento: 10 mg (9% del rendimiento teórico)

$R_f = 0,54$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco conc. = 9:1:0,1)

$C_{27}H_{25}N_3O_4$ (PM = 455,512)

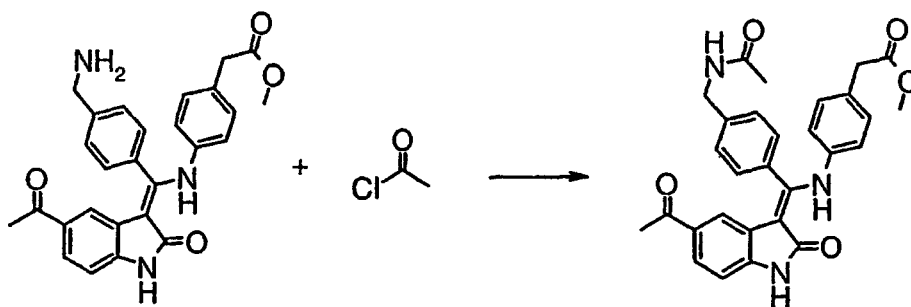
Espectro de masas: $m/z = 456$ (M+H)⁺.

De modo similar al ejemplo 4 se obtienen los siguientes compuestos de la fórmula I:

ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	prod. partida, rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	R _f (gel de sílice) (eluyente)
4.001	Me			1.061 35,7	(M+H) ⁺ = 450	0,28 (C)
4.002	Me			1.062 11,6	(M+H) ⁺ = 450	0,31 (C)

Ejemplo 5

5-acetil-3-[(4-acetilamino-metil-fenil)-(4-(metoxycarbonilmetil)-fenil-amino)-metilideno]-2-indolinona



ES 2 317 201 T3

Se depositan 80 mg (0,17 mmoles) de la 5-acetil-3-[(4-aminometil-fenil)-(4-(metoxycarbonilmetil)-fenilamino)-metilideno]-2-indolinona (ejemplo 4) en 4 ml de cloruro de metileno y se les añaden 75 ml de trietilamina. A esta solución se le añaden por goteo, enfriando con hielo, 40 ml de cloruro de acetilo y se mantiene en agitación durante 10 min más. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 5 h más. Se lava la solución con agua, se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra con succión y se concentra en el rotavapor.

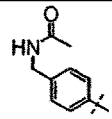
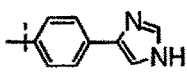
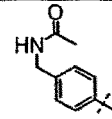
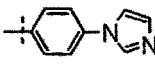
Rendimiento: 46 mg (52% del rendimiento teórico)

$R_f = 0,53$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{29}H_{27}N_3O_5$ (PM = 497,548)

Espectro de masas: $m/z = 496$ (M-H)⁻.

De modo similar al ejemplo 5 se obtienen los siguientes compuestos de la fórmula I:

ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	prod. partida, rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	R _f (gel de sílice) (eluyente)
5.001	Me			4.001 53,5	(M+H) ⁺ = 492	0,20 (C)
5.002	Me			4.002 64,7	(M+H) ⁺ = 492	0,41 (C)

Ejemplo 6

Grageas con 75 mg de sustancia activa

1 núcleo de gragea contiene:

sustancia activa	75,0 mg
fosfato cálcico	93,0 mg
almidón de maíz	35,5 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
hidroxipropilmetilcelulosa	15,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg

230,0 mg

Fabricación

Se mezcla la sustancia activa con el fosfato cálcico, el almidón de maíz, la polivinilpirrolidona, la hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad indicada de estearato magnésico. En una máquina de fabricar tabletas se prensan los comprimidos de un diámetro de aprox. 13 mm, se trituran estos en una máquina adecuada a través de un tamiz de 1,5 mm de anchura de malla y se mezclan con la cantidad restante de estearato magnésico. Se prensa este granulado en una máquina de fabricar tabletas, donde recibe la forma deseada.

ES 2 317 201 T3

peso del núcleo: 230 mg

cuño: 9 mm, abovedado

5

Se recubren los núcleos de gragea así fabricados con una película, que consta esencialmente de hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas recubiertas acabadas se abrillantan con miel de abeja. Peso de la gragea: 245 mg.

10 Ejemplo 7

Tabletas con 100 mg de sustancia activa

Composición:

15

1 tableta contiene:

sustancia activa 100,0 mg

lactosa 80,0 mg

20

almidón de maíz 34,0 mg

polivinilpirrolidona 4,0 mg

25

estearato magnésico 2,0 mg

220,0 mg

30

Procedimiento de fabricación

Se mezclan la sustancia activa, la lactosa, el almidón de maíz y se humedecen de modo homogéneo con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Se tamiza la masa húmeda (anchura de malla: 2,0 mm) y se seca en un estufa de rejillas a 50°C, se tamiza de nuevo (anchura de malla: 1,5 mm) y se le añade el lubricante. La mezcla lista para el prensado se transforma en tabletas.

35

Peso de la tableta: 220 mg

40

Diámetro: 10 mm, biplano, con faceta en ambas caras y ranura para la división en una cara.

Ejemplo 8

45 *Tabletas con 150 mg de sustancia activa*

Composición:

1 tableta contiene:

50

sustancia activa 150,0 mg

lactosa pulv. 89,0 mg

almidón de maíz 40,0 mg

55

ácido silícico coloidal 10,0 mg

polivinilpirrolidona 10,0 mg

60

estearato magnésico 1,0 mg

300,0 mg

65 *Fabricación*

Se mezcla la sustancia activa con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico, se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se pasa por un tamiz de 1,5 mm de anchura de malla.

ES 2 317 201 T3

Se seca el granulado a 45°C, se tritura de nuevo a través del mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato magnésico. Con esta mezcla se prensan las tabletas.

Peso de una tableta: 300 mg

Cuño: 10 mm, plano.

Ejemplo 9

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa

1 cápsula contiene:

sustancia activa	150,0 mg
------------------	----------

almidón de maíz seco	aprox. 180,0 mg
----------------------	-----------------

lactosa pulv.	aprox. 87,0 mg
---------------	----------------

estearato magnésico	3,0 mg
---------------------	--------

aprox. 420,0 mg

Fabricación

Se mezcla la sustancia activa con los adyuvantes, se pasan por un tamiz de 0,75 mm de anchura de malla y se mezclan de forma homogénea en una máquina apropiada. La mezcla final se envasa en cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

Contenido de una cápsula: aprox. 420 mg

Cápsula: de gelatina dura del tamaño 1.

Ejemplo 10

Supositorios con 150 mg de sustancia activa

1 supositorio contiene:

sustancia activa	150,0 mg
------------------	----------

polietilenglicol 1500	550,0 mg
-----------------------	----------

polietilenglicol 6000	460,0 mg
-----------------------	----------

polioxietileno (monoestearato de sorbita)	840,0 mg
-------------------------------------------	----------

2000,0 mg

Fabricación

Después de la fusión de la masa de supositorio se reparte la sustancia de modo homogéneo en ella y se vierte la masa fundida en moldes enfriados previamente.

ES 2 317 201 T3

Ejemplo 11

Suspensión con 50 mg de sustancia activa

5	100 ml de suspensión contienen:	
	sustancia activa	1,00 g
	carboximetilcelulosa, sal Na	0,10 g
10	p-hidroxibenzoato de metilo	0,05 g
	p-hidroxibenzoato de propilo	0,01 g
	azúcar de caña	10,00 g
15	glicerina	5,00 g
	solución de sorbita al 70%	20,00 g
20	aroma	0,30 g
	agua dest.	hasta 100 ml

Fabricación

- 25 Se calienta el agua dest. a 70°C. Se disuelven en ella con agitación el p-hidroxibenzoato de metilo y de propilo así como la glicerina y la carboximetilcelulosa, sal sódica. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se le añade la sustancia activa con agitación y se dispersa de forma homogénea. Se añaden y se disuelven el azúcar, la solución de sorbita y el aroma y se somete la suspensión a vacío con agitación para eliminar el aire ocluido que pueda contener.
- 30 5 ml de suspensión contienen 50 mg de sustancia activa.

Ejemplo 12

Viales con 10 mg de sustancia activa

	Composición:	
40	sustancia activa	10,0 mg
	ácido clorhídrico 0,01 N	cant. suf.
	agua bidest.	hasta 2,0 ml

Fabricación

- 50 Se disuelve la sustancia activa en la cantidad necesaria de HCl 0,01 H, se ajusta hasta isotonía con cloruro sódico, se filtra en condiciones estériles y se envasa en viales de 2 ml.

Ejemplo 13

Viales con 50 mg de sustancia activa

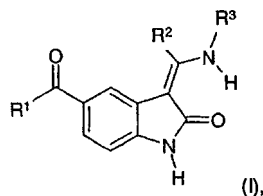
	Composición:	
	sustancia activa	50,0 mg
60	ácido clorhídrico 0,01 N	cant. suf.
	agua bidest.	hasta 10,0 ml

Fabricación

- 65 Se disuelve la sustancia activa en la cantidad necesaria de HCl 0,01 H, se ajusta hasta isotonía con cloruro sódico, se filtra en condiciones estériles y se envasa en viales de 10 ml.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



en la que

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, o

un grupo arilo eventualmente sustituido por un átomo de flúor, cloro o bromo,

entendiéndose por grupo arilo un grupo fenilo o naftilo,

R² es un grupo alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇,

un grupo heteroarilo de 5 ó 6 eslabones provisto de uno a tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por N, S y O, eventualmente sustituido por uno o dos átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o uno o dos restos nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, tanto los heteroátomos como los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos pueden estar unidos entre sí mediante un grupo metilenodioxi, etilenodioxi o difluormetilenodioxi,

un grupo fenilo, con el que está fusionado otro anillo fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones, que tiene de uno a tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por N, S y O, dichos heteroátomos pueden ser iguales o diferentes y dicho biciclo puede estar sustituido por uno o dos átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o uno o dos restos nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃ y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, o

un grupo fenilo, que puede estar sustituido por de uno a tres átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por de uno a tres restos alquilo C₁₋₃, nitro, ciano, amino, di(alquilo C₁₋₃)-amino, di(alquilo C₁₋₃)-carbonilamino, fenilcarbonilamino, (alquilo C₁₋₃)-sulfonilamino, arilsulfonilamino, trifluormetilo, (alquilo C₁₋₃)-sulfonilo, carboxi, alcoxi C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)-amino-alquiloxi C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo, (alquilo C₁₋₃)-aminocarbonilo, hidroxi-carbonil-(alquilo C₁₋₃)-aminocarbonilo, (alcoxi C₁₋₃)-carbonil-(alquilo C₁₋₃)-aminocarbonilo, di(alquilo C₁₋₃)-amino-(alquilo C₁₋₃)-aminocarbonilo, di(alquilo C₁₋₃)-amino-carbonil-alcoxi C₁₋₃, (alquilo C₁₋₃)-amino-carbonil-alcoxi C₁₋₃, carboxi-alcoxi C₁₋₃, (alquiloxi C₁₋₃)-carbonil-alcoxi C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-carbonil-alquilo C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilamino-alquilo C₁₋₃, amino-alquilo C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, (alquilo C₁₋₃)-carbonilamino-alquilo C₁₋₃, ftalimido, pirrolilo o mono- o di(alquilo C₁₋₃)-pirrolilo, los sustituyentes son iguales o diferentes y

R³ es un grupo fenilo, naftilo o heteroarilo recién definido, que puede estar mono-, di- o tri-sustituido

por un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

por un resto ciano, hidroxi, carboxi, alcoxi C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo o di(alquilo C₁₋₃)-amino-alcoxi C₁₋₃,

por un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido por un resto hidroxicarbonilo, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo o heteroarilo,

por un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido por un resto cicloalquilenimino de 3 a 7 eslabones, sobre dicho resto cicloalquilenimino puede estar fusionado un anillo bencénico a través de dos átomos de carbono contiguos,

por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, que sobre el átomo de nitrógeno puede estar sustituido por uno o dos restos alquilo C₁₋₃, fenil-alquilo C₁₋₃ o (alcoxi C₁₋₄)-carbonilo, los sustituyentes son iguales o diferentes,

por un grupo (alquilo C₁₋₃)-carbonil-amino, que puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por un resto alquilo C₁₋₃ o un resto alquilo C₂₋₃ sustituido en un extremo por un resto di(alquilo C₁₋₃)-amino y en la parte alquilo por un resto di(alquilo C₁₋₃)-amino, piperazinilo o 4-(alquilo C₁₋₃)-piperazin-1-ilo,

ES 2 317 201 T3

por un grupo (alquil C₂₋₃)-aminocarbonilo sustituido en la parte alquilo en un extremo por un resto di(alquil C₁₋₃)-amino, que además puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por un resto alquilo C₁₋₃,

o por un grupo heteroarilo,

los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

los grupos alquilo recién mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Compuestos de la fórmula general I, según la reivindicación 1, en los que

R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente y

R¹ significa un resto metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-pentilo, trifluormetilo o fenilo,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Compuestos de la fórmula general I, según la reivindicación 2, en los que

R¹ es un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-pentilo o fenilo,

R² es un grupo alquilo C₁₋₇,

un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos pueden estar unidos entre sí mediante un grupo metilenodioxo, etilenodioxo o difluormetilenodioxo, o

un grupo fenilo, que puede estar sustituido por uno o dos átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por uno o dos restos alquilo C₁₋₃, nitro, ciano, amino, (alquil C₁₋₃)-carbonilamino, fenilcarbonilamino, (alquil C₁₋₃)-sulfonilamino, trifluormetilo, carboxi, alcoxi C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo, (alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, hidroxycarbonil-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, (alcoxi C₁₋₃)-carbonil-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, di(alquilo C₁₋₃)-amino-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, carboxi-alquilo C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-carbonil-alquilo C₁₋₃, amino-C₁₋₃-alquilo o (alquil C₁₋₃)-carbonilamino-alquilo C₁₋₃, los sustituyentes son iguales o diferentes, y

R³ es un grupo fenilo, que puede estar mono- o di-sustituido

por un átomo de flúor, cloro o bromo,

por un grupo ciano, hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo o di(alquil C₁₋₃)-amino-alcoxi C₁₋₃,

por un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido por un resto hidroxycarbonilo, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo o imidazolilo,

por un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido por un resto cicloalquilenimino de 3 a 7 eslabones, sobre dicho resto cicloalquilenimino puede estar fusionado un anillo bencénico a través de dos átomos de carbono contiguos,

por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, que puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos restos alquilo C₁₋₃, bencilo o (alcoxi C₁₋₄)-carbonilo, los sustituyentes son iguales o diferentes,

por un grupo (alquil C₁₋₃)-carbonil-amino, que puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por un resto alquilo C₁₋₃ o un resto alquilo C₂₋₃ sustituido en un extremo por un resto di(alquil C₁₋₃)-amino y en la parte alquilo por un resto di(alquil C₁₋₃)-amino, piperazinilo o 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-ilo,

por un grupo (alquil C₂₋₃)-aminocarbonilo sustituido en la parte alquilo en un extremo por un resto di(alquil C₁₋₃)-amino, que además puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por un resto alquilo C₁₋₃,

o por un grupo imidazolilo,

los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

4. Compuestos de la fórmula general I, según la reivindicación 3, en los que

R¹ significa un grupo metilo,

ES 2 317 201 T3

R² significa un grupo etilo, propilo, butilo o pentilo,

un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos pueden estar unidos entre sí mediante un grupo metilenodioxo, etilenodioxo o difluormetilenodioxo, o

un grupo fenilo que puede estar sustituido por uno o dos átomos de flúor, cloro o bromo o por uno o dos restos alquilo C₁₋₃, ciano, alcoxi C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-carbonil-alquilo C₁₋₃, amino-alquilo C₁₋₃ o (alquil C₁₋₃)-carbonil-amino-alquilo C₁₋₃, los sustituyentes son iguales o diferentes, y

R³ es un grupo fenilo, que puede estar monosustituido

por un átomo de flúor, cloro o bromo,

por un grupo ciano, carboxi, alcoxi C₁₋₃ o (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo,

por un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido por un resto hidroxycarbonilo o (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo,

por un grupo alquilo C₁₋₃ que está sustituido por un resto cicloalquilenimino de 3 a 7 eslabones,

por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, que sobre el átomo de nitrógeno puede estar sustituido por uno o dos restos alquilo C₁₋₃ o (alcoxi C₁₋₄)-carbonilo, los sustituyentes son iguales o diferentes,

por un grupo (alquil C₁₋₃)-carbonil-amino, que puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por un resto alquilo C₁₋₃ o un resto alquilo C₂₋₃ sustituido en un extremo por un resto di(alquil C₁₋₃)-amino y en la parte alquilo por un resto di(alquil C₁₋₃)-amino o 4-(metil)-piperazin-1-ilo,

o por un grupo (alquil C₂₋₃)-aminocarbonilo sustituido en la parte alquilo en un extremo por un resto di(alquil C₁₋₃)-amino, que además puede estar sustituido sobre el átomo de nitrógeno por un resto alquilo C₁₋₃,

o bien disustituido por un resto hidroxilo y un resto di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,

los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

los grupos alquilo recién mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

5. Compuestos de la fórmula general I, según la reivindicación 4, en los que

R¹ es un grupo metilo,

R² es un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos están unidos entre sí a través de un grupo metilenodioxo o etilenodioxo, o

un grupo fenilo, que puede estar sustituido por uno o dos grupos metoxi, y

R³ es un grupo fenilo, está sustituido

por un grupo ciano o

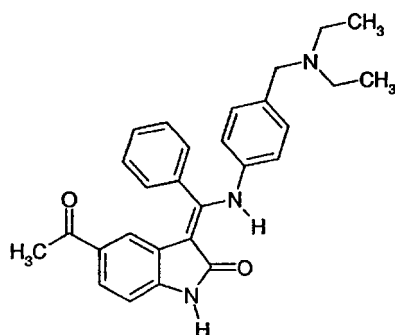
por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, que sobre el átomo de nitrógeno puede estar sustituido por uno o dos restos alquilo C₁₋₃, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

los grupos alquilo recién mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

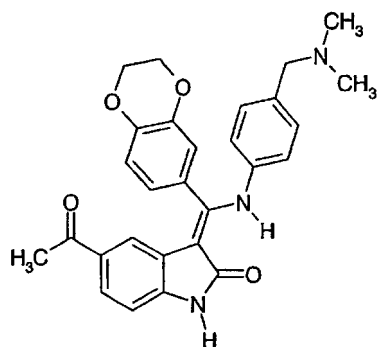
sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

6. Los siguientes compuestos la fórmula general I según la reivindicación 1:

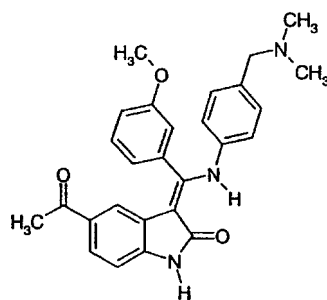
(a) 5-acetil-3-{[4-(dietilaminometil)-fenilamino]-fenil-metilideno}-2-indolinona



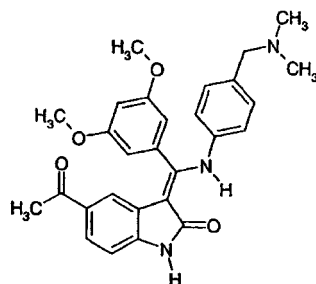
(b) 5-acetil-3-{[4-(dimetilamino-metil)-fenilamino]-(2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-6-il)-metilideno}-2-indolinona



(c) 5-acetil-3-{[4-(dimetilaminometil)-fenilamino]-(3-metoxi-fenil)-metilideno}-2-indolinona

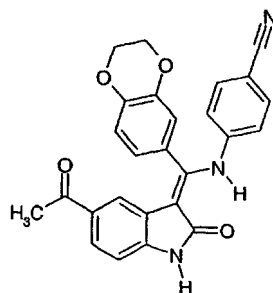


(d) 5-acetil-3-{[4-(dimetilaminometil)-fenilamino]-(3,5-dimetoxi-fenil)-metilideno}-2-indolinona

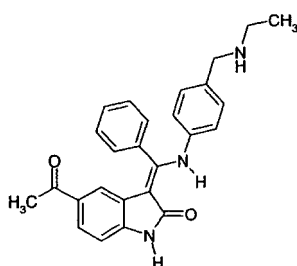


ES 2 317 201 T3

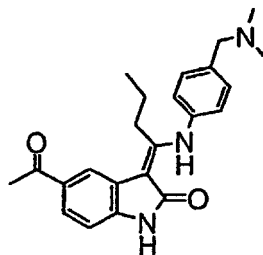
(e) 5-acetil-3-[(4-ciano-fenilamino)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-metilideno]-2-indolinona



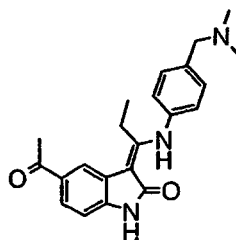
(f) 5-acetil-3-{[4-(etilaminometil)-fenilamino]-fenil-metilideno}-2-indolinona



(g) 5-acetil-3-[1-(4-(dimetilaminometil)-fenilamino)-butilideno]-2-indolinona



(h) 5-acetil-3-[1-(4-(dimetilaminometil)-fenilamino)-propilideno]-2-indolinona



y sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

7. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según por lo menos una de las reivindicaciones de 1 a 6 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

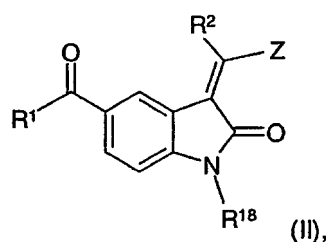
8. Medicamentos que contienen un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones de 1 a 6 o una sal fisiológicamente compatibles según la reivindicación 7 junto con eventualmente uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

9. Uso de un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones de 1 a 7 para la fabricación de un medicamento idóneo para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I y de tipo II, de los trastornos asociados con la diabetes, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la apoplejía, las lesiones neurotraumáticas y los trastornos bipolares.

10. Procedimiento para la fabricación de un medicamento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque por medios no químicos se incorpora un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones de 1 a 7 a uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

11. Procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones de 1 a 7, **caracterizado** porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que

R¹ y R² tienen los significados definidos en una de las reivindicaciones de 1 a 6,

R¹⁸ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama y

Z es un grupo saliente,

con una amina de la fórmula general



en la que R³ tiene el significado definido en una de las reivindicaciones de 1 a 6, para ello los grupos hidroxilo, amino o imino eventualmente existentes en los restos R² y/o R³ podrán protegerse transitoriamente con grupos protectores adecuados;

b) para la obtención de un compuesto de la fórmula I, que contenga un grupo aminocarbonilo, se hace reaccionar un compuesto, que contiene un grupo carboxilo, con una amina apropiada,

c) para la obtención de un compuesto de la fórmula I, que contenga un grupo carbonilamino, se hace reaccionar un compuesto, que contiene un grupo amino, con un cloruro de ácido apropiado,

d) para la obtención de un compuesto de la fórmula I, que contenga un grupo aminometilo, se hidrogena un compuesto, que contiene un grupo ciano, para obtener un derivado aminometilo apropiado,

e) para la obtención de un compuesto de la fórmula I, que contenga un grupo amino, se hidrogena un compuesto, que contiene un grupo nitro,

y/o a continuación se eliminan los grupos protectores eventualmente empleados durante la reacción,

y/o se separan los compuestos de la fórmula general I así obtenidos en sus enantiómeros y/o diastereómeros,

y/o se convierten los compuestos de la fórmula I obtenidos en sus sales, en especial para el uso farmacéutico en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.