



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 331**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 209/08</b> (2006.01)	<b>C07D 209/42</b> (2006.01)
<b>C07D 209/88</b> (2006.01)	<b>C07D 231/56</b> (2006.01)
<b>C07D 235/08</b> (2006.01)	<b>C07D 277/64</b> (2006.01)
<b>C07D 333/68</b> (2006.01)	<b>C07D 333/70</b> (2006.01)
<b>C07D 401/12</b> (2006.01)	<b>C07C 311/21</b> (2006.01)
<b>A61K 31/404</b> (2006.01)	<b>A61K 31/4162</b> (2006.01)
<b>A61K 31/4184</b> (2006.01)	<b>A61K 31/381</b> (2006.01)
<b>A61K 31/423</b> (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08735421 .3**

96 Fecha de presentación : **14.03.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2125718**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Nuevas arilsulfonilglicinas sustituidas, su obtención y su utilización como composiciones farmacéuticas.**

30 Prioridad: **16.03.2007 DE 10 2007 012 284**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.12.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.12.2010**

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Streicher, Rudiger;  
Wagner, Holger;  
Eckhardt, Matthias;  
Pautsch, Alexander;  
Schuler-Metz, Annette;  
Langkopf, Elke y  
Schoelch, Corinna**

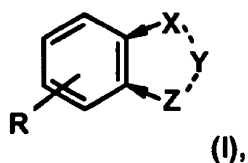
74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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).

Nuevas arilsulfonilglicinas sustituidas, su obtención y su utilización como composiciones farmacéuticas

5      Descripción

La presente invención se refiere a arilsulfonilglicinas sustituidas de la fórmula general I



en la que los grupos R, X, Y y Z tienen los significados de-  
 10 finidos a continuación, incluidos los tautómeros, estereoisó-  
 meros, mezclas de los mismos y sales de los mismos. Esta in-  
 vención se refiere además a composiciones farmacéuticas que  
 contienen un compuesto de la fórmula I según la invención así  
 como al uso de un compuesto según la invención para fabricar  
 15 una composición farmacéutica destinada al tratamiento de  
 trastornos metabólicos, en particular la diabetes mellitus de  
 tipo 1 o de tipo 2. La invención se refiere también a proce-  
 sos para fabricar una composición farmacéutica y para obtener  
 un compuesto según la invención.

20      Los compuestos de la fórmula I son idóneos para preve-  
 nir el efecto inhibidor de la glucógeno-fosforilasa en la  
 actividad de la glucógeno-sintasa ya que interrumpen la in-  
 teracción de glucógeno-fosforilasa a con la subunidad  $G_L$  de  
 la proteína-fosfatasa 1 (PP1) asociada al glucógeno. Los com-  
 25 puestos que tienen estas propiedades estimulan la síntesis  
 del glucógeno y se han propuesto para el tratamiento de tras-

tornos metabólicos, en particular de la diabetes (P. Cohen, Nature Reviews Molecular Cell. Biology 7, 867-874, 2006).

#### Objetivo de la invención

El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar nuevas arilsulfonilglicinas que supriman la interacción de la glucógeno-fosforilasa a con la subunidad G<sub>L</sub> de la proteína-fosfatasa 1 (PP1) asociada al glucógeno.

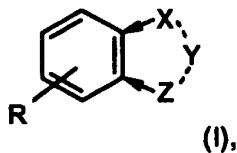
Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas que sean apropiadas para la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos, en particular de la diabetes.

Otro objetivo de esta invención consiste en proporcionar un proceso para la obtención de los compuestos según la invención.

Otros objetivos de la presente invención resultarán evidentes para los expertos tomando en consideración las observaciones anteriores y las que seguirán.

#### Objeto de la invención

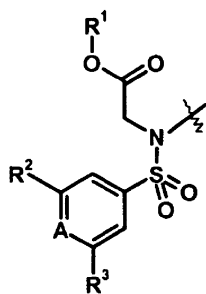
En un primer aspecto, la presente invención se refiere a nuevas arilsulfonilglicinas sustituidas de la fórmula general



en la que

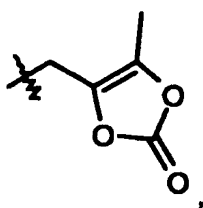
R indica un grupo de la fórmula

3



en la que

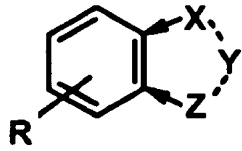
R<sup>1</sup> significa H, alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo de la fórmula



5 en la que el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> mencionado antes para R<sup>1</sup> puede estar sustituido por (alquil C<sub>1-6</sub>)-carboniloxi, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carboniloxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, amino, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazin-1-ilo, aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, 4-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazin-1-il-carbonilo, tetrahidrofuran-3-il-oxi, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquiloxi C<sub>1-3</sub>, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquiloxi C<sub>1-3</sub>, pirrolidin-1-il-alquiloxi C<sub>1-3</sub>, piperidin-1-il-alquiloxi C<sub>1-3</sub>, morfolin-4-il-alquiloxi C<sub>1-3</sub>, piperazin-1-il-alquiloxi C<sub>1-3</sub> o 4-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazin-1-il-alquiloxi C<sub>1-3</sub>,

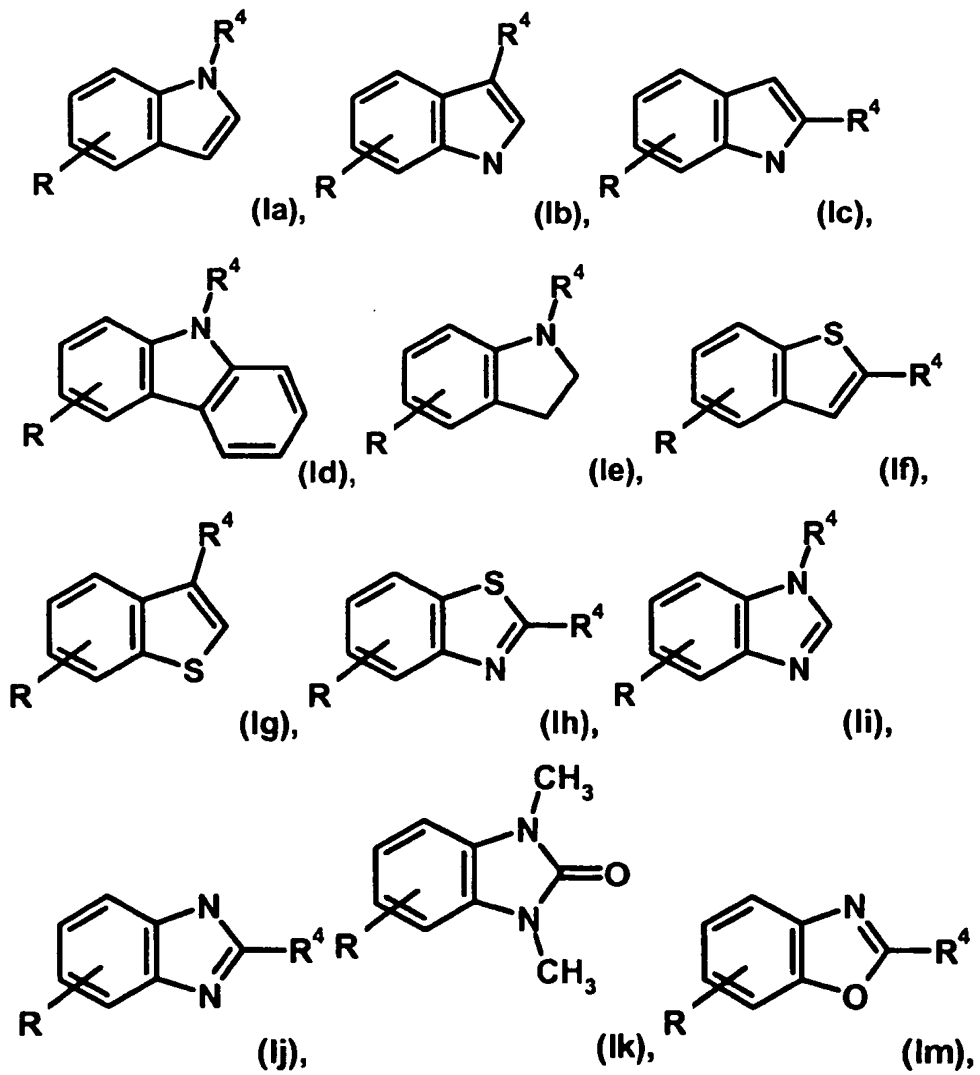
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> con independencia entre sí significan halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, perfluoralquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoralcoxi C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, ciano, nitro o hidroxilo y

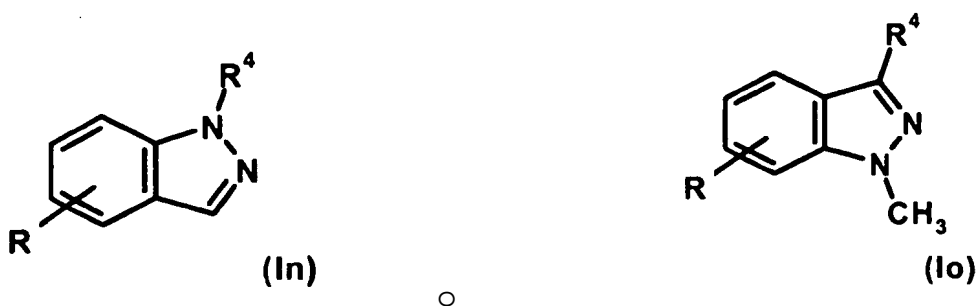
A significa CH o N,  
y el grupo heterocíclico



significa un grupo de las fórmulas

5





en las que los heterociclos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic),  
 (Ie), (If), (Ig), (Ii) y (In) recién mencionadas pueden estar  
 en cada caso opcionalmente sustituidos en los átomos de car-  
 5 bono del anillo de 5 eslabones por uno o dos grupos elegidos  
 entre alquilo C<sub>1-3</sub>, amino-alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>,  
 ciano, perfluoralquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>,  
 alquenilo C<sub>2-4</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo, (perfluoralquil C<sub>1-3</sub>)-  
 carbonilo, carboxilo, (alquiloxi C<sub>1-3</sub>)-carbonilo, carboxi-  
 10 alquilo C<sub>1-3</sub>, aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo o  
 di(alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo, dichos grupos pueden ser idénti-  
 cos o diferentes y cada átomo de carbono puede llevar solo  
 un grupo, y el grupo heterocíclico de la fórmula (Ib) recién  
 mencionado puede estar opcionalmente sustituido sobre el áto-  
 15 mo de nitrógeno del anillo de 5 eslabones por metilo o  
 hidroxycarbonilmetilo, y en las que  
 R<sup>4</sup> significa H, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenil-  
 sulfonil-alquilo C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, carboxilo, (al-  
 coxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo fenilcarbonilo, fenil-(alquil C<sub>1-6</sub>)-  
 20 carbonilo, 5-cloro-1H-indol-2-il-carbonilo, aminocarbonilo,  
 (alquil C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo,  
 (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-aminocarbonilo, N-(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-N-  
 (alquil C<sub>1-6</sub>)-amino-carbonilo, aril-amino-carbonilo, N-oxi-  
 piridilamino-carbonilo, (cicloalquileno de 4 a 7 eslabones)-

imino-carbonilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o (alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, 4-(alquil  $C_{1-3}$ )-piperazin-1-il-carbonilo, (piperazin-2-on-4-il)-carbonilo, aminocarbonil-carbonilo, (alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonil-carbonilo, di(alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonil-carbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonil-carbonilo, piperidin-1-ilcarbonil-carbonilo, morfolin-4-ilcarbonil-carbonilo, piperazin-1-ilcarbonilcarbonilo, 4-metil-piperazin-1-ilcarbonil-carbonilo, (alquil  $C_{1-3}$ )-sulfonilo, fenil-(alquil  $C_{1-3}$ )-sulfonilo o fenilsulfonilo opcionalmente sustituido en el resto fenilo por uno o dos átomos de cloro, dichos grupos (alquil  $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo, di-(alquil  $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo y N-(cicloalquil  $C_{3-6}$ )-N-(alquil  $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo mencionados antes en la definición de  $R^4$  pueden estar en cada caso sustituidos en el resto alquilo por arilo, (alquil  $C_{1-3}$ )-amino, di(alquil  $C_{1-3}$ )-amino, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )-amino, N-(cicloalquil  $C_{3-6}$ )-N-(alquil  $C_{1-6}$ )-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo o (alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonilo y en las que el grupo arilo mencionado antes en la definición de  $R^4$  es un sistema aromático de 6 eslabones que puede contener de 0 a 3 átomos de nitrógeno y puede estar sustituido por nitro.

La invención se refiere también a los tautómeros, estereoisómeros, mezclas y sales, en particular las sales fisiológicamente aceptables, de los compuestos según la invención.

Los compuestos de la fórmula general I según la invención y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, en particular

suprimen la interacción de la glucógeno-fosforilasa a con la subunidad  $G_L$  de la proteína-fosfatasa 1 (PP1) asociada al glucógeno.

Por consiguiente, esta invención se refiere también al uso de los compuestos según la invención, incluidas las sales fisiológicamente aceptables, como composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de la anterior fórmula general I, en la que  $R^1$  no significa hidrógeno, sino que significa uno de los demás grupos mencionados, son los llamados profármacos. Se entiende por profármacos aquellos compuestos que no son activos de por sí, pero que se convierten en el correspondiente compuesto activo "in vivo", cuando se descompone el grupo profármaco.

Esta invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto según la invención o una sal fisiológicamente aceptable según la invención, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

Otro objeto de esta invención es el uso de por lo menos un compuesto según la invención o una sal fisiológicamente aceptable de tal compuesto para fabricar una composición farmacéutica que sea idónea para el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados patológicos, en los que se puede influir suprimiendo la interacción de la glucógeno-fosforilasa a con la subunidad  $G_L$  de la proteína-fosfatasa 1 (PP1) asociada al glucógeno.

La invención se refiere también al uso de por lo menos un compuesto según la invención para fabricar una composición



farmacéutica que sea apropiada para el tratamiento de trastornos metabólicos, por ejemplo la diabetes mellitus de tipo I o II.

La invención se refiere también al uso de por lo menos  
5 un compuesto según la invención para fabricar una composición farmacéutica que suprima la interacción de la glucógeno-fosforilasa a con la subunidad  $G_L$  de la proteína-fosfatasa 1 (PP1) asociada al glucógeno.

Otro objeto de esta invención es un proceso de fabricación de una composición farmacéutica según la invención, caracterizado porque se incorpora un compuesto según la invención a uno o más vehículos y/o diluyentes inertes por métodos no químicos.

La presente invención se refiere también a un proceso  
15 para fabricar compuestos de la fórmula general I según la invención.

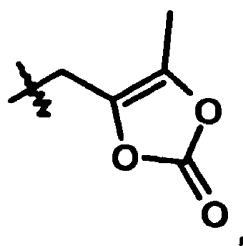
#### Descripción detallada de la invención

A menos que se indique otra cosa, los grupos, radicales y sustituyentes, en particular R, de  $R^1$  a  $R^4$ , X, Y, Z y A,  
20 tienen los significados definidos antes y a continuación.

Si los grupos, sustituyentes o radicales aparecen más de una vez en un compuesto, entonces podrán tener el mismo significado o significados diferentes.

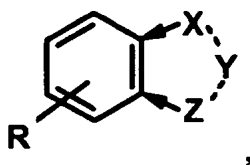
Los compuestos preferidos de la anterior fórmula general I son aquellos, en los que  
25 R significa un grupo de la fórmula recién mencionada, en la que

$R^1$  significa H, alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo de la fórmula

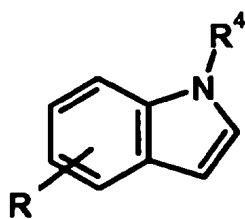


en la que el grupo alquilo  $C_{1-6}$  mencionado anteriormente para  $R^1$  puede estar sustituido por (alquil  $C_{1-6}$ )-carboniloxi, (alcoxi  $C_{1-6}$ )-carboniloxi, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxilo, amino, (alquil  $C_{1-3}$ )-amino, di(alquil  $C_{1-3}$ )-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil  $C_{1-3}$ )-piperazin-1-ilo, aminocarbonilo, (alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo o 4-(alquil  $C_{1-3}$ )-piperazin-1-il-carbonilo,  $R^2$  y  $R^3$  con independencia entre sí significan halógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , perfluoralquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-2}$  o ciano y

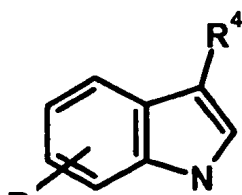
A significa CH o N,  
y el grupo heterocíclico



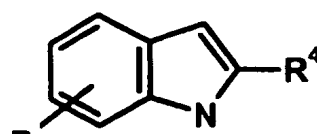
significa un grupo de las fórmulas



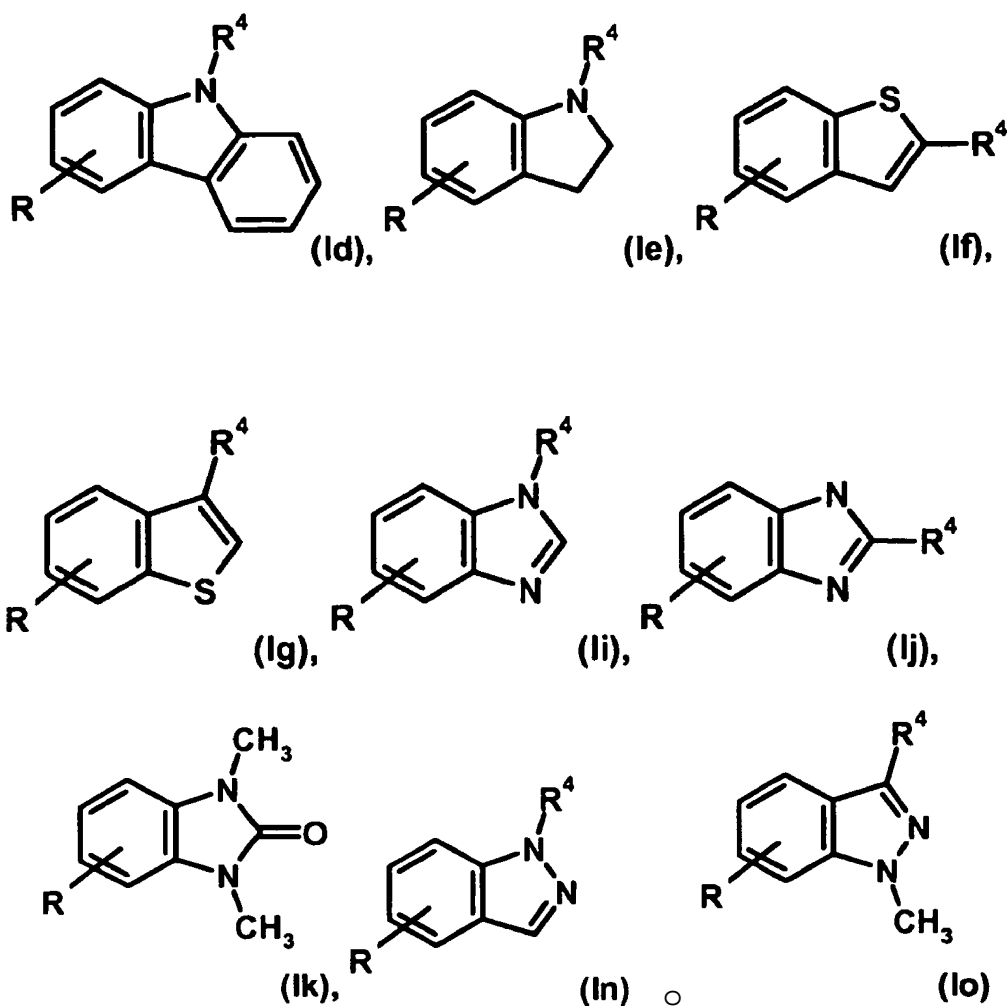
(la),



(lb),



(lc),



en las que los heterociclos recién mencionados de las fórmu-  
 5 las (Ia), (Ib), (Ic), (Ie), (If), (Ig), (Ii) y (In) pueden  
 estar en cada caso opcionalmente sustituidos en los átomos de  
 carbono del anillo de 5 eslabones por uno o dos grupos elegi-  
 dos entre alquilo  $C_{1-3}$ , amino-alquilo  $C_{1-3}$ , hidroxí-alquilo  $C_{1-3}$ ,  
 ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , (alquil  $C_{1-3}$ )-carbonilo, (perfluoro-  
 10 ralquil  $C_{1-3}$ )-carbonilo, carboxilo, (alquiloxi  $C_{1-2}$ )-carbonilo,  
 carboxi-alquilo  $C_{1-2}$ , aminocarbonilo, (alquil  $C_{1-3}$ )-  
 aminocarbonilo o di(alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonilo, dichos grupos  
 pueden ser idénticos o diferentes y cada átomo de carbono  
 puede llevar solo un grupo y

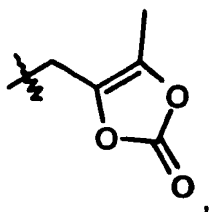
el grupo heterocíclico de la fórmula (Ib) recién mencionado puede estar opcionalmente sustituido sobre el átomo de nitrógeno del anillo de 5 eslabones por metilo o hidroxycarbonilmetilo, y en las que

- 5  $R^4$  significa H, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , fenil-alquilo  $C_{1-4}$ , fenil-sulfonil-alquilo  $C_{1-4}$ , (alquil  $C_{1-4}$ )-carbonilo, carboxilo, (alcoxi  $C_{1-4}$ )-carbonilo, fenilcarbonilo, fenil-(alquil  $C_{1-4}$ )-carbonilo, 5-cloro-1H-indol-2-il-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil  $C_{1-4}$ )-aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-4}$ )-aminocarbonilo,
- 10 (cicloalquil  $C_{3-6}$ )-aminocarbonilo, N-(cicloalquil  $C_{3-6}$ )-N-(alquil  $C_{1-4}$ )-amino-carbonilo, [N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )-amino]-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-carbonilo, 1-(metilaminocarbonil)-etil-amino-carbonilo, aril-amino-carbonilo, aril-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-carbonilo, N-oxi-piridilamino-carbonilo, (cicloalquile-
- 15 no de 4 a 7 eslabones)-imino-carbonilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o metilaminocarbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, 4-(metil)-piperazin-1-ilcarbonilo, (piperazin-2-on-4-il)-carbonilo, aminocarbonil-carbonilo, (alquil  $C_{1-2}$ )-aminocarbonil-carbonilo, di(alquil
- 20  $C_{1-2}$ )-aminocarbonil-carbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonil-carbonilo, piperidin-1-ilcarbonil-carbonilo, morfolin-4-il-carbonil-carbonilo, (alquil  $C_{1-2}$ )-sulfonilo, fenil-(alquil  $C_{1-2}$ )-sulfonilo o fenilsulfonilo opcionalmente sustituido en el resto fenilo por uno o dos átomos de cloro,
- 25 mientras que el grupo arilo mencionado antes en la definición de  $R^4$  es un sistema aromático de 6 eslabones que puede tener de 0 a 2 átomos de nitrógeno y puede estar sustituido por nitro.

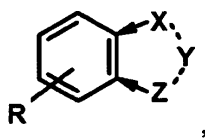
Son preferidos en particular aquellos compuestos de la anterior fórmula general I, en la que

R significa un grupo de la fórmula mencionada antes, en la que

5 R<sup>1</sup> significa H, alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo de la fórmula

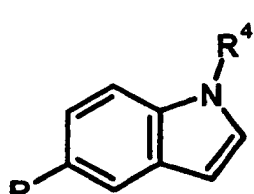


en la que el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> mencionado anteriormente para R<sup>1</sup> puede estar sustituido por alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo o 4- (metil)-piperazin-1-ilo,  
 10 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> con independencia entre sí significan cloro, bromo, alcoxi C<sub>1-2</sub>, alquilo C<sub>2-3</sub> o alquilo C<sub>1-2</sub> y A significa CH o N,  
 y el grupo heterocíclico

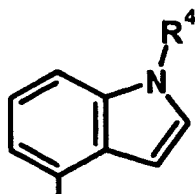


15

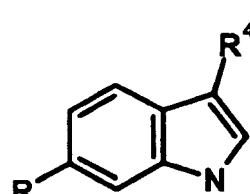
significa un grupo de las fórmulas



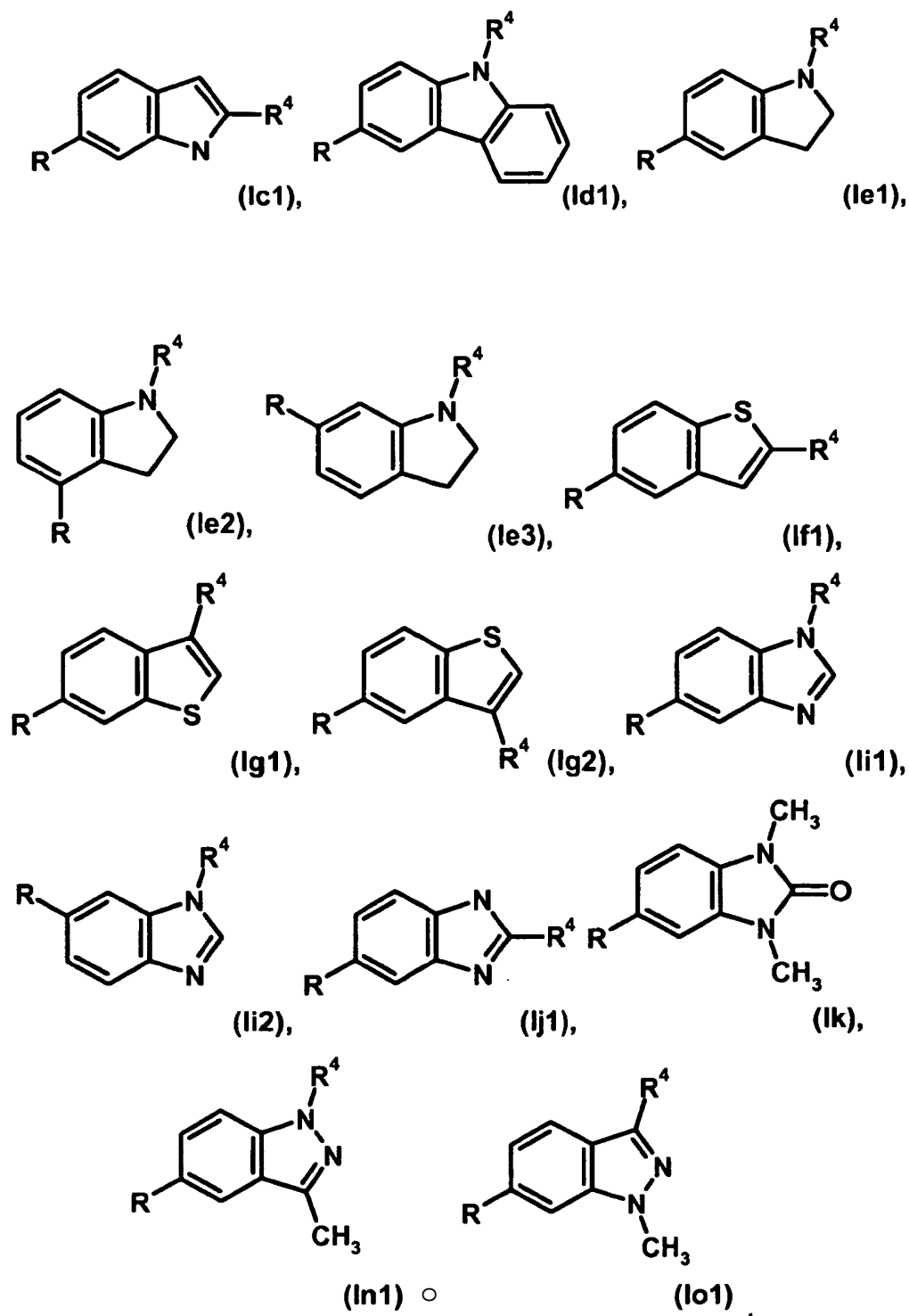
(Ia1),



(Ia2),



(Ib1),



en las que los heterociclos antes mencionados de las fórmulas (Ia1), (Ia2) y (Ie1) pueden estar opcionalmente sustituidos en cada caso sobre los átomos de carbono del anillo de 5 eslabones por un grupo elegido entre alquilo C<sub>1-2</sub>, metilcarbonilo, trifluormetilcarbonilo, carboxilo, metoxi-carbonilo, ami-

nocarbonilo, metil-aminocarbonilo, dimetil-aminocarbonilo, aminometilo e hidroximetilo y  
 en las que el grupo heterocíclico antes mencionado de la fórmula (Ib1) puede estar opcionalmente sustituido sobre el átomo de nitrógeno del anillo de 5 eslabones por metilo o hidroxicarbonilmetilo, y en las que  
 $R^4$  significa H, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , fenil-alquilo  $C_{1-4}$ , fenil-sulfonil-alquilo  $C_{1-4}$ , (alquil  $C_{1-4}$ )-carbonilo, carboxilo, (alcoxi  $C_{1-4}$ )-carbonilo, fenilcarbonilo, fenil-(alquil  $C_{1-4}$ )-carbonilo, 5-cloro-1H-indol-2-il-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil  $C_{1-4}$ )-aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-4}$ )-aminocarbonilo, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )-aminocarbonilo, N-(cicloalquil  $C_{3-6}$ )-N-(alquil  $C_{1-4}$ )-amino-carbonilo, N,N-di(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-carbonilo, 1-(metilaminocarbonil)-etil-amino-carbonilo, fenilamino-carbonilo, (nitrofenil)-amino-carbonilo, fenil-(alquil  $C_{1-2}$ )-amino-carbonilo, piridinilamino-carbonilo, pirazinilamino-carbonilo, N-oxi-piridilamino-carbonilo, azetidín-1-il-carbonilo, pirrolidín-1-il-carbonilo, 3-hidroxipirrolidín-1-il-carbonilo, 2-(metilaminocarbonil)-pirrolidín-1-il-carbonilo, piperidín-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, (piperazin-2-on-4-il)-carbonilo, aminocarbonil-carbonilo, (alquil  $C_{1-2}$ )-aminocarbonil-carbonilo, di(alquil  $C_{1-2}$ )-aminocarbonil-carbonilo, pirrolidín-1-ilcarbonil-carbonilo, piperidín-1-ilcarbonil-carbonilo, morfolin-4-ilcarbonil-carbonilo, bencil-sulfonilo, fenilsulfonilo o 3,5-dicloro-fenil-sulfonilo,  
 pero en particular aquellos compuestos de la anterior fórmula general I, en la que

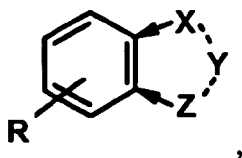
R significa un grupo de la fórmula mencionada antes, en la que

$R^1$  significa H o un grupo alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido por un grupo di(alquilo  $C_{1-3}$ )-amino,

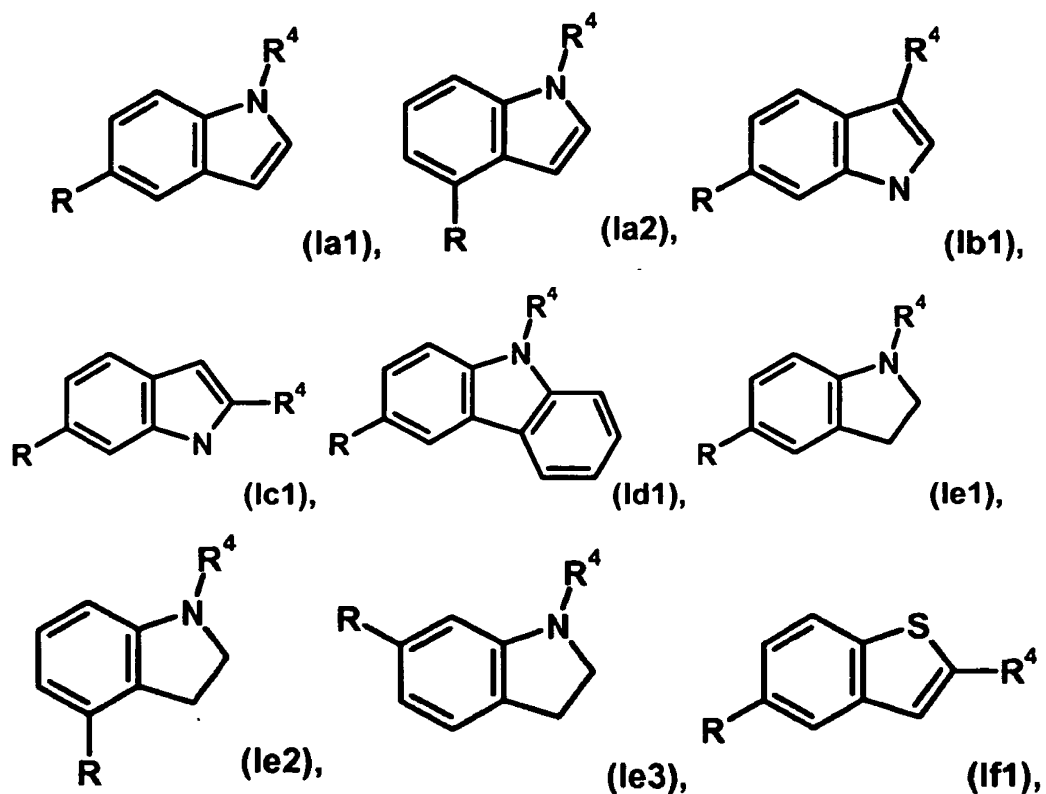
5  $R^2$  y  $R^3$  con independencia entre sí significan cloro, etinilo, metoxi, metilo o etilo y

A significa CH o N,

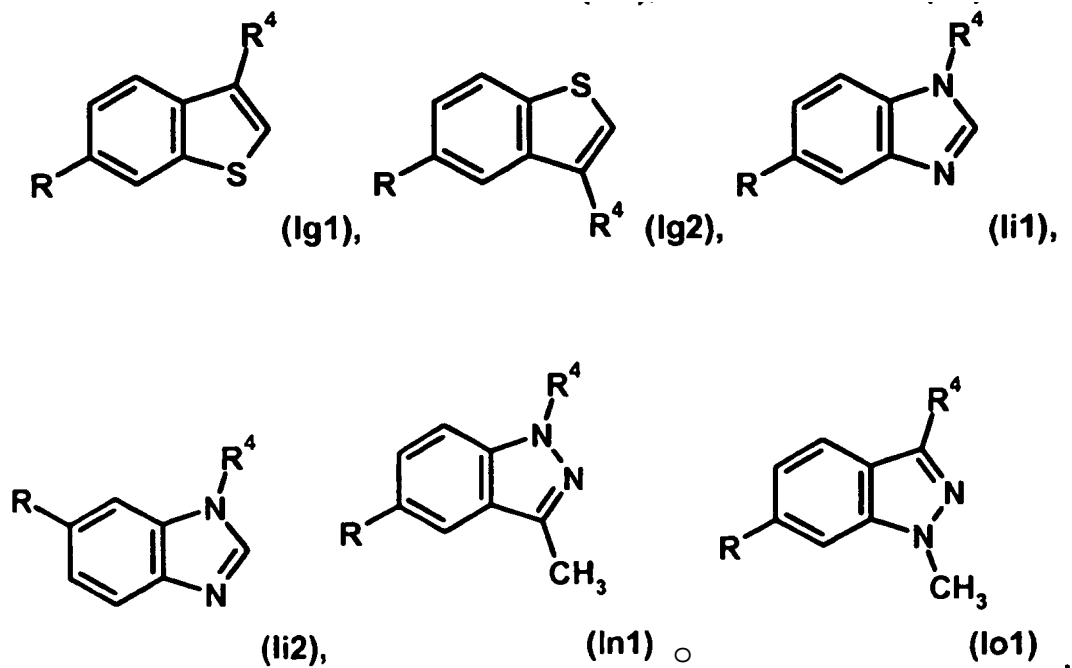
y el grupo heterocíclico



10 significa un grupo de la fórmula







en las que los heterociclos recién mencionados de las fórmulas (Ia1) y (Ie1) pueden estar en cada caso opcionalmente  
 5 sustituidos en los átomos de carbono del anillo de 5 eslabones por un grupo elegido entre alquilo C<sub>1-2</sub>, trifluormetilcarbonylo, carboxilo, aminocarbonylo o hidroximetilo y  
 en las que el grupo heterocíclico recién mencionado de la fórmula (Ib1) puede estar opcionalmente sustituido sobre el  
 10 átomo de nitrógeno del anillo de 5 eslabones por metilo o hidroxicarbonilmetilo, y en las que  
 R<sup>4</sup> significa H, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-2</sub>, fenil-sulfonil-alquilo C<sub>1-2</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonylo, (alcoxi C<sub>1-2</sub>)-carbonylo, fenilcarbonylo, fenil-(alquil C<sub>1-2</sub>)-carbonylo, 5-  
 15 cloro-1H-indol-2-il-carbonylo, aminocarbonylo, (alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonylo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonylo, ciclopropilaminocarbonylo, N-(ciclopropil)-N-(alquil C<sub>1-2</sub>)-aminocarbonylo, (N,N-dimetil-amino)-etil-amino-carbonylo, 1-(metilaminocarbonyl)-etil-amino-carbonylo, fenilamino-  
 20 carbonylo, (nitrofenil)-amino-carbonylo, fenil-(alquil C<sub>1-3</sub>)-

carbonilo, fenil-(alquil  $C_{1-2}$ )-amino-carbonilo, piridinilamino-carbonilo, pirazinilamino-carbonilo, N-oxi-piridin-3-ilamino-carbonilo, azetidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbonilo, 2-(metil-aminocarbonil)-pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, (piperazin-2-on-4-il)-carbonilo, aminocarbonil-carbonilo, (alquil  $C_{1-2}$ )-aminocarbonil-carbonilo, di(alquil  $C_{1-2}$ )-aminocarbonil-carbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonil-carbonilo, bencil-sulfonilo o fenil-sulfonilo.

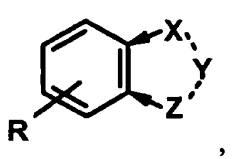
Son muy especialmente preferidos aquellos compuestos de la anterior fórmula general I, en los que R significa un grupo de la fórmula mencionada antes, en la que

$R^1$  significa H, metilo, etilo o 2-dimetilamino-etilo,

$R^2$  y  $R^3$  con independencia entre sí significan cloro, etinilo, metoxi, metilo o etilo y

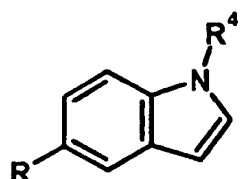
A significa CH o N,

y el grupo heterocíclico

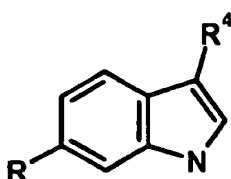


20

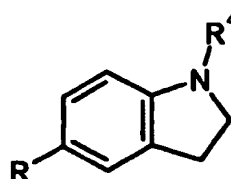
que puede estar sustituido por  $R^4$  del modo antes descrito, significa un grupo de las fórmulas



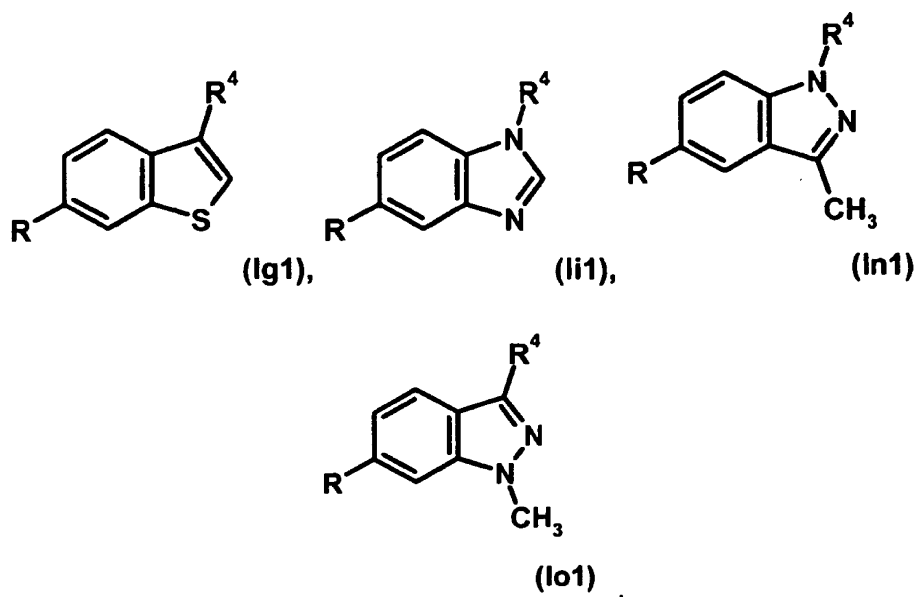
(Ia1),



(Ib1),



(Ic1),



en las que el grupo heterocíclico recién mencionado de la  
 fórmula (Ia1) puede estar opcionalmente sustituido por tri-  
 5 fluormetilcarbonilo sobre el átomo de carbono del anillo de 5  
 eslabones adyacente al anillo fenilo, y  
 en las que el grupo heterocíclico recién mencionado de la  
 fórmula (Ie1) puede estar opcionalmente sustituido por car-  
 boxilo, aminocarbonilo o hidroximetilo sobre el átomo de car-  
 10 bono del anillo de 5 eslabones adyacente al anillo fenilo y  
 en las que el grupo heterocíclico recién mencionado de la  
 fórmula (Ib1) puede estar opcionalmente sustituido por metilo  
 o hidroxicarbonilmetilo sobre el átomo de nitrógeno del ani-  
 llo de 5 eslabones, y en las que  
 15  $R^4$  significa H, ciano, etilo, fenil-etilo, fenilsulfonil-  
 etilo, metil-carbonilo, metoxi-carbonilo, fenilcarbonilo,  
 bencilcarbonilo, 5-cloro-1H-indol-2-il-carbonilo, aminocarbo-  
 nilo, metil-aminocarbonilo, dimetil-aminocarbonilo, ciclopro-  
 pil-aminocarbonilo, N-(ciclopropil)-N-(metil)-aminocarbonilo,  
 20 (N,N-dimetil-amino)-etil-amino-carbonilo, 1-(metilamino-  
 carbonil)-etil-amino-carbonilo, fenilamino-carbonilo, bencil-

amino-carbonilo, 3-nitro-fenilamino-carbonilo, 2-nitro-fenilamino-carbonilo, piridin-3-ilamino-carbonilo, piridin-4-ilamino-carbonilo, pirazinilamino-carbonilo, N-oxi-piridin-3-ilamino-carbonilo, azetidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbonilo, 2-(metilaminocarbonil)-pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, (piperazin-2-on-4-il)-carbonilo, aminocarbonil-carbonilo, metilaminocarbonil-carbonilo, dimetil-aminocarbonil-carbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonil-carbonilo, bencil-sulfonilo o fenil-sulfonilo.

Cabe mencionar los compuestos preferidos siguientes a título de ejemplo:

- (1) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilcarbamoil-1H-indol-5-il)-amino]-acético,
- (2) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acético,
- (3) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(3-nitro-fenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acético,
- (4) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(piridin-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acético,
- (5) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(2-nitro-fenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acético,
- (6) ácido [(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético,
- (7) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acético,
- (8) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(piridin-4-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acético,

- (9) ácido [(2,6-dicloro-piridina-4-sulfonil)-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acético,
- (10) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[3-(morfolina-4-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético,
- 5 (11) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-dimetilcarbamoil-1-metil-1H-indol-6-il)-amino]-acético,
- (12) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-metilcarbamoil-benzo[b]tiofen-6-il)-amino]-acético,
- (13) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-metil-3-
- 10 (pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético,
- (14) ácido [(3,5-dimetil-fenilsulfonil)-(1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acético,
- (15) ácido [[3-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-6-il]-(3,5-diclorofenilsulfonil)-amino]-acético,
- 15 (16) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-6-il]-amino}-acético,
- (17) ácido [[3-(ciclopropil-metil-carbamoil)-1-metil-1H-indol-6-il]-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético,
- 20 (18) ácido {(3-cloro-5-metil-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético,
- (19) ácido {(3,5-dimetil-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético y
- (20) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-hidroximetil-1-
- 25 metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acético,
- sus enantiómeros, mezclas y sales.

Algunos términos que se han empleado antes o se emplearán después para describir los compuestos según la invención se definen seguidamente de modo más específico.

El término halógeno significa un átomo elegido entre F, Cl, Br y I, en particular F, Cl y Br.

El término alquilo  $C_{1-n}$ , en el que  $n$  puede tener un valor ya definido antes o que se definirá después, significa un  
5 resto hidrocarburo saturado, ramificado o lineal, de 1 a  $n$  átomos de C. Los ejemplos de tales grupos incluyen al metilo, etilo,  $n$ -propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo,  $n$ -pentilo, iso-pentilo, neopentilo, tert-pentilo,  $n$ -hexilo, iso-hexilo, etc.

10 El término alquinilo  $C_{2-n}$ , en el que  $n$  tiene un valor ya definido antes, significa un resto hidrocarburo ramificado o lineal, que tiene de 2 a  $n$  átomos de C y un triple enlace  $C\equiv C$ . Los ejemplos de tales grupos incluyen al etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, iso-propinilo, 1-butinilo, 2-  
15 butinilo, 3-butinilo, 2-metil-1-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc.

El término alquenilo  $C_{2-n}$ , en el que  $n$  tiene un valor ya  
20 definido antes, significa un resto hidrocarburo ramificado o lineal, que tiene de 2 a  $n$  átomos de C y un doble enlace  $C=C$ . Los ejemplos de tales grupos incluyen al etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, iso-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-pentenilo, 2-  
25 pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etc.

El término alcoxi  $C_{1-n}$  o alquiloxi  $C_{1-n}$  significa un grupo (alquilo  $C_{1-n}$ )-O, en el que el alquilo  $C_{1-n}$  tiene el signi-

ficado definido anteriormente. Ejemplos de tales grupos incluyen al metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, n-pentoxi, iso-pentoxi, neo-pentoxi, tert-pentoxi, n-hexoxi, iso-hexoxi, etc.

5 El término (alquil  $C_{1-n}$ )-carbonilo significa un grupo (alquil  $C_{1-n}$ )-C(=O), en el que alquilo  $C_{1-n}$  tiene el significado definido anteriormente.

Los ejemplos de tales grupos incluyen al metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-  
10 butilcarbonilo, iso-butilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, tert-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, iso-pentilcarbonilo, neopentilcarbonilo, tert-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, isohexilcarbonilo, etc.

El término cicloalquilo  $C_{3-n}$  significa un grupo mono-,  
15 bi-, tri- o espiro-carbocíclico saturado, que tiene de 3 a n átomos de C. Los ejemplos de tales grupos incluyen al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclododecilo, biciclo[3.2.1]-octilo, espiro[4,5]decilo, norpinilo, norbornilo, norcarilo,  
20 adamantilo, etc. El término cicloalquilo  $C_{3-7}$  incluye con preferencia a los grupos monocíclicos saturados.

El término cicloalquiloxi  $C_{3-n}$  o cicloalcoxi  $C_{3-n}$  significa un resto (cicloalquil  $C_{3-n}$ )-O, en el que cicloalquilo  $C_{3-n}$  tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos de  
25 tales grupos incluyen al ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, etc.

El término (alcoxi  $C_{1-n}$ )-carbonilo significa un grupo (alquil  $C_{1-n}$ )-O-C(=O), en el que alquilo  $C_{1-n}$  tiene el significado definido anteriormente.

El término (cicloalquil  $C_{3-n}$ )-carbonilo significa un grupo (cicloalquil  $C_{3-n}$ )-C(=O), en el que cicloalquilo  $C_{3-n}$  tiene el significado definido anteriormente.

Los términos (alquil  $C_{1-n}$ )-amino y di(alquil  $C_{1-n}$ )-amino  
5 indican un resto (alquil  $C_{1-n}$ )-NH- y di(alquil  $C_{1-n}$ )-N, respectivamente, en los que alquilo  $C_{1-n}$  tiene el significado definido anteriormente.

El término (cicloalquil  $C_{3-n}$ )-amino significa un grupo (cicloalquil  $C_{3-n}$ )-NH, en el que cicloalquilo  $C_{3-n}$  tiene el  
10 significado definido anteriormente.

El término N-(cicloalquil  $C_{3-n}$ )-N-(alquil  $C_{1-n}$ )-amino significa un grupo N-(cicloalquil  $C_{3-n}$ )-N-(alquil  $C_{1-n}$ )-N, en el que cicloalquilo  $C_{3-n}$  y alquilo  $C_{1-n}$  tienen los significados definidos anteriormente.

Los términos (alquil  $C_{1-n}$ )-aminocarbonilo y di(alquil  $C_{1-n}$ )-aminocarbonilo significan un resto (alquil  $C_{1-n}$ )-NH-C(=O)- o un resto di(alquil  $C_{1-n}$ )-N-C(=O), respectivamente, en los que alquilo  $C_{1-n}$  tiene el significado definido anteriormente.  
15

El término (cicloalquil  $C_{3-n}$ )-aminocarbonilo significa un resto (cicloalquil  $C_{3-n}$ )-NH-C(=O), en el que cicloalquilo  $C_{3-n}$  tiene el significado definido anteriormente.  
20

El término N-(cicloalquil  $C_{3-n}$ )-N-(alquil  $C_{1-n}$ )-amino significa un resto N-(cicloalquil  $C_{3-n}$ )-N-(alquil  $C_{1-n}$ )-N-C(=O), en el que cicloalquilo  $C_{3-n}$  y alquilo  $C_{1-n}$  tienen los significados definidos anteriormente.  
25

Los términos di(alquil  $C_{1-n}$ )-amino y di(alquil  $C_{1-n}$ )-aminocarbonilo, en los que n tiene un valor ya definido ante-



riormente, abarcan a los grupos amino que tienen los mismos grupos alquilo o dos grupos alquilo diferentes.

El término perfluoralquilo  $C_{1-n}$  significa un resto  $F-(CF_2)_n$ . Los ejemplos de tales grupos incluyen al trifluormetilo, pentafluoretilo, heptafluor-n-propilo, heptafluor-iso-propilo etc., pero con preferencia el trifluormetilo y el pentafluoretilo.

El término perfluoralcoxi  $C_{1-n}$  significa un resto  $F-(CF_2)_n-O$  grupo. Los ejemplos de tales grupos incluyen al trifluormetoxi, pentafluoretoxi, heptafluor-n-propoxi, heptafluor-iso-propoxi etc., pero con preferencia el trifluormetoxi y el pentafluoretoxi.

El término (alquil  $C_{1-n}$ )-sulfonilo significa un resto (alquil  $C_{1-n}$ )- $S(=O)_2$ , en el que alquilo  $C_{1-n}$  tiene el significado definido anteriormente.

Los compuestos según la invención pueden obtenerse aplicando métodos de síntesis que en principio ya son conocidos. Los compuestos se obtienen con preferencia por métodos de síntesis según la invención que se describen a continuación con mayor detalle.

La obtención de los compuestos de la fórmula general I puede efectuarse con arreglo al proceso a) según la invención que se representa en el esquema 1, en el que X, Y, Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y A tienen los significados definidos anteriormente, partiendo de un compuesto de la fórmula general II.

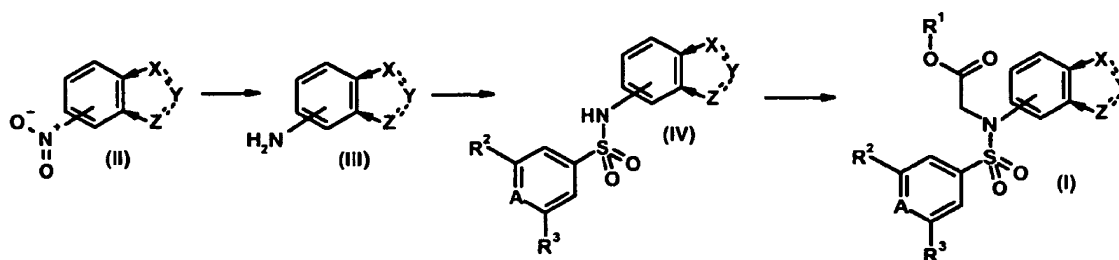


diagrama 1:  
proceso a

En este caso, los compuestos de la fórmula general III se obtienen por reacción de un compuesto de la fórmula general II con un agente reductor. Los compuestos de partida de las fórmulas generales II o III son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por síntesis del grupo heterocíclico y/o nitrogenación (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, volumen X/1, pp. 463-890) aplicando métodos de por sí conocidos y partiendo de compuestos que son productos comerciales.

Un agente reductor apropiado es por ejemplo el hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón, hidróxido de paladio sobre carbón o níquel Raney, siendo especialmente indicado el paladio sobre carbón. La hidrogenación se lleva a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, diclorometano o acetato de etilo, con preferencia el metanol, etanol o tetrahidrofurano, a una presión entre 0,5 y 7 bares, con preferencia entre 0,5 y 3 bares, y a una temperatura entre 0°C y 60°C, con preferencia a una temperatura entre 15°C y 40°C.

Es también apropiado para la reducción el es dicloruro de estaño hidratado en disolventes alcohólicos de bajo peso

molecular, por ejemplo el metanol o el etanol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C.

Como alternativa puede emplearse como agente reductor el tricloruro de titanio. Los disolventes apropiados son mez-  
5 clas de acetona y agua. La reacción se lleva a cabo entre 0°C y 60°C, con preferencia entre 15°C y 40°C y en presencia de acetato amónico.

Los compuestos de la fórmula general IV se obtienen por sulfonilación de los compuestos de la fórmula general III.

10 La sulfonilación se lleva a cabo con cloruros de sulfonilo aromáticos, en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina, piridina o 4-dimetilamino-piridina, con preferencia la piridina. La reacción puede realizarse en disolventes adecuados, por ejemplo éter  
15 de dietilo, tetrahidrofurano, tolueno, piridina, diclorometano, o cloroformo, con preferencia el diclorometano. La temperatura puede situarse entre 0°C y 60°C, con preferencia entre 15°C y 40°C.

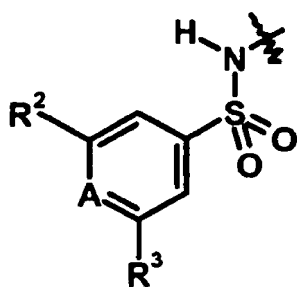
Los compuestos de la fórmula general I se obtienen a  
20 partir de compuestos de la fórmula general IV por alquilación.

Los agentes alquilantes idóneos son los derivados del ácido acético que contienen un grupo saliente, por ejemplo el cloro, bromo, yodo, p-tolilsulfonato, metilsulfonato, o tri-  
25 fluormetilsulfonato en la posición 2. La alquilación se lleva a cabo en un disolvente, por ejemplo la dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o sulfóxido de dietilo, con preferencia en dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo el carbo-

nato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, con preferencia carbonato potásico, y a una temperatura entre 0°C y 100°C, con preferencia entre 15°C y 50°C.

Si como agentes alquilantes se emplean derivados del ácido acético con una unidad éter de tert-butilo, entonces se obtienen compuestos de la fórmula general I, en los que  $R^1$  = tert-butilo. La eliminación del grupo tert-butilo se lleva a cabo con preferencia por tratamiento con un ácido, por ejemplo el ácido trifluoracético o el ácido clorhídrico o por tratamiento con yodotrimetilsilano, empleando opcionalmente un disolvente del tipo cloruro de metileno, dioxano, metanol o éter de dietilo.

b) Los compuestos de la fórmula general VI, en la que  $R^4$  está unido a X y X significa nitrógeno, pueden obtenerse por el proceso b) según la invención que se representa en el esquema 2 a partir de compuestos de la fórmula general V, en la que  $-Y \cdots Z \rightarrow$  tiene el significado de  $-\text{CH}=\text{CH} \rightarrow$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \rightarrow$  o  $-\text{N}=\text{CH} \rightarrow$ , con preferencia tiene el significado de  $-\text{CH}=\text{CH} \rightarrow$  o  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \rightarrow$ , mientras que dichos átomos de carbono pueden estar sustituidos del modo indicado antes y  $R^4$  significa un resto acilo, sulfonilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo sustituido o alquilo opcionalmente sustituido y  $R^5$  significa el grupo R ya definido anteriormente, un grupo nitro o un grupo de la fórmula



en la que R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y A tienen los significados definidos anteriormente.

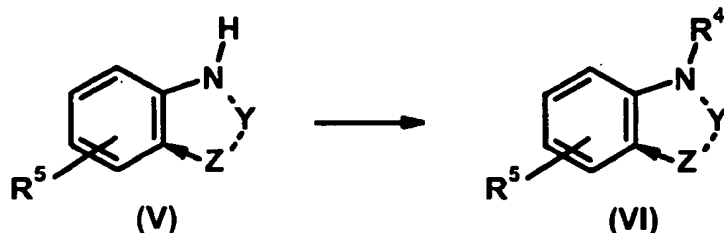


diagrama 2: proceso b

Los grupos acilo pueden introducirse por reacción de un  
 5 compuesto de la fórmula general V con un reactivo acilante, por ejemplo un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido. La reacción puede realizarse en presencia de una base, por ejemplo el hidróxido sódico, hidruro sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-  
 10 diisopropil-N-etil-amina así como en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre -30°C y 200°C, con preferencia entre 0°C y 160°C. Como alternativa, la reacción puede realizarse por acilación con un ácido. Para ello se activa el ácido "in  
 15 situ" por adición de diisopropilcarbodiimida, diciclohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-  
 20 (7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PyBOP) y se hace reaccionar en un disolvente aprótico dipolar, por ejemplo N,N-dimetil-

formamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o sulfóxido de dimetilo, con preferencia en N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona, con un compuesto de la fórmula general V en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y opcionalmente un catalizador del tipo 4-N,N-dimetilaminopiridina, a una temperatura entre -20°C y 80°C, con preferencia entre 0°C y 50°C.

Los grupos sulfonilo pueden introducirse por reacción con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base, por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etilamina, con preferencia carbonato potásico, en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre -30°C y 100°C, con preferencia entre 0°C y 60°C.

Los grupos alcoxycarbonilo pueden introducirse por reacción con un cloroformiato de alquilo en presencia de una base, por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina, con preferencia carbonato potásico, en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre -30°C y 100°C, con preferencia entre 0°C y 60°C. Como alternativa, los grupos alcoxycarbonilo se obtienen por reacción de un compuesto de la fórmula general V con fosgeno en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano, en presencia de una base por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina, con

preferencia trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina, y posterior tratamiento con un alcohol, a una temperatura entre -20°C y 100°C, con preferencia entre 0°C y 50°C.

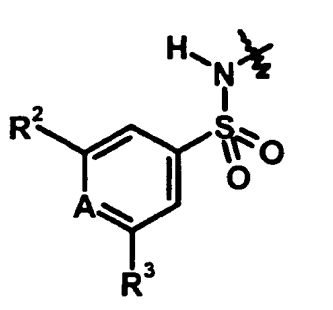
Los grupos aminocarbonilo pueden introducirse por reacción con un isocianato, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina, en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre -30°C y 150°C, con preferencia entre 0°C y 100°C. Como alternativa, los grupos aminocarbonilo se obtienen por reacción de un compuesto de la fórmula general V con fosgeno en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano, en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina, con preferencia hidruro sódico, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina y posterior tratamiento con una amina a una temperatura entre -20°C y 100°C, con preferencia entre 0°C y 50°C.

Con el fin de introducir grupos alquilo, los compuestos de la fórmula general V se hace reaccionar con una base, por ejemplo hidruro sódico, hidruro potásico, amida sódica, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida potásica o hexametildisilazida sódica y un agente alquilante. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, por ejemplo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o acetonitrilo, a una temperatura entre -40°C y 120°C, con preferencia entre -10°C y 100°C.

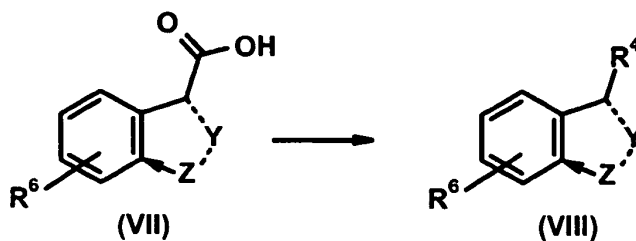
Los compuestos de la fórmula general VI así obtenidos corresponden a los compuestos intermedios del esquema 1 y pueden convertirse en los compuestos finales de la fórmula general I con arreglo al proceso a).

- 5 c) Los compuestos de la fórmula general VIII, en la que  $R^4$  está unido a X y X significa un átomo de carbono o CH, pueden obtenerse con arreglo al proceso c) según la invención, que se representa en el esquema 3, a partir de los compuestos de la fórmula general VII, en la que  $\cdots Y \cdots Z \rightarrow$  signi-  
 10 fica  $=CH-N(H)\rightarrow$ ,  $=CH-N(Me)\rightarrow$ ,  $=N-N(Me)\rightarrow$  o  $=CH-S\rightarrow$ , mientras que dichos átomos de carbono pueden estar sustituidos del modo indicado anteriormente y  $R^4$  significa un grupo amino-carbonilo opcionalmente sustituido o un grupo alcoxycarbonilo y  $R^6$  significa nitro o

15



en la que  $R^2$ ,  $R^3$  y A tienen los significados definidos anteriormente.



Esquema 3: proceso c



La transformación puede llevarse a cabo convirtiendo en primer lugar el ácido en un cloruro de ácido. Para ello se mezcla un compuesto de la fórmula general VII con cloruro de tionilo, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo tolueno o benceno, y se calienta a una temperatura entre 50°C y 150°C, con preferencia entre 80°C y 120°C. Después de eliminar los componentes volátiles, se hace reaccionar el cloruro de ácido resultante con el alcohol o con la amina, en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, con preferencia tetrahidrofurano, a una temperatura entre -30°C y 150°C, con preferencia entre 0°C y 80°C y opcionalmente en presencia de una base del tipo trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y opcionalmente en presencia de un catalizador del tipo 4-N,N-dimetilaminopiridina.

Como alternativa, el ácido puede convertirse en una imidazolida de ácido. Para ello se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general VII con carbonildiimidazol en un disolvente, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura entre 20°C y 100°C. Se hace reaccionar la imidazolida de ácido resultante con un alcohol o amina en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, con preferencia tetrahidrofurano, a una temperatura entre -30°C y 150°C, con preferencia entre 0°C y 80°C, y opcionalmente en presencia de una base del tipo trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo la 4-N,N-dimetilaminopiridina.

Además, los compuestos de la fórmula general VIII pueden obtenerse por activación "in situ" de un ácido carboxílico. Para ello se activa el ácido por adición de la diisopropilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidino-fosfonio (PyBOP) y en un disolvente aprótico dipolar, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o sulfóxido de dimetilo, con preferencia en dimetilformamida o N-metilpirrolidona, se hace reaccionar con un alcohol o una amina en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, N,N-diisopropil-N-etilamina, y opcionalmente un catalizador, por ejemplo la 4-N,N-dimetilaminopiridina, a una temperatura entre -20°C y 80°C, con preferencia entre 0°C y 50°C.

Los compuestos de la fórmula general VIII, en la que R<sup>4</sup> significa alcoxi-carbonilo, pueden obtenerse también por alquilación de ácidos carboxílicos de la fórmula general VII. Para ello se hace reaccionar el ácido carboxílico con un agente alquilante. Los agentes alquilantes apropiados son derivados de alquilo que contienen un grupo saliente, por ejemplo el cloro, bromo, yodo, p-tolilsulfonato, metilsulfonato o trifluormetilsulfonato. La alquilación se lleva a cabo en un disolvente del tipo dimetilformamida, dimetilacetamida,

tetrahidrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o sulfóxido de dimetilo, con preferencia en dimetilformamida, en presencia de una base del tipo carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, con preferencia carbonato potásico, a una temperatura entre 0°C y 100°C, con preferencia entre 15°C y 50°C.

Los compuestos de la fórmula general VIII así obtenidos corresponden a los compuestos intermedios del esquema 1 y pueden convertirse en los compuestos finales de la fórmula general I con arreglo al proceso a).

d) Los compuestos de la fórmula general III, en la que Y y Z tienen los significados definidos anteriormente y X significa un grupo de la fórmula  $-C(R^4)=$ , en la que  $R^4$  es un grupo alquilcarbonilo o arilcarbonilo opcionalmente sustituidos del modo descrito anteriormente, pueden obtenerse por el proceso d) a partir de compuestos de la fórmula general III, en la que Y y Z tienen los significados definidos anteriormente y X significa un grupo de la fórmula  $-CH=$ .

Para ello se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general III, en la que Y y Z tienen los significados definidos anteriormente y X significa un grupo de la fórmula  $-CH=$ , con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido, con preferencia un anhídrido de ácido. La reacción puede realizarse sin disolvente o con un disolvente, por ejemplo diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida o N-metil-pirrolidona y opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo tricloruro de aluminio o eterato de trifluoruro de boro, a

una temperatura entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $180^{\circ}\text{C}$ , con preferencia entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $120^{\circ}\text{C}$ .

Los compuestos así obtenidos corresponden a los compuestos intermedios del esquema 1 y pueden convertirse en los  
5 compuestos finales de la fórmula general I con arreglo al proceso a).

e) Los compuestos de la fórmula general III, en la que Y y Z tienen los significados definidos anteriormente y X significa un grupo de la fórmula  $-G(R^4)=$ , en la que  $R^4$  signi-  
10 fica un grupo aminocarbonilo o alcoxicarbonilo opcionalmente sustituidos del modo descrito anteriormente, pueden obtenerse por el proceso e) a partir de compuestos de la fórmula general III, en la que Y y Z tienen los significados definidos anteriormente y X significa un grupo de la fórmula  $-C(\text{CF}_3)=$ .

15 Los compuestos de la fórmula general III, en la que Y y Z tienen los significados definidos anteriormente y X significa un grupo de la fórmula  $-C(\text{CF}_3)=$ , se hacen reaccionar con una solución de hidróxido sódico o una solución de hidróxido potásico del 5 al 50 %, con preferencia del 40 %, a una tem-  
20 peratura entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $200^{\circ}\text{C}$ , con preferencia entre temperatura ambiente y  $150^{\circ}\text{C}$ . Los ácidos carboxílicos de la fórmula general III resultantes, en los que Y y Z tienen los significados definidos anteriormente y X significa un grupo de la fórmula  $-C(\text{COOH})=$ , pueden convertirse por ejemplo en cloruros de áci-  
25 do.

Para ello, el ácido carboxílico obtenido del modo recién descrito puede mezclarse con cloruro de tionilo, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo tolueno o benceno, y calentarse a una temperatura entre  $50^{\circ}\text{C}$  y  $150^{\circ}\text{C}$ ,

con preferencia entre 80°C y 120°C. Después de eliminar los componentes volátiles se hace reaccionar el cloruro de ácido resultante con un alcohol o amina en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, con preferencia tetrahidrofurano, a una temperatura entre -30°C y 150°C, con preferencia entre 0°C y 80°C y opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina, y opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo la 4-N,N-dimetilaminopiridina.

Como alternativa, el ácido puede convertirse en la imidazolidina de ácido. Para ello se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general III, en la que Y y Z tienen los significados definidos anteriormente y X significa un grupo de la fórmula  $-C(COOH)=$ , con carbonildiimidazol en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura entre 20°C y 100°C. Se hace reaccionar la imidazolidina de ácido resultante con un alcohol o amina en un disolvente, del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, con preferencia tetrahidrofurano, a una temperatura entre -30°C y 150°C, con preferencia entre 0°C y 80°C, y opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, N,N-diisopropil-N-etilamina, y opcionalmente en presencia de un catalizador del tipo 4-N,N-dimetilaminopiridina.

Además, los compuestos de la fórmula general III, en la que Y y Z tienen los significados definidos anteriormente y X significa un grupo de la fórmula  $-C(R^4)=$ , en la que  $R^4$  significa un grupo aminocarbonilo o alcoxycarbonilo opcionalmente sustituidos del modo descrito anteriormente, se obtienen por activación "in situ" del ácido carboxílico. Para ello se ac-

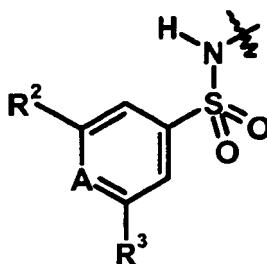
tiva el ácido por adición de la diisopropilcarbodiimida, di-  
ciclohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-  
carbodiimida, tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-  
N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-  
5 (benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexa-  
fluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-  
metiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-  
iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato  
de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PyBOP) y se  
10 hace reaccionar en un disolvente aprótico dipolar, por ejem-  
plo la dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano,  
acetonitrilo, N-metilpirrolidona o sulfóxido de dimetilo, con  
preferencia en dimetilformamida o N-metilpirrolidona, con un  
alcohol o amina en presencia de una base, por ejemplo la  
15 trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y opcionalmente un  
catalizador, por ejemplo la 4-N,N-dimetilaminopiridina, a una  
temperatura entre -20°C y 80°C, con preferencia entre 0°C y  
50°C.

Los compuestos de la fórmula general III, en la que Y y  
20 Z tienen los significados definidos anteriormente y X signi-  
fica un grupo de la fórmula  $-C(R^4)=$ , en la que  $R^4$  significa  
un grupo alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido del modo  
descrito anteriormente, pueden obtenerse también por alquila-  
ción de ácidos carboxílicos de la fórmula general VII. Para  
25 ello se hace reaccionar el ácido carboxílico con un agente  
alquilante. Los agentes alquilantes apropiados son los deri-  
vados de alquilo que contienen un grupo saliente, por ejemplo  
cloro, bromo, yodo, p-tolilsulfonato, metilsulfonato o tri-  
fluormetilsulfonato. La alquilación se lleva a cabo en un

disolvente del tipo dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o sulfóxido de dimetilo, con preferencia en dimetilformamida, en presencia de una base del tipo carbonato sódico, carbonato potásico  
 5 o carbonato de cesio, con preferencia carbonato potásico, a una temperatura entre 0°C y 100°C, con preferencia entre 15°C y 50°C.

Los compuestos así obtenidos corresponden a los compuestos intermedios del esquema 1 y pueden convertirse en los  
 10 compuestos finales de la fórmula general I con arreglo al proceso a).

Los compuestos de la fórmula general X, en la que X y Y tienen los significados definidos a continuación y R<sup>4</sup> significa un grupo aminocarbonil-carbonilo, pueden obtenerse por  
 15 el proceso f), que se representa en el esquema 4, a partir de compuestos de la fórmula general IX, en la que  $\cdots Y \cdots Z \rightarrow$  significa =CH-N(H)→, =CH-N(Me)→, =N-N(Me)→ o =CH-S→, cuyos átomos de carbono pueden estar sustituidos del modo descrito anteriormente, y R significa nitro o



20

en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y A tienen los significados definidos anteriormente.

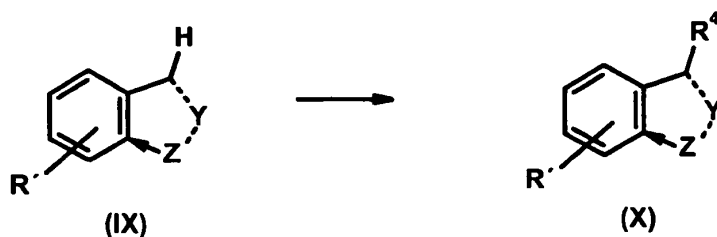


diagrama 4: proceso f

Con este proceso se convierten los compuestos de la fórmula general IX en los derivados clorocarbonil-carbonilo por reacción con cloruro de oxalilo, en un disolvente del tipo diclorometano, éter de dietilo, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno, con preferencia éter de dietilo, a una temperatura entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $80^{\circ}\text{C}$ , con preferencia entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $50^{\circ}\text{C}$ . Después de eliminar los componentes volátiles se hacen reaccionar con una amina en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, con preferencia tetrahidrofurano, a una temperatura entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $70^{\circ}\text{C}$ , con preferencia entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $50^{\circ}\text{C}$  y opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina y opcionalmente en presencia de un catalizador del tipo 4-N,N-dimetilaminopiridina, obteniéndose los compuestos de la fórmula general X.

Los compuestos de la fórmula general X resultantes corresponden a los compuestos intermedios del esquema 1 y pueden convertirse con arreglo al proceso a) en los compuestos finales de la fórmula general I.

Los grupos funcionales ciano pueden obtenerse en cada caso a partir de amidas primarias generadas por síntesis. Los métodos apropiados para esta transformación son, por ejemplo,



la reacción con cloruro de tionilo y opcionalmente cantidades catalíticamente suficientes de dimetilformamida, en un disolvente del tipo diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno o acetona, a una temperatura entre 0°C y 100°C, la reacción con  
5 anhídrido trifluoracético o anhídrido tricloroacético, una base por ejemplo piridina, trietilamina o N,N-diisopropil-N-etil-amina, en un disolvente por ejemplo diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o tolueno, a una temperatura entre -10°C y 100°C, así como la reacción con  
10 oxicloruro de fósforo y opcionalmente una base, por ejemplo la piridina o N,N-dimetilanilina, en presencia o ausencia de un disolvente, por ejemplo diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o tolueno, a una temperatura entre -10°C y 120°C.

15 Los cloruros de sulfonilo pueden obtenerse a partir de anilinas. Para ello, en primer lugar se diazota la anilina por reacción con nitrito sódico en ácido clorhídrico, a una temperatura entre -30°C y 10°C. La solución de sal de diazonio resultante se añade por goteo sobre cloruro de cobre II y  
20 agua en una solución de dióxido de azufre al 30% en ácido acético glacial, a una temperatura entre -30°C y 10°C. Después se deja calentar a una temperatura entre 5°C y 50°C. Como alternativa, los cloruros de sulfonilo pueden obtenerse a partir de compuestos de aril-metal como son los cloruros de  
25 aril-litio o aril-magnesio.

Los compuestos de aril-litio se obtienen a partir de bromuros de arilo o de yoduros de arilo por reacción con n-butil-litio, sec-butil-litio o tert-butil-litio, en un disolvente del tipo éter de dietilo o tetrahydrofurano, a una tem-

peratura entre  $-60^{\circ}\text{C}$  y  $-85^{\circ}\text{C}$ . Se obtienen los compuestos de aril-magnesio por un proceso similar al descrito en Angew. Chem. 118, 3024-3027, 2006. Después se hacen reaccionar los compuestos de aril-metal resultantes a una temperatura entre  
5  $-78^{\circ}\text{C}$  y  $-20^{\circ}\text{C}$  por burbujeo de dióxido de azufre a través de ellos. Con este proceso se general sulfínatos metálicos, que opcionalmente pueden precipitarse por adición de hexano. Se disuelven los sulfínatos metálicos en diclorometano y se mezclan con N-clorosuccinimida a una temperatura entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  
10  $30^{\circ}\text{C}$ . Después de la reacción se separa el sólido por filtración, obteniéndose una solución del cloruro de sulfonilo en diclorometano.

En las reacciones descritas anteriormente, cualquier grupo reactivo presente, por ejemplo un grupo carboxi,  
15 hidroxilo, amino o alquilamino, puede protegerse durante la reacción con grupos protectores convencionales que se eliminan una vez finalizada la reacción.

Por ejemplo, un grupo protector de un grupo carboxi puede ser un grupo metilo, etilo, tert-butilo o bencilo.

20 Por ejemplo, un grupo protector de un grupo hidroxilo puede ser un grupo acetilo, bencilo o tetrahidropiraniolo.

Los grupos protectores de un resto amino o alquilamino pueden ser grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, bencilo,  
25 metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo.

Un resto carboximetilo o carboxietilo se elimina por ejemplo por hidrólisis en un disolvente acuoso, p.ej. en agua, metanol/agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, con preferencia en me-

tanol/agua, en presencia de un ácido, por ejemplo el ácido trifluoracético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base de metal alcalino, por ejemplo el hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, con preferencia hidróxido sódico, en un medio aprótico, p.ej. en presencia de yodotrimetilsilano, a una temperatura entre 0 y 120°C, con preferencia a una temperatura entre 10 y 100°C.

Un grupo bencilo, metoxibencilo o benciloxycarbonilo se elimina con ventaja por hidrogenólisis, p.ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador del tipo paladio sobre carbón, en un disolvente apropiado del tipo metanol, etanol, acetato de etilo o ácido acético glacial, opcionalmente con la adición de un ácido, por ejemplo de ácido clorhídrico, a una temperatura entre 0 y 100°C, con preferencia a una temperatura entre 20 y 60°C, y con una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, con preferencia de 1 a 3 bares. Sin embargo, un grupo 2,4-dimetoxibencilo se elimina con preferencia en ácido trifluoracético en presencia de anisol.

Un grupo tert-butilo o tert-butiloxycarbonilo se elimina con preferencia por tratamiento con un ácido, por ejemplo con ácido trifluoracético o ácido clorhídrico o por tratamiento con yodotrimetilsilano, empleando opcionalmente un disolvente del tipo cloruro de metileno, dioxano, metanol o éter de dietilo.

Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, o los compuestos intermedios de la síntesis de los compuestos de la fórmula general I, tal como se ha mencionado anteriormente, pueden separarse (resolverse) en sus enantiómeros y/o diastereómeros.

Por ejemplo, las mezclas cis/trans pueden resolverse en sus isómeros cis y trans y los compuestos que tienen por lo menos un estereocentro pueden resolverse en sus enantiómeros.

Por ejemplo, las mezclas cis/trans pueden resolverse  
5 por cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos de la fórmula general I obtenidos o los compuestos intermedios de la síntesis de los compuestos de la fórmula general I, que se generan en forma de racematos, pueden separarse por métodos de por sí conocidos (véase Allinger, N.L. y Eliel,  
10 E.L. en "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticos y los compuestos de la fórmula general I, o los compuestos intermedios de la síntesis de los compuestos de la fórmula general I, con por lo menos 2 átomos de carbono asimétricos, pueden resolverse en  
15 sus diastereómeros en base a sus diferencias físico-químicas aplicando métodos de por sí conocidos, p.ej. por cromatografía y/o cristalización fraccionada y, si estos compuestos se obtienen en forma racémica, podrán resolverse después en sus enantiómeros del modo recién indicado.

20 Los enantiómeros se separan con preferencia por cromatografía 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, p.ej. ésteres o amidas, con el compuesto racémico, en particular  
25 con ácidos y derivados activados o alcoholes de los mismos y por separación de la mezcla de diastereómeros de sales o de derivados así obtenidos, p.ej. en base a sus diferencias de solubilidad, mientras que las antípodas libres pueden liberarse de las sales o derivados diastereoméricos puros por

acción de agentes apropiados. Los ácidos ópticamente activos que se emplean habitualmente son p.ej. las formas D y L del ácido tartárico o del ácido dibenzoiltartárico, el ácido di-O-p-toluoiltartárico, el ácido málico, ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Un alcohol ópticamente activo puede ser por ejemplo el (+) o (-)-mentol y un grupo acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, puede ser un (+) o (-)-mentiloxi-carbonilo.

10        Además, los compuestos de la fórmula I resultantes o los compuestos intermedios de la síntesis de los compuestos de la fórmula general I pueden convertirse en sales, en particular para el uso farmacéutico en sales fisiológicamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos que  
15 pueden emplearse para este fin incluyen 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.

20        Además, los nuevos compuestos de la fórmula general I obtenidos o los compuestos intermedios de la síntesis de los compuestos de la fórmula general I, si contienen un grupo carboxi, pueden convertirse sucesivamente, si se desea, en sales con bases inorgánicas u orgánicas, en particular para  
25 el uso farmacéutico en sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Las bases idóneas para tal fin incluyen por ejemplo al hidróxido sódico, hidróxido potásico, arginina, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Los compuestos de la fórmula general I son inhibidores de la interacción entre la glucógeno-fosforilasa de hígado humano (HLGP) y la proteína PPP1R3 (subunidad  $G_L$  de la proteína-fosfatasa 1 (PP1) asociada a glucógeno). El efecto de los compuestos en la fijación de la proteína PPP1R3 sobre la glucógeno-fosforilasa activada por fosforilación se determina realizando ensayos de fijación basados en la tecnología SPA (Amersham Pharmacia). La fijación de estas sustancias inhibe la interacción de la glucógeno-fosforilasa con la PPP1R3B. Todas las mediciones se realizan por triplicado en un formato de 384 hoyos (Optiplate, Perkin Elmer).

La glucógeno-fosforilasa humana se expresa de modo recombinante en la *E. coli* y se purifica. La HLGP no fosforilada aislada se marca radiactivamente en una reacción de marcado de la quinasa fosforilasa (200-500 U/mg, P2014, Sigma) y gamma ATP- $P^{33}$  (110 TBq/mmol, Hartmann Analytic) (ref.: Cohen y col., Methods Enzymol. vol. 159, pp. 390, 1988). En un ensayo de fijación, en un volumen de 100  $\mu$ l (tampón de ensayo: 50 mM Tris/HCl de pH = 7,0, 0,1 mM EGTA, 0,1 % de mercaptoetanol), se incuban cantidades diferentes de la sustancia a ensayar (concentración final: de 1 nM a 30  $\mu$ M) a temperatura ambiente durante 16 horas con 100000 cpm de la HLGP marcada, 375  $\mu$ g de estreptavidina-esferillas de SPA (RPNQ 0007, Amersham Pharmacia), 0,1  $\mu$ g de péptido GL (biotina-FPEWPSILGYEKLGPYY). Después de centrifugar durante 5 minutos a 500 g se hace el recuento de la placa (Topcount, Packard). Se emplean los valores cpm para calcular los valores  $IC_{50}$  especificados. Se determina el valor de base en ausencia del

péptido se determina el valor máximo en ausencia de la sustancia a ensayar.

Los compuestos de la fórmula general I tienen valores de  $IC_{50}$  comprendidos entre 100 nM y 15  $\mu$ M.

5 Vista su capacidad de suprimir la interacción de la glucógeno-fosforilasa a con la subunidad  $G_L$  de la proteína-fosfatasa 1 (PP1) asociada a glucógeno, los compuestos de la fórmula general I según la invención y sus sales farmacéuti-  
camente aceptables correspondientes son teóricamente apropiados  
10 dos para tratar y/o prevenir todos aquellos estados patológicos o enfermedades sobre los que se puede influir inhibiendo la interacción de la glucógeno-fosforilasa a con la subunidad  $G_L$  de la proteína-fosfatasa 1 (PP1) asociada a glucógeno. Por consiguiente, los compuestos según la invención son indicados  
15 en particular para la prevención o el tratamiento de enfermedades, en particular de trastornos metabólicos, o estados patológicos como son la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, las complicaciones de diabetes (p.ej. la retinopatía, la nefropatía o las neuropatías, el pie diabético, las úlceras,  
20 las macroangiopatías), la acidosis metabólica o cetosis, la hipoglucemia reactiva, la hiperinsulinemia, el trastorno metabólico de la glucosa, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, las dislipidemias de diferentes orígenes, la aterosclerosis y las enfermedades afines, la obesidad, la  
25 hipertensión, el fallo cardíaco crónico, el edema y la hiperuricemia. Estas sustancias son también idóneas para prevenir la degeneración de las células beta, p.ej. la apoptosis o la necrosis de las células beta del páncreas. Estas sustancias son también idóneas para mejorar o restablecer la funcionali-

dad de las células pancreáticas y también para aumentar el número y tamaño de las células beta del páncreas. Los compuestos según la invención pueden utilizarse también como diuréticos o antihipertensivos y son también idóneos para la  
5 prevención y el tratamiento del fallo renal agudo.

En particular, los compuestos según la invención, incluidas sus sales fisiológicamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de la diabetes, en particular la diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2 y/o las complica-  
10 ciones diabéticas.

La dosis requerida para lograr la actividad correspondiente para el tratamiento o la prevención depende normalmente del compuesto que se va a administrar, del paciente, de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad o del estado  
15 patológico y del método y frecuencia de la administración y será el facultativo que atiende al paciente quien debe tomar esta decisión. Habitualmente, la dosis se sitúa entre 0,1 y 1000 mg, con preferencia entre 0,5 y 500 mg, para la vía intravenosa, y entre 1 y 1000 mg, con preferencia entre 10 y  
20 500 mg, para la vía oral, que en cada caso se administrará de 1 a 4 veces al día. A tal fin, los compuestos de la fórmula I obtenidos según la invención pueden formularse, opcionalmente junto con otras sustancias activas, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales, p.ej. con almidón de maíz, lactosa, glucosa, 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 son la  
25



grasa hidrogenada o las mezclas apropiadas de las mismas, para fabricar preparaciones galénicas convencionales, por ejemplo tabletas normales o recubiertas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

5 Los compuestos según la invención pueden emplearse también en combinación con otras sustancias activas, en especial para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y estados patológicos antes mencionados. Otras sustancias activas idóneas para tales combinaciones incluyen en especial  
10 aquellas que potencial el efecto terapéutico de un inhibidor de la interacción de la glucógeno-fosforilasa a con la subunidad  $G_L$  de la proteína-fosfatasa 1 (PP1) asociada a glucógeno según la invención con respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permiten la dosificación de un inhibidor de la interacción de la glucógeno-fosforilasa a con  
15 la subunidad  $G_L$  de la proteína-fosfatasa 1 (PP1) asociada a glucógeno según la invención que se pretende reducir. Los agentes terapéuticos que son idóneos para tal combinación incluyen, por ejemplo, los agentes antidiabéticos, por ejemplo  
20 la metformina, las sulfonilureas (p.ej. la glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, las tiazolidinadionas (p.ej. rosiglitazona, pioglitazona), los agonistas de PPAR-gamma (p.ej. GI 262570) y los antagonistas, los moduladores de PPAR-gamma/alfa (p.ej. KRP 297), los inhibidores de la alfa-glucosidasa (p.ej. miglitol, acarbosa,  
25 voglibosa), los inhibidores de DPPIV (p.ej. sitagliptina, vildagliptina), los inhibidores de SGLT2, los antagonistas de alfa-2, la insulina y los análogos de insulina, la GLP-1 y los análogos de GLP-1 (p.ej. la exendina-4) o la amilina.

Otras sustancias activas idóneas para la combinación son los inhibidores de la proteína-tirosina-fosfatasa-1, sustancias que afectan la producto desregulada de glucosa en el hígado, p.ej. los inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, o la fructosa-1,6-bisfosfatasa, la glucógeno-fosforilasa, los antagonistas de receptores de glucagón y los inhibidores de fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa, la quinasa glucógeno-sintasa o la piruvato-deshidroquinasa, los agentes que reducen los niveles de lípidos, por ejemplo los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (p.ej. la simvastatina, atorvastatina), los fibratos (p.ej. bezafibrato, fenofibrato), el ácido nicotínico y sus derivados, los agonistas de PPAR-alfa, los agonistas de PPAR-delta, los inhibidores de ACAT (p.ej. avasimiba) o los inhibidores de la absorción de colesterol, por ejemplo, la ezetimiba, las sustancias que se fijan sobre los ácidos biliares, por ejemplo, la colestiramina, los inhibidores del transporte de ácidos biliares al íleo, los compuestos que aumentan el nivel de HDL, por ejemplo los inhibidores de la CETP o los reguladores de la ABC1 o las sustancias activas para tratar la obesidad, por ejemplo la sibutramina o tetrahidrolipostatina, la dexfenfluramina, axoquina, los antagonistas del receptor de canabinoides-1, los antagonistas del receptor de MCH-1, los agonistas del receptor de MC4, los antagonistas de NPY5 o NPY2 o los agonistas de  $\beta_3$ , por ejemplo el SB-418790 o AD-9677 y los agonistas del receptor de 5HT2c.

Son idóneas además las combinaciones con otros fármacos para influir en la hipertensión, el fallo cardíaco crónico o la aterosclerosis, p.ej. los antagonistas de A-II o los in-

hibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, bloqueadores  $\beta$ , antagonistas del Ca, antihipertensivos que acción central, antagonistas del receptor alfa-2-adrenérgico, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de la agregación de trombocitos y otros o combinaciones de los mismos. Son ejemplos de antagonistas del receptor de la angiotensina II el candesartano cilexetilo, losartano potásico, eprosartano mesilato, valsartano, telmisartano, irbesartano, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartano, medoxomilo, tasosartano, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Los antagonistas del receptor de angiotensina II se emplean con preferencia para el tratamiento o la prevención de la hipertensión y de las complicaciones de la diabetes, y a menudo se combinan con un diurético, por ejemplo la hidroclorotiazida.

La combinación con inhibidores de la síntesis del ácido úrico o uricosúricos es apropiada para el tratamiento o la prevención de la gota.

La combinación con antagonistas del receptor de GABA, bloqueadores de canales de Na, topiramato, inhibidores de la proteína-quinasa C, inhibidores de los productos finales de glucación avanzada o inhibidores de aldosa-reductasa puede utilizarse para el tratamiento o la prevención de las complicaciones de la diabetes.

La dosificación de los componentes de la combinación recién mencionada se situará normalmente entre 1/5 de la dosis mínima recomendada normalmente y 1/1 de la dosis recomendada normalmente.

Por consiguiente, en otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto según la invención o de una

sal fisiológicamente aceptable de tal compuesto combinados por lo menos con una de las sustancias activas mencionadas anteriormente como componente de la combinación, para fabricar una composición farmacéutica idónea para el tratamiento o

5 la prevención de enfermedades o estados patológicos que puedan afectarse inhibiendo la interacción de la glucógeno-fosforilasa a con la subunidad  $G_L$  de la proteína-fosfatasa 1 (PP1) asociada a glucógeno.

Estas son con preferencia enfermedades metabólicas, en

10 particular una de las enfermedades o estados patológicos enumerados anteriormente, con preferencia especial la diabetes o las complicaciones diabéticas.

El uso del compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con otra

15 sustancia activa puede tener lugar de modo simultáneo o sucesivo, pero en especial dentro de un breve período de tiempo. Si se administran de modo simultáneo, el paciente tomará las dos sustancias activas al mismo tiempo; si se emplean sucesivamente, las dos sustancias activas se administrarán al pa-

20 ciente dentro de un período de tiempo inferior o igual a 12 horas, pero en particular inferior o igual a 6 horas.

Por consiguiente, en otro aspecto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto según la invención o una sal fisiológicamente aceptable de tal compuesto y por lo menos una de las sustancias

25 activas mencionadas como componente de la combinación, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

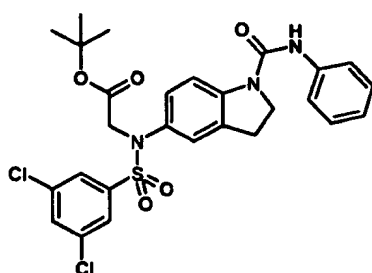
Así, por ejemplo, una composición farmacéutica según la invención contiene una combinación de un compuesto de la fórmula I según la invención o una sal fisiológicamente aceptable de tal compuesto y por lo menos un antagonista de receptor de angiotensina II, opcionalmente junto con uno o más  
 5 vehículos y/o diluyentes inertes.

El compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y la sustancia activa adicional que se combinará con el primero en una formulación, por ejemplo  
 10 plo una tableta o una cápsula, o se administrarán por separado en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo en forma de los llamados "kits de partes".

En el texto que precede y en el que sigue, los átomos de H unidos a átomos de oxígeno y de nitrógeno no se representan de modo explícito en las fórmulas estructurales. Los  
 15 ejemplos que siguen son ilustrativos de la presente invención, pero no la restringen.

#### Obtención de los compuestos de partida

##### Ejemplo I



20

[(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo

Se disuelven 990 mg de [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo en

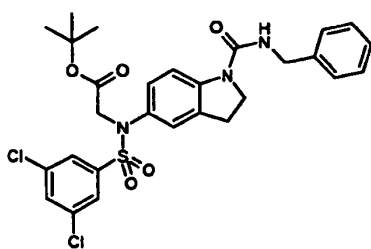
10 ml de diclorometano. Se añaden 598 mg de carbonato potásico y 247  $\mu$ l de isocianato de fenilo. Después de agitar durante una noche se filtra el sólido y se lava dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10:1 a 1:2).

Rendimiento: 1,24 g (99 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 576$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo I:

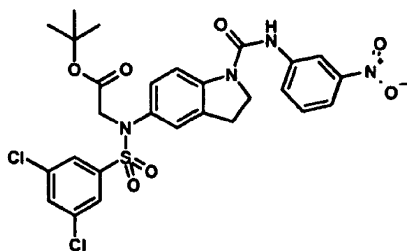
(1) [(1-bencilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-(3,5-diclorofenilsulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo



Se lleva a cabo sin carbonato potásico durante 3 horas.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 589$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(3-nitro-fenil-carbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acetato de tert-butilo

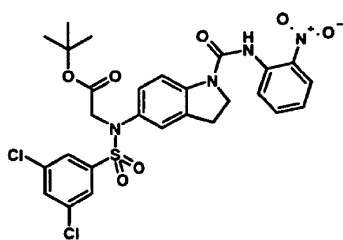


Se lleva a cabo durante 3 horas. Se divide la mezcla entre agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con

sulfato sódico, se eliminan los disolventes con vacío y se extrae el residuo en éter de diisopropilo.

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 621 [M+H]<sup>+</sup>

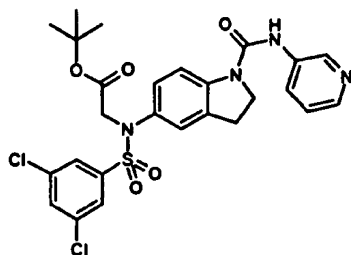
(3) {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(2-nitro-fenil-carbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acetato de tert-butilo



Se lleva a cabo durante 3 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución diluida de ácido cítrico y una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato magnésico se eliminan los disolventes con vacío y se extrae el residuo con éter de dietilo. Se filtra el sólido. Se concentran las aguas madres con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice.

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 621 [M+H]<sup>+</sup>

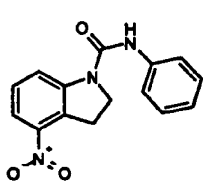
(4) {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(piridin-3-il-carbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acetato de tert-butilo



Se lleva a cabo durante 3 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución diluida de ácido cítrico y una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato magnésico se eliminan  
5 los disolventes con vacío.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 577$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

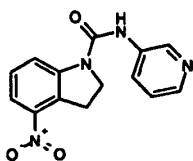
(5) fenilamida del ácido 4-nitro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



10 Después de la reacción se diluye la mezcla con diclorometano y se lava dos veces con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca con sulfato magnésico, se eliminan los disolventes con vacío y se extrae el residuo en éter de diisopropilo.

15 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 284$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(6) piridin-3-ilamida del ácido 4-nitro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico

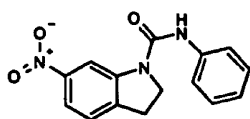


Después de la reacción se diluye la mezcla con dicloro-  
20 metano y se lava dos veces con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 285$   $[\text{M}+\text{H}]^+$



(7) fenilamida del ácido 6-nitro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico

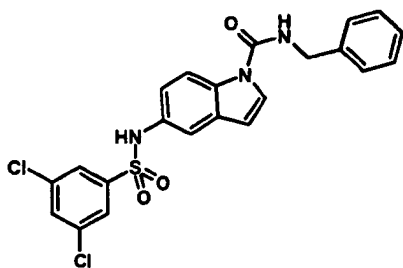


Después de la reacción se diluye la mezcla con dicloro-  
5 metano y se lava con una solución semisaturada de cloruro  
sódico. Se seca con sulfato magnésico y se elimina el disol-  
vente con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel  
de sílice.

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 284 [M+H]<sup>+</sup>

10

#### Ejemplo II



bencilamida del ácido 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-  
amino)-indol-1-carboxílico

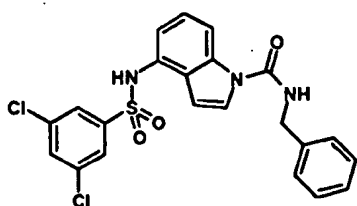
Se disuelven 130 mg de la 3,5-dicloro-N-(1H-indol-5-  
15 il)-fenilsulfonamida en 5 ml de diclorometano y se les añaden  
14 mg de dimetilaminopiridina y 56 µl de isocianato de benci-  
lo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una  
noche, se divide entre HCl 1 N y acetato de etilo, se extrae  
la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases or-  
20 gánicas y se secan con sulfato magnésico. Se eliminan los  
disolventes con vacío y se cromatografía el residuo a través  
de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10:1 a  
1:3).

Rendimiento: 152 mg (84 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 474 [M+H]<sup>+</sup>

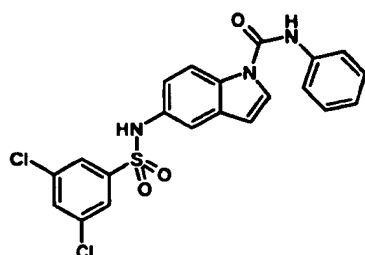
Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo II:

- 5 (1) bencilamida del ácido 4-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-indol-1-carboxílico



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 474 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo III



10

fenilamida del ácido 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-indol-1-carboxílico

Se disuelven 100 mg de la 3,5-dicloro-N-(1H-indol-5-il)-fenilsulfonamida en 3 ml de dimetilformamida. Se les añaden 38 µl de isocianato de fenilo y 10 mg de dimetilaminopiridina y se calienta la mezcla a 80°C durante 5 minutos en el microondas. Se añaden otra vez 30 µl de isocianato de fenilo y se calienta la mezcla a 100°C durante 15 minutos en el microondas. Se elimina el disolvente con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10:1 a 1:3).

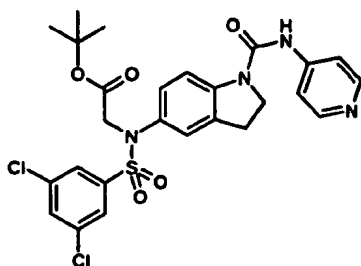
15

20

Rendimiento: 124 mg (el producto contiene además 3,5-dicloro-N-(1H-indol-5-il)-fenilsulfonamida y difenilurea)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 458$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### Ejemplo IV



5

{(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(piridin-4-il-carbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acetato de tert-butilo

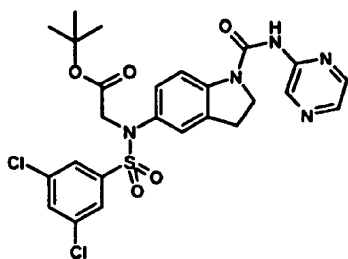
Se disuelven 215 mg del [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-  
 10 (2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo en  
 10 ml de diclorometano. Después se les añaden 75  $\mu\text{l}$  de diisopropiletilamina y 1 ml de una solución de fosgeno al 20 % en tolueno. Se agita la mezcla durante 2 horas más y se eliminan los disolventes en una corriente de nitrógeno. Se recoge el  
 15 residuo en 10 ml de tetrahidrofurano. Se le añade una solución preparada por adición de 75 mg de 4-aminopiridina a una solución de 30 mg de hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) en 10 ml de tetrahidrofurano y 30 minutos de agitación. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante  
 20 una noche y se mantiene en ebullición a reflujo durante 24 horas. Se eliminan los disolventes con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10:1 a 1:3).

Rendimiento: 190 mg (70 % del rendimiento teórico)

25 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 577$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo IV:

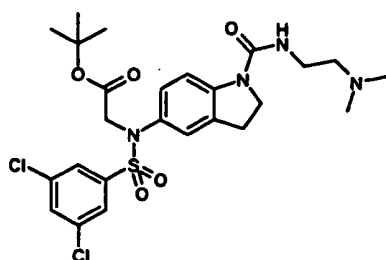
- (1) { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-(pirazin-2-il-carbamoil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il] -amino} -acetato de tert-butilo



Se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas.

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 578 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo V



10

- { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-(2-dimetilamino-etil-carbamoil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il] -amino} -acetato de tert-butilo

Se disuelven 800 µl de una solución de fosgeno al 20 % en tolueno en 10 ml de diclorometano y se enfrían a 0°C. Se les añaden 35 µl de diisopropiletilamina y 100 mg de [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (2,3-dihidro-1H-indol-5-il) -amino] -acetato de tert-butilo. Se agita la mezcla durante 1 hora más y se eliminan los disolventes en una corriente de nitrógeno. Se recoge el residuo en 10 ml de tetrahidrofurano, se le aña-

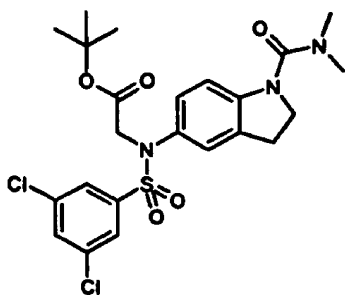
den 200 µl de N,N-dimetiletilenodiamina y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución semisaturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se eliminan los disolventes con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de óxido de aluminio (ciclohexano/acetato de etilo = 3:7 y después acetato de etilo).

Rendimiento: 75 mg (60 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 571 [M+H]<sup>+</sup>

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo V:

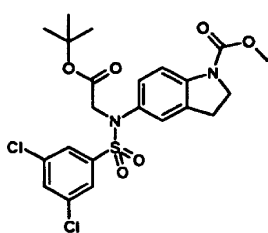
(1) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-dimetilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



Se lleva a cabo a 60°C durante 3 horas.

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 528 [M+H]<sup>+</sup>

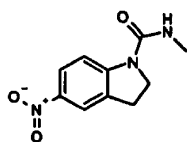
(2) 5-[tert-butoxicarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de metilo



Se emplea la 4-piridilamina en lugar de N,N-dimetiletilenodiamina. Se lleva a cabo a temperatura ambiente duran-

te una noche. Se eliminan los disolventes con vacío, se recoge el residuo en metanol y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice. No se aísla el producto deseado, la piridin-3-il-amida del ácido 5-[tert-butoxicarbonilmetil-(3,5-diclorofenilsulfonil)-amino]-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico, sino el 5-[tert-butoxicarbonilmetil-(3,5-diclorofenilsulfonil)-amino]-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de metilo. Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 532$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

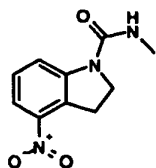
(3) metilamida del ácido 5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



Se extrae el producto en bruto con HCl 1 N.

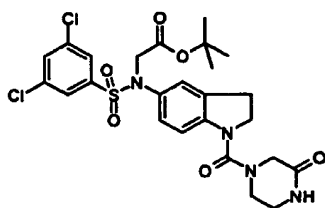
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 222$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(4) metilamida del ácido 4-nitro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



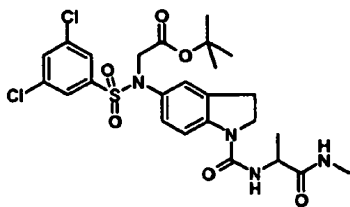
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 222$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(5) (3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(3-oxo-piperazin-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acetato de tert-butilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 600$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

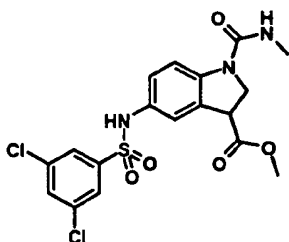
(6) { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1- (1-metilcarbamoil-etilcarbamoil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il] -amino} -acetato de tert-butilo



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 585$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

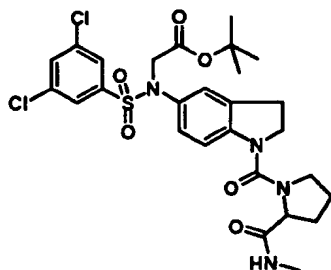
(7) 5- (3,5-dicloro-fenilsulfonilamino) -1-metil-carbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 458$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

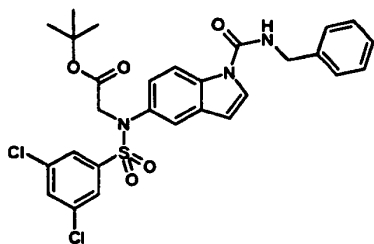
(8) { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1- (2-metilcarbamoil-pirrolidina-1-carbonil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il] -amino} -acetato de tert-butilo



15

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 611$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo VI



[(1-bencilcarbamoil-1H-indol-5-il) - (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - amino] - acetato de tert-butilo

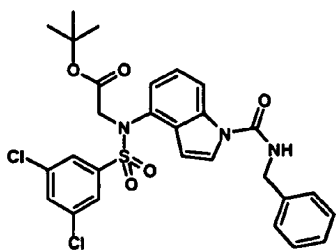
Se disuelven 150 mg de la bencilamida del ácido 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-indol-1-carboxílico en 5 ml de dimetilformamida. Se les añaden 109 mg de carbonato potásico y 51 µl de bromoacetato de tert-butilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, se elimina el disolvente con vacío y se divide el residuo entre agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se eliminan los disolventes con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10:1 a 1:3).

Rendimiento: 127 mg (68 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 586 [M-H]<sup>-</sup>

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo VI:

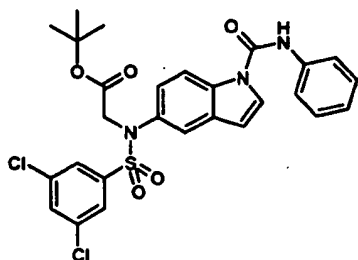
(1) [(1-bencilcarbamoil-1H-indol-4-il) - (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - amino] - acetato de tert-butilo



Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 586 [M-H]<sup>-</sup>

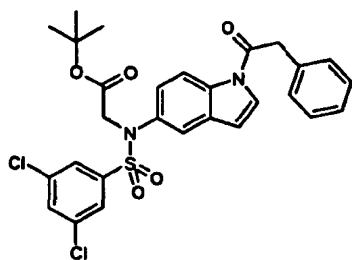


(2) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilcarbamoil-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



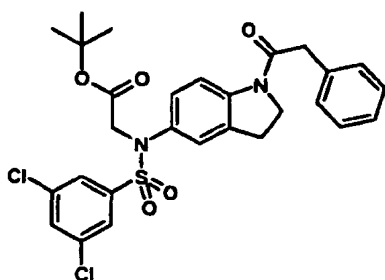
Se hace reaccionar el producto directamente en el ejemplo 1 (3).

(3) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilacetil-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



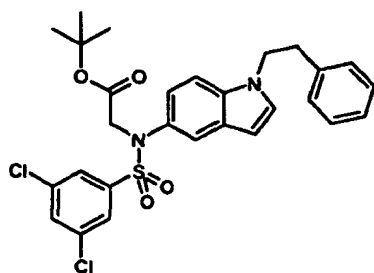
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 590 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

10 (4) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilacetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



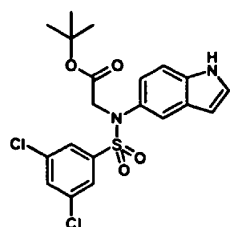
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 575 [M+H]<sup>+</sup>

15 (5) {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(feniletil)-1H-indol-5-il]-amino}-acetato de tert-butilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 576$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

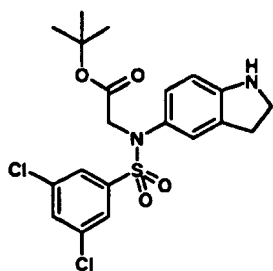
(6) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 472$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

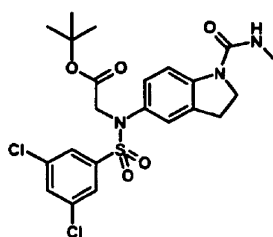
(7) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



10

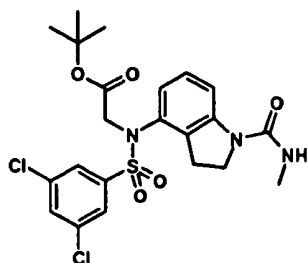
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 455$   $[\text{M}-\text{H}]^+$

(8) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



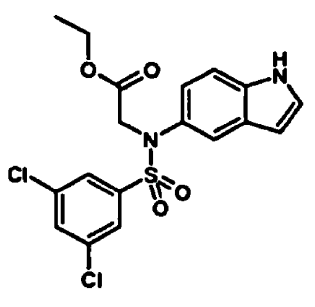
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 514 [M+H]<sup>+</sup>

(9) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-amino]-acetato de tert-butilo



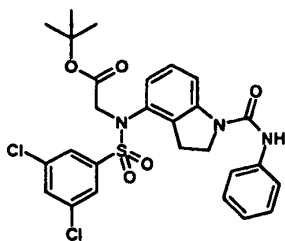
5 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 514 [M+H]<sup>+</sup>

(10) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1H-indol-5-il)-amino]-acetato de etilo



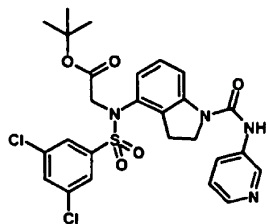
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 427 [M+H]<sup>+</sup>

10 (11) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-amino]-acetato de tert-butilo



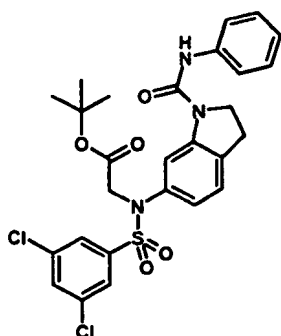
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 576 [M+H]<sup>+</sup>

15 (12) {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(piridin-3-il-carbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]-amino}-acetato de tert-butilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 577$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

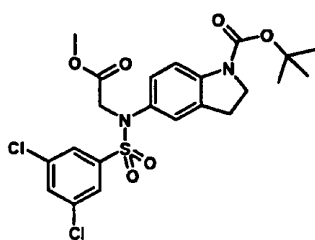
(13) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-amino]-acetato de tert-butilo



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 576$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

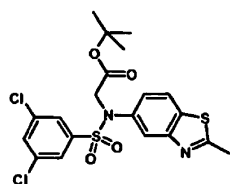
(14) 5-[(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-metoxicarbonil-metil-amino]-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo



10

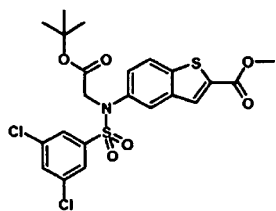
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z = 532$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(15) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(2-metil-benzotiazol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



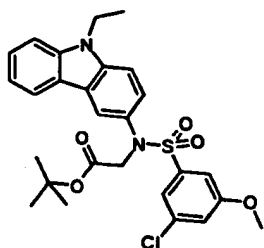
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 487$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(16) 5-[tert-butoxicarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenil-sulfonil)-amino]-benzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo



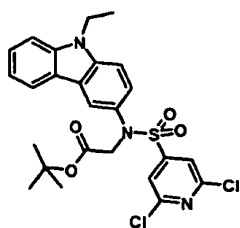
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 547 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

5 (17) [(3-cloro-5-metoxi-fenilsulfonil)-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acetato de tert-butilo



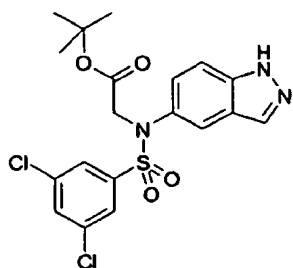
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 529 [M+H]<sup>+</sup>

(18) [(2,6-dicloro-piridina-4-sulfonil)-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acetato de tert-butilo



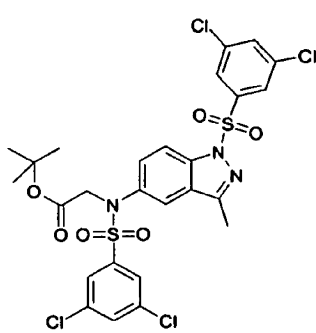
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 534 [M+H]<sup>+</sup>

(19) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1H-indazol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 294$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; valor de  $R_f$ : 0,53 (gel de sílice: acetato de etilo/éter de petróleo = 1:1)

(20) { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1- (3,5-diclorofenil-sulfonil) -3-metil-1H-indazol-5-il] -amino} -acetato de tert-butilo

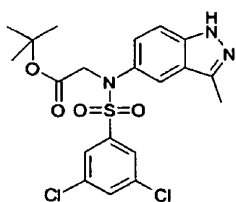


Se aísla como producto secundario de la síntesis del compuesto VI (21) a partir del XI (13).

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 678$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Valor de  $R_f$ : 0,80 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

(21) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (3-metil-1H-indazol-5-il) -amino] -acetato de tert-butilo

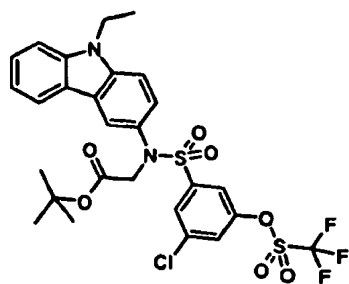


15 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 470$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Valor de  $R_f$ : 0,32 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

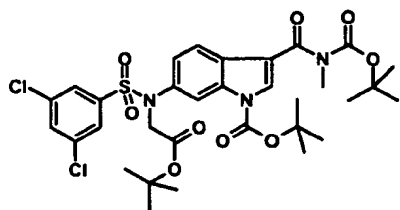
(22) [(3-cloro-5-trifluormetilsulfoniloxi-fenil-sulfonil) - (9-etil-9H-carbazol-3-il) -amino] -acetato de tert-butilo

20 butilo



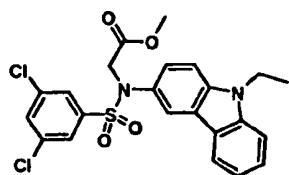
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 664 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(23) 3-(tert-butoxycarbonil-metil-aminocarbonil)-6-[tert-butoxycarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-5 indol-1-carboxilato de tert-butilo



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 712 [M+H]<sup>+</sup>

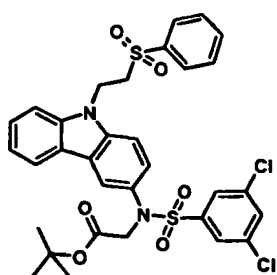
(24) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acetato de metilo



10

Se hace reaccionar el producto directamente en el ejemplo 6.

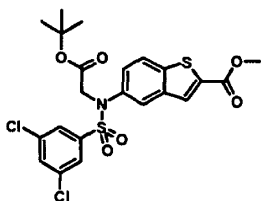
(25) [[9-(2-fenilsulfonil-etil)-9H-carbazol-3-il]-(3,5-diclorofenilsulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo



15

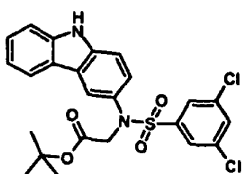
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 690$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(26) 5-[tert-butoxicarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenil-sulfonil)-amino]-benzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo



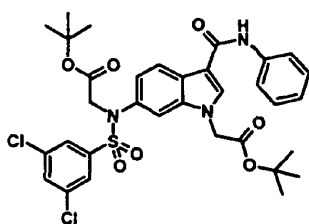
5 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 547$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(27) [(9H-carbazol-3-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 503$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

10 (28) {6-[tert-butoxicarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenil-sulfonil)-amino]-3-fenilcarbamoil-indol-1-il}-acetato de tert-butilo

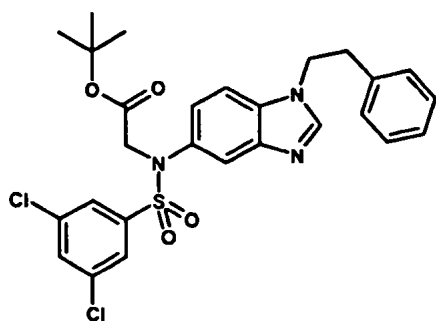


Se obtiene en la reacción de la fenilamida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1H-indol-3-carboxílico.

Después se hace reaccionar este producto directamente en el ejemplo 1 (38).

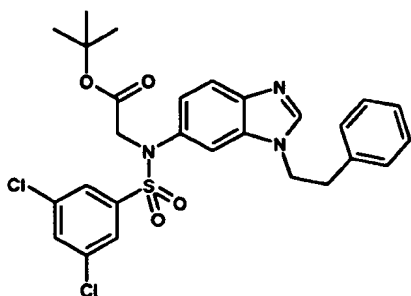
(29) {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(feniletil)-1H-benzoimidazol-5-il]-amino}-acetato de tert-butilo





y

{(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[3-(feniletil)-3H-benzoimidazol-5-il]-amino}-acetato de tert-butilo

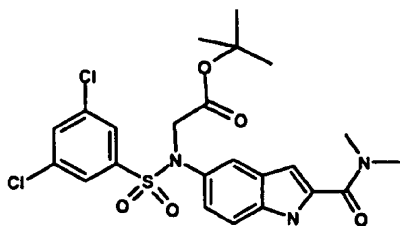


5

Se obtiene por reacción de una mezcla de 3,5-dicloro-N-(1-feniletil-1H-benzoimidazol-5-il)-fenilsulfonamida y 3,5-dicloro-N-[3-(feniletil)-3H-benzoimidazol-5-il]-fenilsulfonamida. Los productos pueden separarse por cromatografía  
10 a través de gel de sílice.

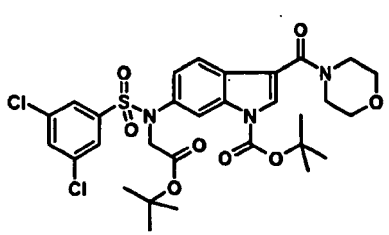
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 560$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  para el {(3,5-diclorofenilsulfonil)-[1-(feniletil)-1H-benzoimidazol-5-il]-amino}-acetato de tert-butilo y espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 560$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  para el {(3,5-diclorofenilsulfonil)-  
15 [3-(feniletil)-3H-benzoimidazol-5-il]-amino}-acetato de tert-butilo.

(30) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(2-dimetilcarbamoil-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



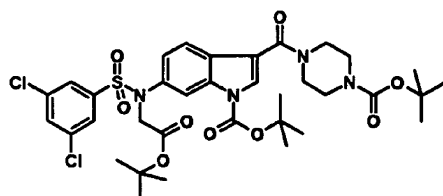
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 526$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(31) 6-[tert-butoxycarbonylmethyl-(3,5-dicloro-fenil-sulfonil)-amino]-3-(morfolina-4-carbonil)-indol-1-carboxilato  
5 de tert-butilo



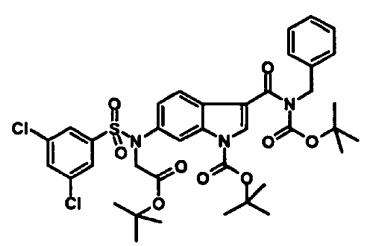
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 668$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(32) 6-[tert-butoxycarbonylmethyl-(3,5-dicloro-fenil-sulfonil)-amino]-3-(4-tert-butoxycarbonyl-piperazin-1-carbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo  
10



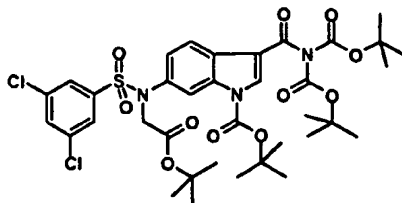
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 767$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(33) 3-(bencil-tert-butoxycarbonyl-aminocarbonyl)-6-[tert-butoxycarbonylmethyl-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-indol-1-carboxilato de tert-butilo  
15



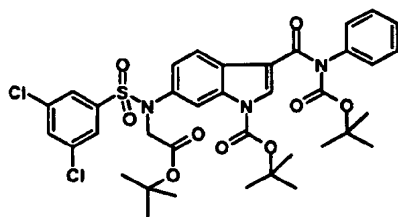
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 788$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(34) 3-(bis-tert-butoxicarbonil)-aminocarbonil-6-[tert-butoxicarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-indol-1-carboxilato de tert-butilo



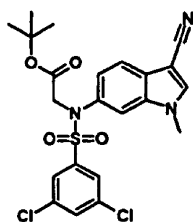
5 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 798$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(35) 6-[tert-butoxicarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-3-(tert-butoxicarbonil-fenil-aminocarbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo



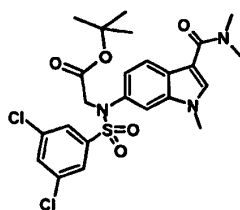
10 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 774$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(36) [(3-ciano-1-metil-1H-indol-6-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo



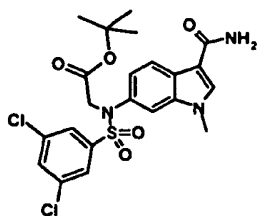
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 511$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

15 (37) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-dimetilcarbamoil-1-metil-1H-indol-6-il)-amino]-acetato de tert-butilo



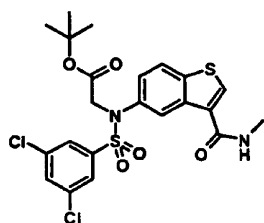
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 540$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(38) [(3-carbamoil-1-metil-1H-indol-6-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo



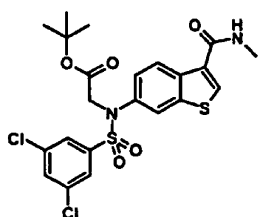
5 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 512$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(39) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-metilcarbamoil-benzo[b]tiofen-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



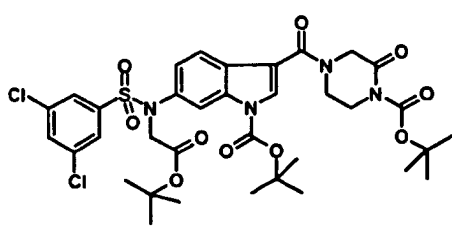
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 546$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

10 (40) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-metilcarbamoil-benzo[b]tiofen-6-il)-amino]-acetato de tert-butilo



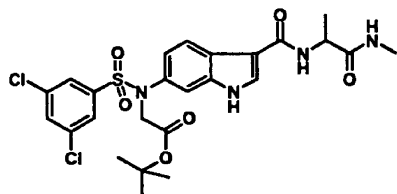
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 529$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(41) 6-[tert-butoxicarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenil-sulfonil)-amino]-3-(4-tert-butoxicarbonil-3-oxo-piperazin-1-carbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo



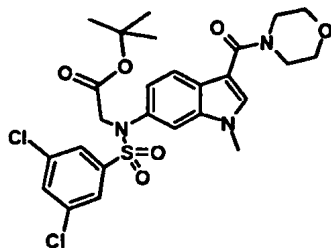
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 798$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(42) { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [3- (1-metilcarbamoil-etilcarbamoil) -1H-indol-6-il] -amino} -acetato de tert-butilo



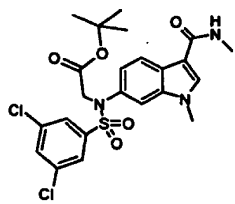
5 Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 581$   $[\text{M}-\text{H}]^+$

(43) { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-metil-3- (morfolina-4-carbonil) -1H-indol-6-il] -amino} -acetato de tert-butilo



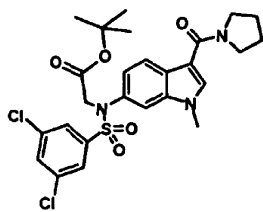
10 Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 582$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

(44) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (1-metil-3-metil-carbamoil-1H-indol-6-il) -amino] -acetato de tert-butilo



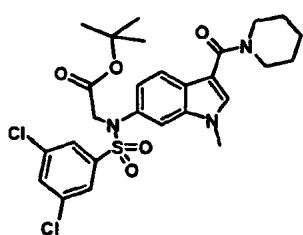
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 526$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 (45) { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-metil-3- (pirrolidina-1-carbonil) -1H-indol-6-il] -amino} -acetato de tert-butilo



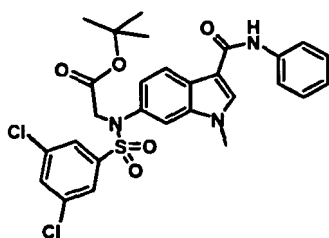
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 566$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(46) { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-metil-3-(piperidina-1-carbonil) -1H-indol-6-il] -amino } -acetato de  
5 tert-butilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 580$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

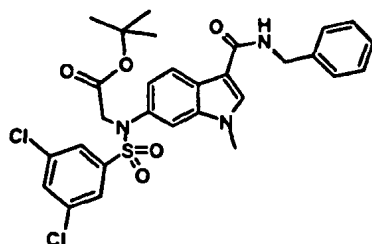
(47) (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (1-metil-3-fenil-carbamoil-1H-indol-6-il) -amino] -acetato de tert-butilo



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 588$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

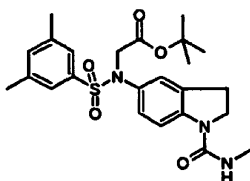
(48) [(3-bencilcarbamoil-1-metil-1H-indol-6-il) - (3,5-diclorofenilsulfonil) -amino] -acetato de tert-butilo



15

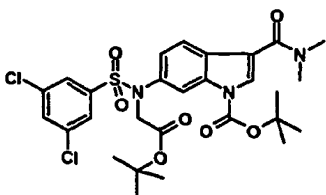
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 602$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(49) [(3,5-dimetil-fenilsulfonil)-(1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



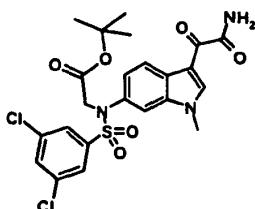
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 474$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 (50) 6-[tert-butoxicarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-3-dimetilcarbamoil-indol-1-carboxilato de tert-butilo



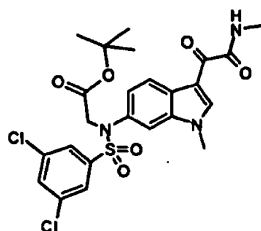
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 626$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (51) [(3-aminooxalil-1-metil-1H-indol-6-il)-(3,5-diclorofenilsulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo



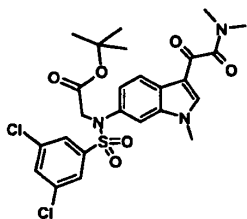
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 540$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 (52) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-metil-3-metil-aminooxalil-1H-indol-6-il)-amino]-acetato de tert-butilo



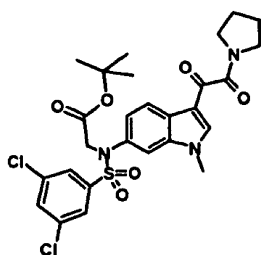
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 554$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(53) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-dimetilamino-oxalil-1-metil-1H-indol-6-il)-amino]-acetato de tert-butilo



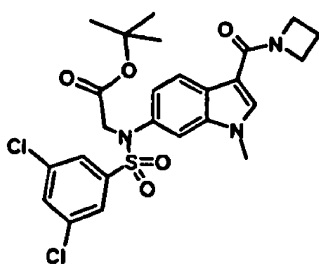
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 568$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 (54) {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-acetil)-1H-indol-6-il]-amino}-acetato de tert-butilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 594$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

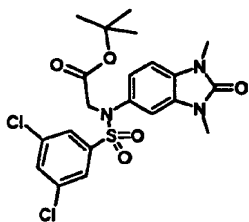
10 (55) [[3-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-6-il]-(3,5-diclorofenilsulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 552$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

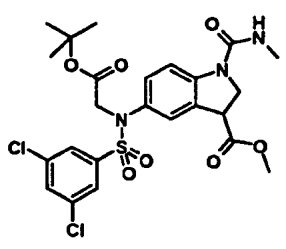
15 (56) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo





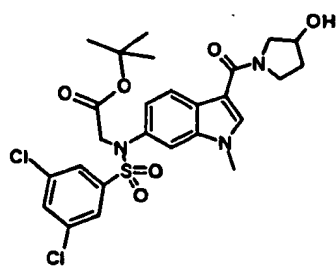
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 500$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(57) 5-[tert-butoxycarbonylmethyl-(3,5-dicloro-fenil-sulfonyl)-amino]-1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo



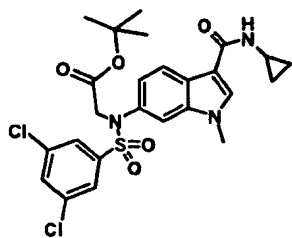
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 572$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(58) {(3,5-dicloro-fenilsulfonyl)-[3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-6-il]-amino}-acetato de tert-butilo



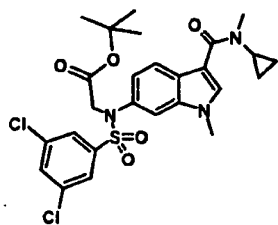
Valor de  $R_f$ : 0,27 (gel de sílice: diclorometano/metanol = 9:1)

(59) [(3-ciclopropilcarbamoil-1-metil-1H-indol-6-il)-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-amino]-acetato de tert-butilo



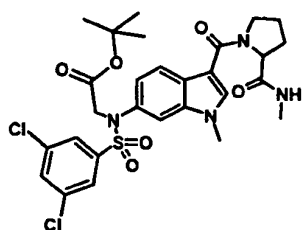
Valor de  $R_f$ : 0,39 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2)

(60) [[3-(ciclopropil-metil-carbamoil)-1-metil-1H-indol-6-il]-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo



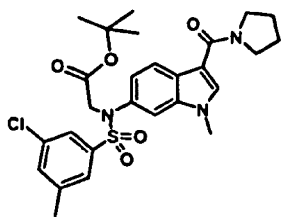
Valor de  $R_f$ : 0,34 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2)

10 (61) {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(2-metil-carbamoil-pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acetato de tert-butilo



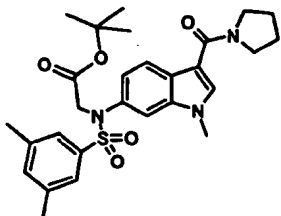
15 Valor de  $R_f$ : 0,44 (gel de sílice: diclorometano/metanol = 9:1)

(62) {(3-cloro-5-metil-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acetato de tert-butilo



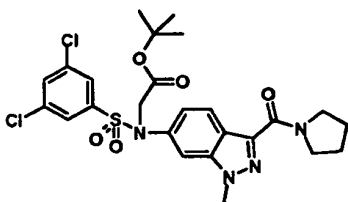
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 546$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(63) { (3,5-dimetil-fenilsulfonil) - [1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil) -1H-indol-6-il] -amino} -acetato de  
5 tert-butilo



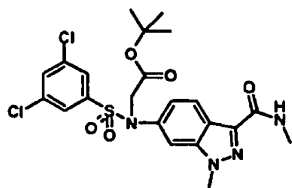
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 526$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(64) { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil) -1H-indazol-6-il] -amino} -acetato de  
10 tert-butilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 567$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

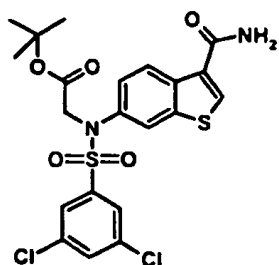
(65) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (1-metil-3-metil-carbamoil-1H-indazol-6-il) -amino] -acetato de tert-butilo



15

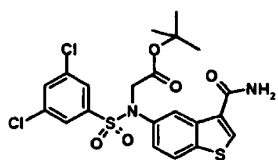
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 527$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(66) [(3-carbamoyl-benzo[b]tiofen-6-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo



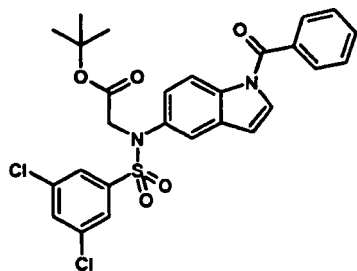
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 532$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

5 (67) [(3-carbamoyl-benzo[b]tiofen-5-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 532$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

#### Ejemplo VII



10

[(1-benzoil-1H-indol-5-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo

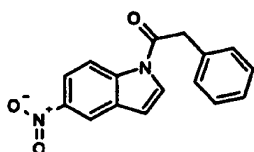
Se disuelven 50 mg de [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo en 2 ml de dicloro-  
15 metano. Se les añaden 5 mg de hidróxido sódico en polvo y 19  $\mu\text{l}$  de cloruro de benzoílo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, se divide entre una solución 1 N de hidróxido sódico y acetato de etilo, se extrae la fase acuosa

con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se eliminan los disolventes con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10:1 a 1:2).

5 Rendimiento: 15 mg (24 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 576$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

#### Ejemplo VIII



1-(5-nitro-indol-1-il)-2-fenil-etanona

10 Se disuelven 300 mg de 5-nitroindol en 10 ml de tetrahidrofurano. Se les añaden 81 mg de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden por goteo 294  $\mu\text{l}$  de cloruro del ácido fenilacético y se agita la mezcla durante 3 horas

15 más. Se divide entre una solución saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se eliminan los disolventes con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10:1 a 1:3).

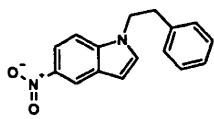
20

Rendimiento: 250 mg (48 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 281$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo VIII:

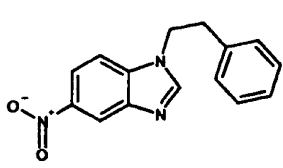
25 (1) 5-nitro-1-(feniletil)-1H-indol



Se emplea la dimetilformamida en lugar del tetrahidrofurano.

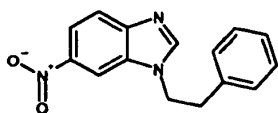
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 267$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 (2) 5-nitro-1-(feniletil)-1H-bencimidazol



y

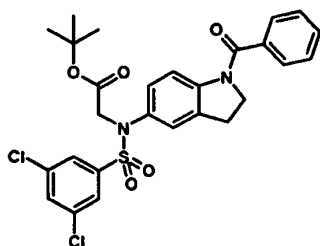
6-nitro-1-(feniletil)-1H-bencimidazol



10 Se emplea la dimetilformamida en lugar de tetrahidrofurano.

Se obtienen los compuestos en forma de mezcla de regioisómeros. Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 268$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo IX



15

$[(1\text{-benzoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il})-(3,5\text{-dicloro-fenilsulfonil})\text{-amino}]\text{-acetato de tert-butilo}$

Se disuelven 150 mg de  $[(3,5\text{-dicloro-fenilsulfonil})-(2,3\text{-dihidro-1H-indol-5-il})\text{-amino}]\text{-acetato de tert-butilo}$  en  
20 5 ml de diclorometano. Se les añaden 110 mg de carbonato po-

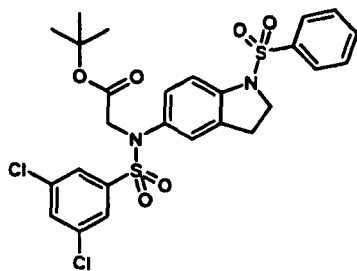
tásico y 45 µl de cloruro de benzoílo, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y se divide entre diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con agua y se seca con sulfato magnésico. Se eliminan los disolventes con vacío.

5 Rendimiento: 170 mg (92 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 561 [M+H]<sup>+</sup>

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo IX:

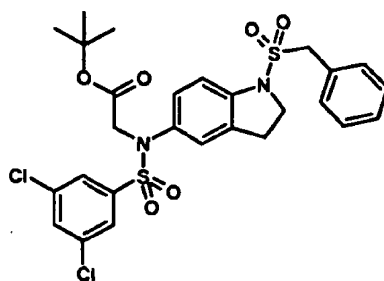
(1) [(1-fenilsulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-(3,5-  
10 diclorofenilsulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo



Se emplea el cloruro de fenilsulfonilo en lugar del cloruro de benzoílo.

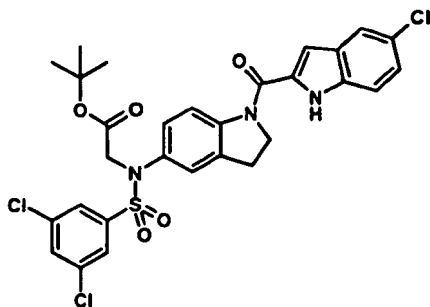
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 614 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

15 (2) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilmetano-sulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo



20 Se emplea el cloruro de fenilmetanosulfonilo en lugar del cloruro de benzoílo.

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 628 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Ejemplo X

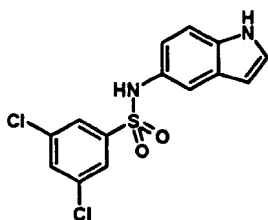
[[1-5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-(3,5-dicloro-fenilsulfonil]-amino]-acetato de tert-  
5 butilo

Se disuelven 55 mg del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en 2 ml de cloruro de tionilo y se calientan a 80°C durante 1 hora. Se elimina el disolvente con vacío, se mezcla el residuo dos veces con diclorometano y este último  
10 se elimina de nuevo con vacío. Se recoge el residuo en 5 ml de diclorometano y se vierte esta solución por goteo sobre una mezcla de 100 mg de [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo y 60 mg de carbonato potásico en 2 ml de dimetilformamida. Se agita  
15 la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 1 N y una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato magnésico se eliminan los disolventes con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato  
20 de etilo de 10:1 a 1:2).

Rendimiento: 60 mg (43 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 634 [M+H]<sup>+</sup>



Ejemplo XI

## 3,5-dicloro-N-(1H-indol-5-il)-fenilsulfonamida

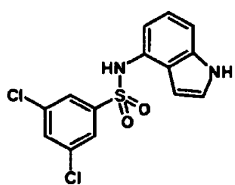
Se disuelven 100 mg de 5-aminoindol en 10 ml de piridina. Se les añaden 186 mg de cloruro de 3,5-diclorofenilsulfonilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se elimina el disolvente con vacío y se divide el residuo entre agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato magnésico se eliminan los disolventes con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10:1 a 1:5).

Rendimiento: 240 mg (93 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 341$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

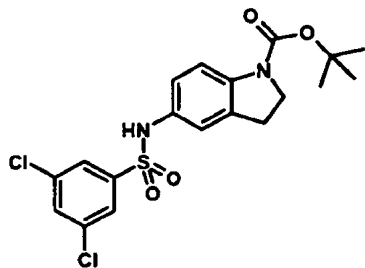
Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo XI:

(1) 3,5-dicloro-N-(1H-indol-4-il)-fenilsulfonamida



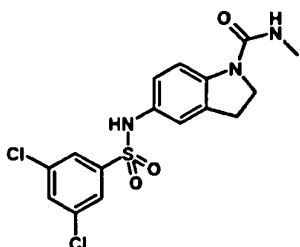
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 341$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 460$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(3) metilamida del ácido 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico

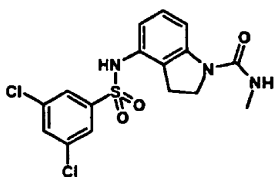


5

Se extrae el producto en bruto con éter de diisopropilo.

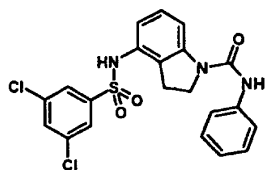
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 400$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(4) metilamida del ácido 4-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 400$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

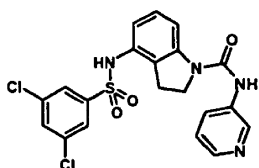
(5) fenilamida del ácido 4-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



15

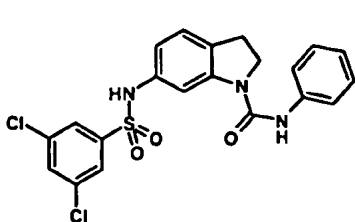
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 462$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(6) piridin-3-ilamida del ácido 4-(3,5-dicloro-fenil-sulfonilamino)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 463$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

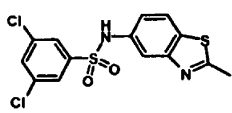
5 (7) 3,5-dicloro-N-[4-etil-3-(1-metil-3-fenil-ureido)-fenil]-fenilsulfonamida



La reacción se lleva a cabo en diclorometano/piridina = 2:1. Se extrae el producto en bruto con éter de diisopropilo.

10 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 462$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

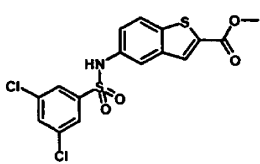
(8) 3,5-dicloro-N-(2-metil-benzotiazol-5-il)-fenil-sulfonamida



La reacción se lleva a cabo en diclorometano con 2  
15 equivalentes de trietilamina.

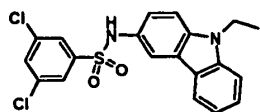
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 373$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(9) 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-benzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo



20 Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 414$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

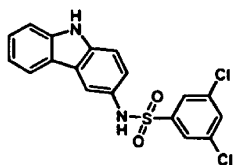
(10) 3,5-dicloro-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-fenil-sulfonamida



La reacción se lleva a cabo en diclorometano/piridina = 5 5:1.

Se hace reaccionar el producto directamente en el ejemplo VI (24).

(11) N-(9H-carbazol-3-il)-3,5-dicloro-fenilsulfonamida

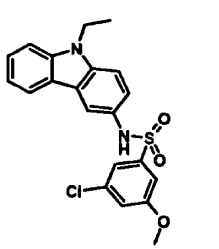


10

La reacción se lleva a cabo en diclorometano/piridina = 5:1.

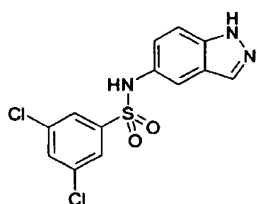
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 389$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(12) 3-cloro-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-5-metoxi-  
15 fenilsulfonamida



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 415$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(13) 3,5-dicloro-N-(1H-indazol-5-il)-fenilsulfonamida

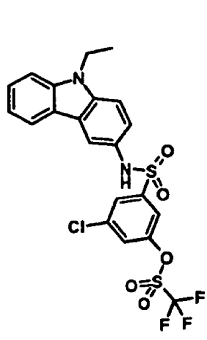


El producto contiene además la 3,5-dicloro-N-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-3-metil-1H-indazol-5-il]-fenil-sulfonamida.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 340$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

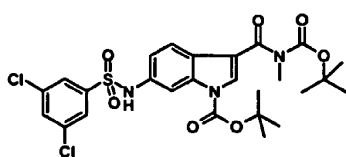
5 Valor de  $R_f$ : 0,60 (gel de sílice: acetato de etilo/éter de petróleo = 2:1)

(14) 3-cloro-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-5-trifluor-metilsulfoniloxi-fenilsulfonamida



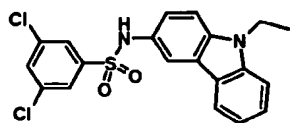
10 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 533$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(15) 3-(tert-butoxycarbonil-metil-aminocarbonil)-6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-indol-1-carboxilato de tert-butilo



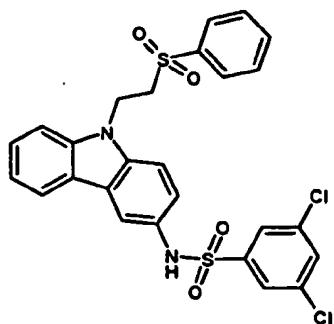
15 Valor de  $R_f$ : 0,63 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

(16) 3,5-dicloro-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-fenil-sulfonamida



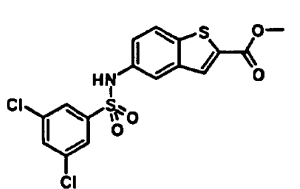
20 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 533$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(17) N-[9-(2-fenilsulfonil-etil)-9H-carbazol-3-il]-3,5-dicloro-fenilsulfonamida



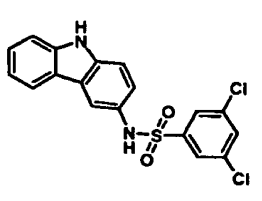
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 576$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

5 (18) 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-benzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 433$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

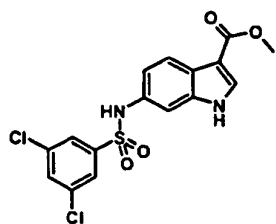
(19) N-(9H-carbazol-3-il)-3,5-dicloro-fenilsulfonamida



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 389$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

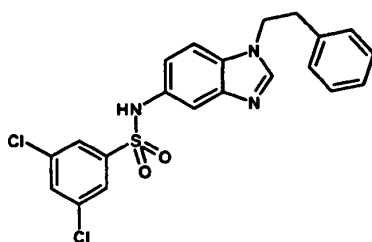
(20) 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1H-indol-3-carboxilato de metilo



15

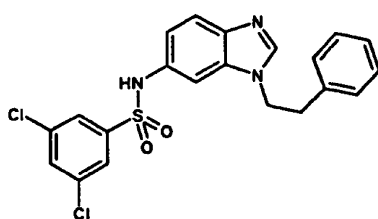
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 399$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(21) 3,5-dicloro-N-[1-(feniletil)-1H-bencimidazol-5-il]-fenilsulfonamida



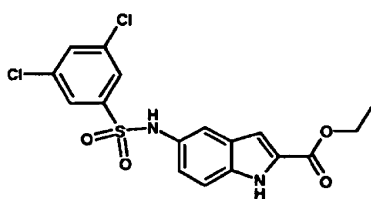
y

5 3,5-dicloro-N-[3-(feniletil)-3H-bencimidazol-5-il]-fenilsulfonamida



Se obtienen en forma de mezcla y se emplean del modo descrito en el ejemplo VI (29). Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 446 [M+H]<sup>+</sup>

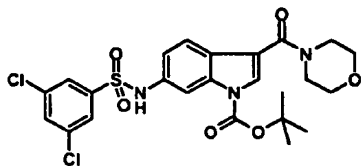
(22) 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo



La reacción se lleva a cabo en diclorometano. Como base se emplean 1,4 equivalentes de 2,6-lutidina.

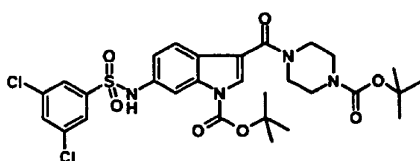
Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 411 [M-H]<sup>-</sup>

(23) 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-3-(morfolina-4-carbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo



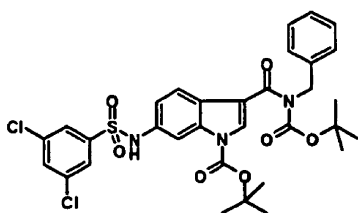
Valor de  $R_f$ : 0,41 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

(24) 3-(4-tert-butoxycarbonil-piperazin-1-carbonil)-6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-indol-1-carboxilato de tert-butilo



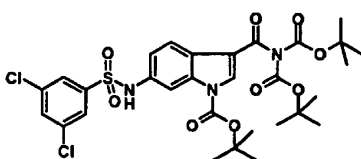
Valor de  $R_f$ : 0,63 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

(25) 3-(bencil-tert-butoxycarbonil-aminocarbonil)-6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-indol-1-carboxilato de tert-butilo



Valor de  $R_f$ : 0,65 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

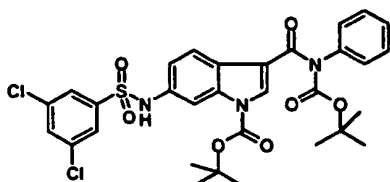
(26) 3-(bis-tert-butiloxycarbonil)-aminocarbonil-6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-indol-1-carboxilato de tert-butilo





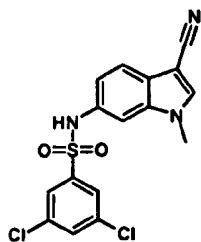
Valor de  $R_f$ : 0,67 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

(27) 3-(tert-butoxicarbonil-fenil-aminocarbonil)-6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-indol-1-carboxilato de tert-butilo



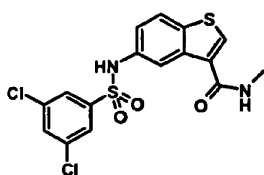
Valor de  $R_f$ : 0,74 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

(28) 3,5-dicloro-N-(3-ciano-1-metil-1H-indol-6-il)-fenilsulfonamida



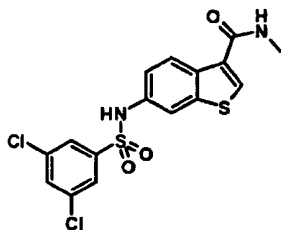
Espectro de masas ( $ESI^-$ ):  $m/z = 378$   $[M-H]^-$

(29) metilamida del ácido 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



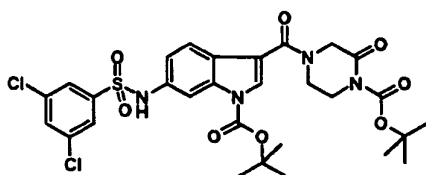
Espectro de masas ( $ESI^-$ ):  $m/z = 413$   $[M-H]^-$

(30) metilamida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



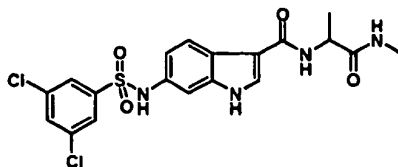
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 415$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(31) 3-(4-tert-butoxycarbonyl-3-oxo-piperazin-1-carbonyl)-6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-indol-1-carboxilato de tert-butilo



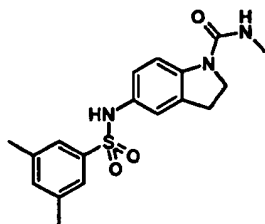
Valor de  $R_f$ : 0,73 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

(32) (1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1H-indol-3-carboxílico



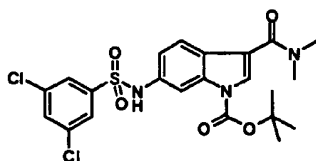
Valor de  $R_f$ : 0,35 (gel de sílice: diclorometano/metanol = 9:1)

(33) metilamida del ácido 5-(3,5-dimetil-fenilsulfonil-amino)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



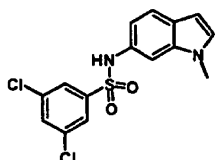
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 360$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(34) 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-3-dimetil-carbamoil-indol-1-carboxilato de tert-butilo



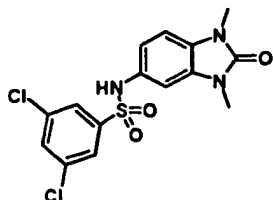
Valor de  $R_f$ : 0,60 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2)

(35) 3,5-dicloro-N-(1-metil-1H-indol-6-il)-fenilsulfonamida



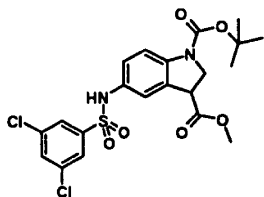
Espectro de masas ( $ESI^+$ ):  $m/z = 355 [M+H]^+$

(36) 3,5-dicloro-N-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-fenilsulfonamida



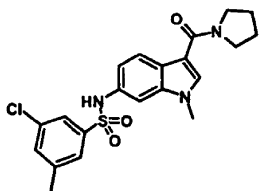
Espectro de masas ( $ESI^+$ ):  $m/z = 386 [M+H]^+$

(37) 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-2,3-dihidro-indol-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butil-3-metilo



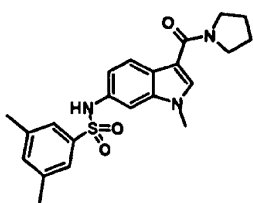
Valor de  $R_f$ : 0,30 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1)

(38) 3-cloro-5-metil-N-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-fenilsulfonamida



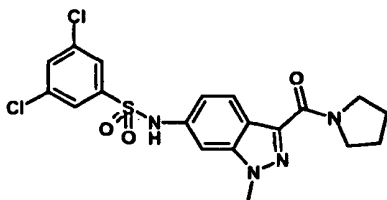
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 432$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 (39) 3,5-dimetil-N-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-fenilsulfonamida



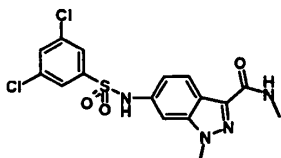
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 412$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(40) 3,5-dicloro-N-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-6-il]-fenilsulfonamida



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 453$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

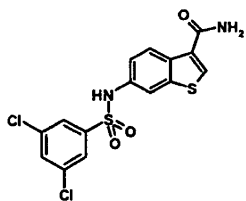
(41) metilamida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico



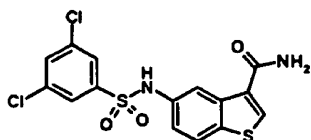
15

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 413$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(42) amida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



y amida del ácido 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

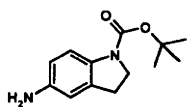


5 Se obtienen por reacción de una mezcla de la amida del ácido 6-amino-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico y la amida del ácido 5-aminobenzo[b]tiofeno-3-carboxílico (ejemplo XII (30)). Se disuelve el producto en bruto en acetato de etilo caliente. Se enfría a temperatura ambiente y se filtra el sólido precipitado (la amida del ácido 5-(3,5-dicloro-fenil-sulfonilamino)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico). Se eliminan con vacío los disolventes de las aguas madres y se cromato-  
10 grafía el residuo a través de gel de sílice, obteniéndose la amida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-benzo[b]-tiofeno-3-carboxílico.

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 401 [M+H]<sup>+</sup>

amida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico y amida del ácido 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

20 Ejemplo XII



5-amino-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo

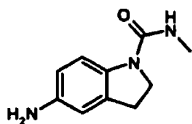
Se disuelven 6,8 g de 5-nitro-indol-1-carboxilato de tert-butilo en 120 ml de metanol. Se les añaden 600 mg de paladio al 10 % sobre carbón y se hidrogena la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío.

Rendimiento: 6 g (100 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 235 [M+H]<sup>+</sup>

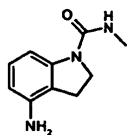
Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo XII:

- (1) metilamida del ácido 5-amino-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



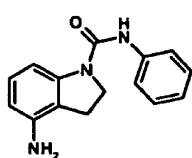
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 192 [M+H]<sup>+</sup>

- (2) metilamida del ácido 4-amino-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



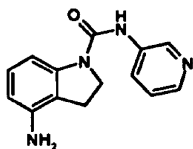
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 192 [M+H]<sup>+</sup>

- (3) fenilamida del ácido 4-amino-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



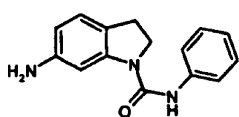
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 254 [M+H]<sup>+</sup>

- (4) piridin-3-ilamida del ácido 4-amino-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



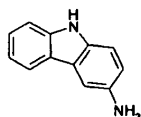
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 255$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(5) 1-(5-amino-2-etil-fenil)-1-metil-3-fenil-urea



5 Se extrae el producto en bruto con éter de diisopropilo. Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 254$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

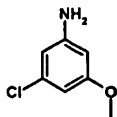
(6) 9H-carbazol-3-ilamina



Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

10 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 183$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

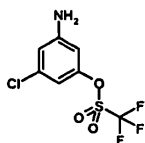
(7) 1-cloro-3-metoxi-5-amino-benceno



Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 158$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

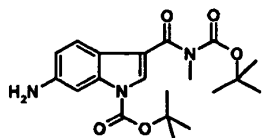
15 (8) trifluormetanosulfonato de 3-amino-5-cloro-fenilo



Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

Después se hace reaccionar este producto directamente en el ejemplo XVII (2).

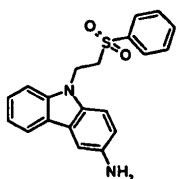
20 (9) 6-amino-3-(tert-butoxicarbonil-metil-amino-carbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo



Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

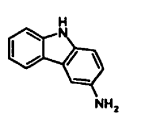
Valor de  $R_f$ : 0,42 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

5 (10) 9-(2-fenilsulfonil-etil)-9H-carbazol-3-ilamina



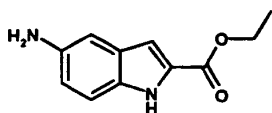
Espectro de masas ( $ESI^+$ ):  $m/z = 351$   $[M+H]^+$

(11) 9H-carbazol-3-ilamina



10 Espectro de masas ( $ESI^+$ ):  $m/z = 183$   $[M+H]^+$

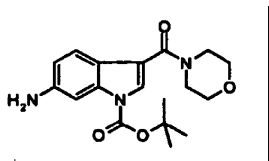
(12) 5-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Se emplea como disolvente una mezcla 3:2:2 de acetato de etilo, metanol y tetrahidrofurano.

15 Espectro de masas ( $ESI^+$ ):  $m/z = 205$   $[M+H]^+$

(13) 6-amino-3-(morfolina-4-carbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo



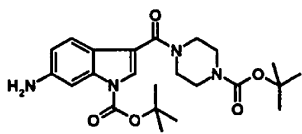
Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.



Valor de  $R_f$ : 0,21 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

(14) 6-amino-3-(4-tert-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo

5

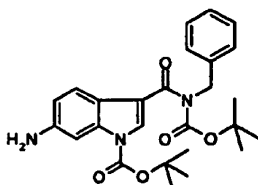


Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

Valor de  $R_f$ : 0,33 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

(15) 6-amino-3-(bencil-tert-butoxicarbonil-amino-carbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo

10

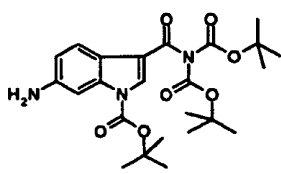


Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

Valor de  $R_f$ : 0,44 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

(16) 6-amino-3-(bis-tert-butoxicarbonil)-aminocarbonil-indol-1-carboxilato de tert-butilo

15

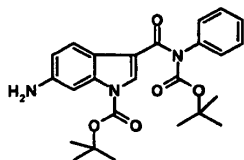


Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

Valor de  $R_f$ : 0,62 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

20

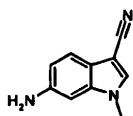
(17) 6-amino-3-(tert-butoxicarbonil-fenil-amino-carbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo



Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

Valor de  $R_f$ : 0,45 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

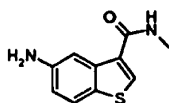
5 (18) 6-amino-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo



Se cristaliza el producto en bruto en isopropanol.

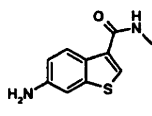
Espectro de masas ( $ESI^+$ ):  $m/z = 172 [M+H]^+$

10 (19) metilamida del ácido 5-amino-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



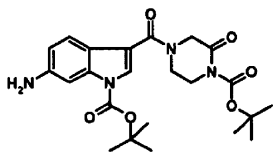
Se emplea como disolvente una mezcla 2:1 de tetrahidrofurano/metanol. Después se hace reaccionar el producto en bruto directamente en el ejemplo XI (29).

15 (20) metilamida del ácido 6-amino-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



20 Se emplea como disolvente una mezcla 2:1 de tetrahidrofurano/metanol. Después se hace reaccionar el producto en bruto directamente en el ejemplo XI (30).

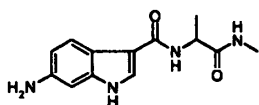
(21) 6-amino-3-(4-tert-butoxicarbonil-3-oxo-piperazin-1-carbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo



Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

Valor de  $R_f$ : 0,54 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

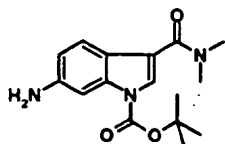
5 (22) (1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-amino-1H-indol-3-carboxílico



Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

10 Valor de  $R_f$ : 0,46 (gel de sílice: diclorometano/metanol = 5:1)

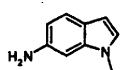
(23) 6-amino-3-dimetilcarbamoil-indol-1-carboxilato de tert-butilo



Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

15 Valor de  $R_f$ : 0,32 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2)

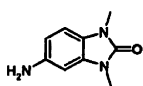
(24) 1-metil-1H-indol-6-ilamina



Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

20 Espectro de masas ( $ESI^+$ ):  $m/z = 147$   $[M+H]^+$

(25) 5-amino-1,3-dimetil-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona

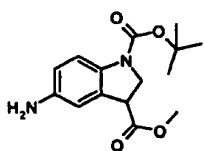


Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 178$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(26) 5-amino-2,3-dihidro-indol-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butil-3-metilo

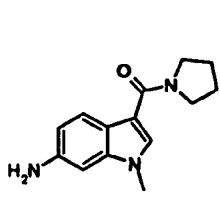
5



Se obtiene por hidrogenación del 5-nitro-indol-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butil-3-metilo en acetato de etilo/metanol/tetrahidrofurano = 10:7:7. Se hidrogena a 50°C y una presión de 15 bares.

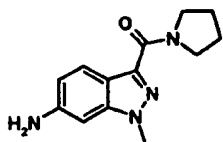
10 Valor de  $R_f$ : 0,30 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

(27) (6-amino-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona



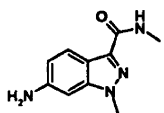
15 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 244$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(28) (6-amino-1-metil-1H-indazol-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona



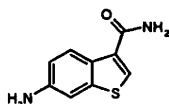
20 Valor de  $R_f$ : 0,40 (gel de sílice: diclorometano/metanol = 95:5)

(29) metilamida del ácido 6-amino-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico



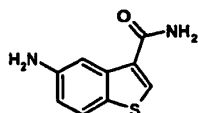
Valor de  $R_f$ : 0,40 (gel de sílice: diclorometano/metanol = 95:5)

(30) amida del ácido 6-amino-benzo[b]tiofeno-3-  
5 carboxílico



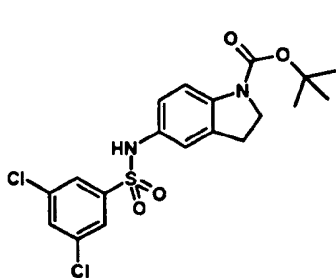
y

amida del ácido 5-amino-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



10 Se obtienen en forma de mezcla por reacción de una mezcla de la amida del ácido 6-nitro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico y la amida del ácido 5-nitro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (ejemplo IXXX (9)). Después se hace reaccionar directamente el producto en bruto en el ejemplo XI (42).

15 Ejemplo XIII



5-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo

Se disuelven 6,6 g de 5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo en 120 ml de metanol. Se les añaden 600 mg de paladio al 10 % sobre carbón y se hidrogena la

mezcla hasta que no quede producto de partida que pueda detectarse por cromatografía de capa fina. Se filtra el catalizador con succión y se lava con metanol. Se elimina el disolvente con vacío y se recoge el residuo en 30 ml de piridina.

5 Se añaden 6,1 g de cloruro de 3,5-diclorofenilsulfonilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se elimina la piridina con vacío y se divide el residuo entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato magnésico se elimina el disolvente con vacío.

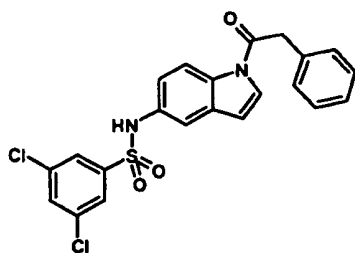
Rendimiento: 11 g (99 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 441 [M-H]<sup>-</sup>

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar

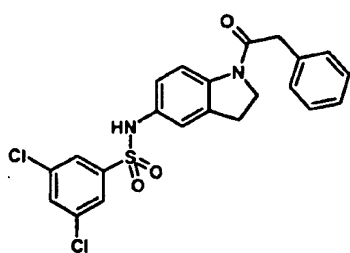
15 al ejemplo XIII:

(1) 3,5-dicloro-N-(1-fenilacetil-1H-indol-5-il)-fenilsulfonamida



y 3,5-dicloro-N-(1-fenilacetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-

20 fenilsulfonamida

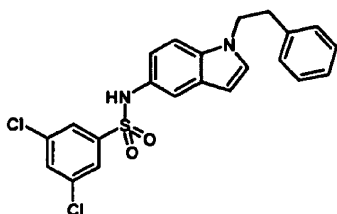


Se lleva a cabo la hidrogenación en presencia de 1,2 equivalentes de HCl 1N. Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 457$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  (3,5-dicloro-N-(1-fenilacetil-1H-indol-5-il)-fenilsulfonamida)

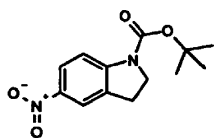
Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 459$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  (3,5-dicloro-N-(1-fenilacetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-fenilsulfonamida)

(2) 3,5-dicloro-N-[1-(feniletil)-1H-indol-5-il]-fenil-sulfonamida



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 445$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo XIV



15 5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo

Se disuelven 5 g de 5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol en 70 ml de acetonitrilo. Se les añaden 7,3 g de dicarbonato de di-tert-butilo y 900 mg de 4-dimetilaminopiridina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y se divide  
20 entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar con

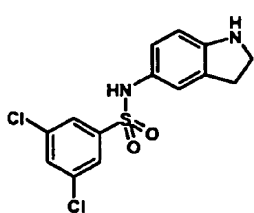
sulfato magnésico se eliminan los disolventes con vacío. Se extrae el residuo en éter de diisopropilo/éter de petróleo.

Rendimiento: 6,6 g (82 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 265$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

#### Ejemplo XV



3,5-dicloro-N-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-indol-sulfonamida

Se disuelven 4,08 g de 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo en 70 ml de diclorometano. Se les añaden 25 ml de ácido trifluoracético y se agita la solución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminan los disolventes con vacío y se divide el residuo entre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato magnésico se eliminan los disolventes con vacío.

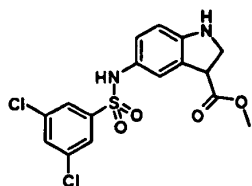
Rendimiento: 3,0 g (97 % del rendimiento teórico)

20 Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 341$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo XV:

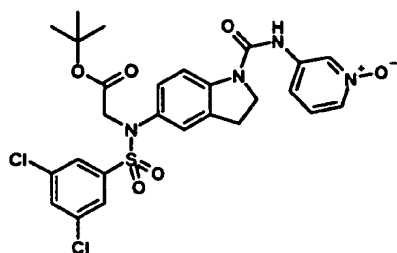
(1) 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo





Valor de  $R_f$ : 0,50 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

#### Ejemplo XVI



5

{(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-(1-oxi-piridin-3-il-carbamoil) - 2,3-dihidro-1H-indol-5-il] - amino} - acetato de tert-butilo

Se disuelven 85 mg de (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-(piridin-3-ilcarbamoil) - 2,3-dihidro-1H-indol-5-il] - amino} - acetato de tert-butilo en 3 ml de diclorometano y se les añaden 100 mg de ácido 3-cloro-perbenzoico. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato magnésico se eliminan los disolventes con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (diclorometano/metanol de 99:1 a 4:1).

Rendimiento: 75 mg (86 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $ESI^-$ ):  $m/z = 591 [M-H]^-$

20

#### Ejemplo XVII



cloruro de 3-cloro-5-metil-fenilsulfonilo

Se disuelven 300 mg de 3-cloro-5-metil-fenilamina en 1 ml de HCl concentrado y se enfrían a 0°C. Se les añade por goteo una solución de 170 mg de nitrito sódico en 0,3 ml de agua. Se vierte la solución resultante por goteo a 0°C sobre una solución de 85 mg de cloruro de cobre II, 0,3 ml de agua y 7 ml de dióxido de azufre en ácido acético glacial (30%). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos más. Después se calienta a 40°C durante 10 minutos. Se diluye con agua-hielo, se filtra la solución con succión y se seca en el desecador. Después se hace reaccionar el producto directamente en el ejemplo XI sin más purificación.

15 Rendimiento: 370 mg (78 % del rendimiento teórico)

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo XVII:

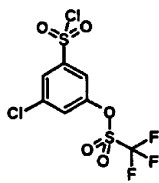
(1) cloruro de 3-cloro-5-metoxi-fenilsulfonilo



20 Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío.

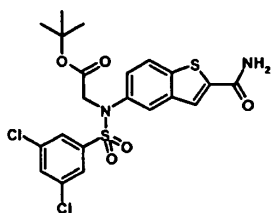
Valor de  $R_f$ : 0,95 (gel de sílice; diclorometano)

(2) trifluormetanosulfonato de 3-cloro-5-clorosulfonil-  
25 fenilo



Se hace reaccionar el producto directamente en el ejemplo XI (14) sin más purificación.

#### Ejemplo XVIII



5

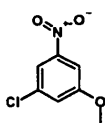
[(2-carbamoyl-benzo[b]tiofeno-5-il)-(3,5-diclorofenil-sulfonil)-amino]-acetato de tert-butilo

Se disuelven 250 mg de 5-[tert-butoxicarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-benzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo en 30 ml de metanol saturado con amoníaco y se agitan a temperatura ambiente durante 24 horas. Se calienta la solución a 80°C en un reactor presurizado durante 8 horas. Se elimina el disolvente con vacío y se extrae el residuo en éter de diisopropilo. Se cromatografía el producto resultante a través de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (de 9:1 a 1:4).

Rendimiento: 141 mg (58 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 515 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo IXX



20

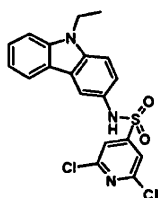
1-cloro-3-metoxi-5-nitro-benceno

Se disuelven 10 g de 3-cloro-5-nitrofenol en 250 ml de etanol. Se les añaden 11,9 g de carbonato potásico y 6 ml de sulfato de dimetilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Después se le añaden 3 ml de una  
5 solución de amoníaco al 33 % y se elimina el etanol con vacío. Se recoge el residuo en agua, se filtra con succión el sólido precipitado y se seca.

Rendimiento: 10,37 g (96% del rendimiento teórico)

Espectro de masas (EI):  $m/z = 187 [M]^+$

10 Ejemplo XX



(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida del ácido 2,6-dicloro-  
piridina-4-sulfónico

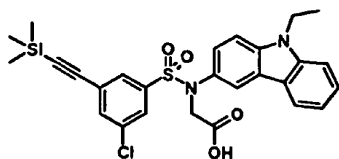
Se disuelven 2 g de 4-amino-2,6-dicloropiridina en 8 ml  
15 de HCl concentrado y se enfrían a 0°C. Se les añade por goteo una solución de 900 mg de nitrito sódico en 2 ml de agua. Se vierte por goteo a 0°C la solución resultante sobre una solución de 550 mg de cloruro de cobre II, 1 ml de agua y 10 ml de dióxido de azufre en ácido acético glacial (30%). Se reti-  
20 ra el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se diluye con agua-hielo y se filtra la solución con succión. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se disuelve el sólido filtrado en acetato de etilo. Se reúnen las fases de acetato de etilo, se secan  
25 con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Al residuo se le añaden 1,2 g de (9-etil-9H-carbazol-3-il)-

metil-amina y 15 ml de piridina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas, se elimina el disolvente con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con diclorometano.

5 Rendimiento: 210 mg (10% del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 418$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### Ejemplo XXI



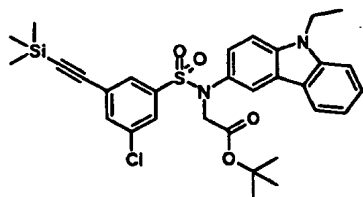
ácido [(3-cloro-5-trimetilsililetinil-fenilsulfonil) -  
10 (9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acético

Se disuelven 180 mg de [(3-cloro-5-trimetilsililetinil-fenilsulfonil) - (9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acetato de tert-butilo en 5 ml de diclorometano. Se añade con agitación 1 ml de ácido trifluoracético. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se eliminan los disolventes  
15 con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (diclorometano/metanol de 100:0 a 95:5).

Rendimiento: 134 mg (74 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 537$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

20 Ejemplo XXII



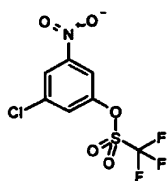
[(3-cloro-5-trimetilsililetinil-fenilsulfonil) - (9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acetato de tert-butilo

Se disuelven 320 mg de [(3-cloro-5-trifluormetilsulfoniloxi-fenilsulfonil)-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acetato de tert-butilo en 4 ml de dimetilformamida. En atmósfera de argón se les añaden 20 mg de yoduro de cobre I, 40 mg  
 5 de dicloruro de bis-trifenilfosfina-paladio y 210 µl de trimetilsililacetileno. Se calienta la mezcla a 60°C durante 6 horas y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se divide la mezcla entre una solución saturada de carbonato potásico y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con  
 10 sulfato magnésico y se eliminan los disolventes con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (diclorometano/metanol de 100:0 a 95:5).

Rendimiento: 223 mg (76 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 595 [M+H]<sup>+</sup>

15 Ejemplo XXIII



trifluormetanosulfonato de 3-cloro-5-nitro-fenilo

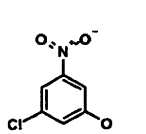
Se disuelven 2,2 g de 3-cloro-5-nitrofenol en 30 ml de diclorometano, se les añaden 1,1 ml de piridina y se enfrían  
 20 a -10°C. Se les agrega una solución de 2,2 ml de anhídrido del ácido trifluormetanosulfónico en 5 ml de diclorometano, se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente durante una noche y se divide entre diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se lava la fase  
 25 orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se

seca con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente con vacío.

Rendimiento: 3,5 g (81 % del rendimiento teórico)

Valor de  $R_f$ : 0,90 (gel de sílice: diclorometano)

5 Ejemplo XXIV



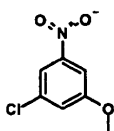
3-cloro-5-nitrofenol

Se mezclan 1,65 g de 3-cloro-5-nitroanisol con 20,3 g de clorhidrato de piridinio y se calientan a 200°C durante 1 hora. Se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente durante una noche, se le añaden 200 ml de agua, se filtra con succión el sólido precipitado y se seca con vacío.

Rendimiento: 860 mg (56 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $ESI^-$ ):  $m/z = 162$   $[M-H]^-$

15 Ejemplo XXV

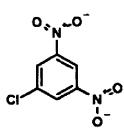


3-cloro-5-nitroanisol

Se disuelven 11,1 g de 1-cloro-3,5-dinitrobenceno en 100 ml de metanol y se les añaden 3 g de metóxido sódico. Se calienta la mezcla a reflujo durante 48 horas, se enfría a temperatura ambiente y se filtra la solución con succión.

Rendimiento: 2,27 g (22 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (EI):  $m/z = 187$   $[M]^+$

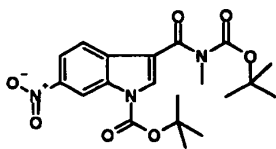
Ejemplo XXVI

## 1-cloro-3,5-dinitrobenceno

Se suspenden 18 g de 3,5-dinitroanilina en 45 ml de  
 5 ácido clorhídrico concentrado y 15 ml de agua y se enfrían a  
 0°C. Se les añade por goteo una solución de 7,6 g de nitrito  
 sódico en 25 ml de agua. Se añade por goteo a 0°C la solución  
 de la sal de diazonio resultante a una solución de 13 g de  
 cloruro de cobre I en 45 ml de ácido clorhídrico concentrado.  
 10 Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 10 mi-  
 nutos. Después de enfriar a temperatura ambiente se extrae  
 tres veces con 150 ml de acetato de etilo, se reúnen las fa-  
 ses orgánicas y se lavan con agua. Se seca la mezcla con sul-  
 fato magnésico, se eliminan los disolventes con vacío y se  
 15 cromatografía el residuo a través de gel de sílice con éter  
 de petróleo/ acetato de etilo.

Rendimiento: 11,15 g (58 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (EI):  $m/z = 202$   $[M]^+$

Ejemplo XXVII

20

3-(tert-butoxycarbonyl-metil-aminocarbonyl)-6-nitro-  
 indol-1-carboxilato de tert-butilo

Se disuelven 220 mg de metilamida del ácido 6-nitro-1H-  
 indol-3-carboxílico en 10 ml de tetrahidrofurano. Se les aña-  
 25 den 350 mg de dicarbonato de di-tert-butilo y se agita la



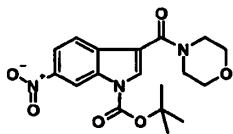
mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. se elimina el disolvente con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 90:10 a 20:80).

5 Rendimiento: 95 mg (23 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 420$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

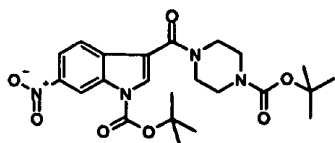
Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo XXVII:

(1) 3-(morfolina-4-carbonil)-6-nitro-indol-1-  
10 carboxilato de tert-butilo



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 376$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

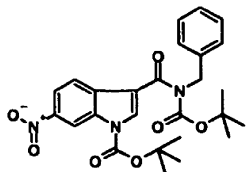
(2) 3-(4-tert-butoxicarbonil-piperazina-1-carbonil)-6-nitro-indol-1-carboxilato de tert-butilo



15

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 475$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

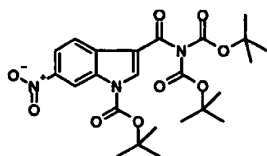
(3) 3-(bencil-tert-butoxicarbonil-aminocarbonil)-6-nitro-indol-1-carboxilato de tert-butilo



20

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 496$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

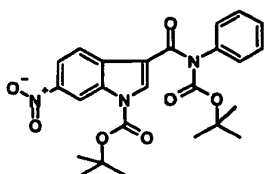
(4) 3-(bis-tert-butoxicarbonil)-aminocarbonil-6-nitro-indol-1-carboxilato de tert-butilo



La reacción se lleva a cabo a 60°C en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de 4-N,N-dimetilamino-piridina. Se obtiene el producto en forma de mezcla con el 3-  
5 (bis-tert-butoxycarbonyl)-aminocarbonyl-6-nitro-1H-indol.

Valor de  $R_f$ : 0,50 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1)

(5) 3-(tert-butoxycarbonyl-fenil-aminocarbonyl)-6-nitro-indol-1-carboxilato de tert-butilo



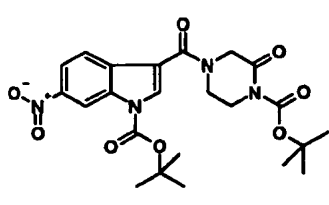
10

La reacción se lleva a cabo a 60°C en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de 4-N,N-dimetilamino-piridina.

Valor de  $R_f$ : 0,39 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1)  
15

Espectro de masas ( $ESI^+$ ):  $m/z = 482 [M+H]^+$

(6) 3-(4-tert-butoxycarbonyl-3-oxo-piperazina-1-carbonyl)-6-nitroindol-1-carboxilato de tert-butilo

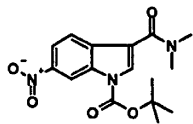


20

La reacción se lleva a cabo a 60°C en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de 4-N,N-dimetilamino-piridina.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 489$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

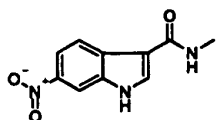
(7) 3-dimetilcarbamoil-6-nitro-indol-1-carboxilato de tert-butilo



5 La reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de 4-N,N-dimetilaminopiridina.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 334$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo XXVIII



10

metilamida del ácido 6-nitro-1H-indol-3-carboxílico

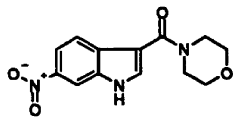
Se disuelven 250 mg de ácido 6-nitro-1H-indol-3-carboxílico en 10 ml de tetrahydrofurano, se mezclan con 240 mg de carbonil-diimidazol y se agitan a 60°C durante 30 minutos. Después se les añaden 750 µl de una solución 2 M de metilamina en tetrahydrofurano y se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se le añade ácido clorhídrico 1 N y se filtra con succión el sólido precipitado. Se extrae el sólido con acetato de etilo, se filtra con succión y se seca.

20 Rendimiento: 225 mg (82 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 220$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo XXVIII:

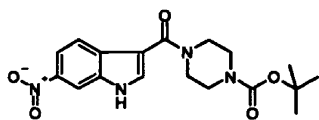
(1) morfolin-4-il-(6-nitro-1H-indol-3-il)-metanona



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 276$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

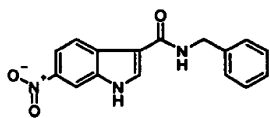
(2) 4-(6-nitro-1H-indol-3-carbonil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

5



Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 373$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

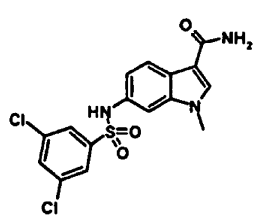
(3) bencilamida del ácido 6-nitro-1H-indol-3-carboxílico



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 296$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

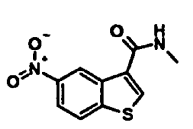
(4) amida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Se cromatografía el producto en bruto a través de gel  
de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 40:60 a 0:100).

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 398$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

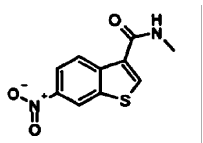
(5) metilamida del ácido 5-nitro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



20

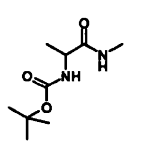
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 237$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(6) metilamida del ácido 6-nitro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 237$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

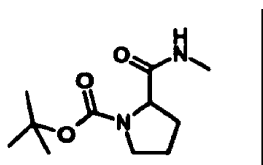
5 (7) (1-metilcarbamoil-etil)-carbamato de tert-butilo



Una vez finalizada la reacción se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con una solución 1 M de ácido fosfórico y se seca con sulfato magnésico. Se eliminan los disolventes con vacío.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 203$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

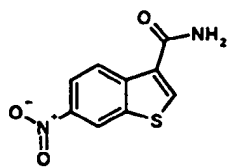
(8) 2-metilcarbamoil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



15 Una vez finalizada la reacción se divide la mezcla entre acetato de etilo y una solución 1 M de ácido fosfórico. Se lava la fase orgánica con una solución 1 M de hidróxido sódico y se seca con sulfato magnésico. Se eliminan los disolventes con vacío.

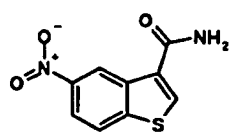
20 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 229$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(9) amida del ácido 6-nitro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



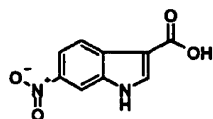
y

amida del ácido 5-nitro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



5 Se obtienen en forma de mezcla durante la reacción de una mezcla del ácido 6-nitro-benzo[b]-tiofeno-3-carboxílico y el ácido 5-nitrobenzo[b]tiofeno-3-carboxílico (ejemplo XLV). Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice, los dos productos se obtienen en forma de mezcla y después se hacen reaccionar directamente en el ejemplo XII (30).

#### Ejemplo XXIX



ácido 6-nitro-1H-indol-3-carboxílico

Se mezclan 3,7 g de la 2,2,2-trifluor-1-(6-nitro-1H-indol-3-il)-etanona con 20 ml de una solución de hidróxido sódico al 40 % y se calientan a reflujo durante 4 horas. Se enfría la mezcla a 0°C, se diluye con un poco de agua y se ajusta a pH 1 con la adición cuidadosa de ácido clorhídrico concentrado. Se filtra con succión el sólido precipitado y se disuelve en una mezcla 10:1 de diclorometano/metanol. Después de secar con sulfato magnésico se eliminan los disolventes con vacío y se extrae el residuo con éter de dietilo.

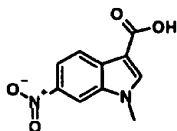
Rendimiento: 3 g (100 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 205$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo XXIX:

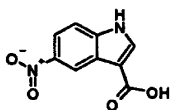
(1) ácido 1-metil-6-nitro-1H-indol-3-carboxílico

5



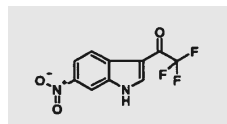
Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 219$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

(2) ácido 5-nitro-1H-indol-3-carboxílico



Valor de  $R_f$ : 0,30 (gel de sílice: diclorometano/metanol  
10 = 10:1)

Ejemplo XXX



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

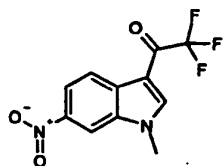
Se disuelven 2,5 g de 6-nitro-1H-indol en 10 ml de di-  
15 metilformamida. Se les añaden 5 ml de anhídrido trifluoracético y se calienta la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar con  
20 sulfato magnésico se eliminan los disolventes con vacío y se extrae el residuo con diclorometano.

Rendimiento: 3,7 g (96 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 257$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo XXX:

(1) 2,2,2-trifluor-1-(1-metil-6-nitro-1H-indol-3-il)-etanona

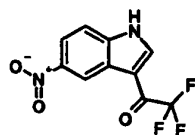


5

Como disolvente se emplea el tetrahidrofurano.

Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 317 [M-HCOO]<sup>-</sup>

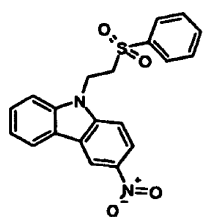
(2) 2,2,2-trifluor-1-(5-nitro-1H-indol-3-il)-etanona



La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante una noche. Se extrae el producto con acetato de etilo.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,50 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

#### Ejemplo XXXI



15

9-(2-fenilsulfonil-etil)-3-nitro-9H-carbazol

Se disuelven 3,39 g del 9-(2-fenilsulfonil-etil)-9H-carbazol en 120 ml de acetonitrilo y se mezclan con 6,4 g de nitrato de cerio y amonio y 5 g de gel de sílice. Se calienta la mezcla a 70°C durante 4 horas, se filtra en caliente y se lava el sólido con acetonitrilo caliente. Se elimina con va-

20

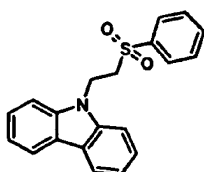


cío el disolvente de las aguas madres y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (diclorometano/metanol de 100:0 a 98:2).

Rendimiento: 1,53 g (40 % del rendimiento teórico)

5 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 381$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo XXXII



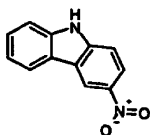
9-(2-fenilsulfonil-etil)-9H-carbazol

Se suspenden 1,8 g de 9H-carbazol y 9,8 g de fenilvi-  
10 nilsulfona en 3 ml de tetrahidrofurano, se enfrían a 0°C, se  
mezclan con 60  $\mu\text{l}$  de hidróxido de benciltrimetilamonio (solu-  
ción al 40 % en agua) y se agitan durante 20 minutos. Se ca-  
lienta la mezcla a 115°C durante 7 horas. Se divide entre  
acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, se seca la fase  
15 orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con  
vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice  
(ciclohexano/acetato de etilo = 2:1).

Rendimiento: 2,35 g (65 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 336$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Ejemplo XXXIII



3-nitro-9H-carbazol

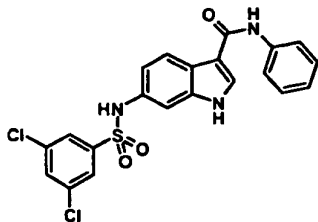
Se disuelven 2,2 g del 9-(2-fenilsulfonil-etil)-3-  
nitro-9H-carbazol en 40 ml de tetrahidrofurano, se mezclan

con 700 mg de tert-butoxido potásico y se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden otra vez 100 mg de tert-butoxido potásico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añaden de nuevo 100 mg de tert-  
5 butóxido potásico. Se calienta la mezcla a 50°C durante 2 horas, se divide entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de eliminar los disolventes con vacío se cromatografía el residuo a  
10 través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 90:10 a 80:20).

Rendimiento: 900 mg (73 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 213 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XXXIV



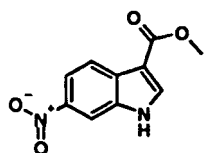
15

fenilamida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-1H-indol-3-carboxílico

Se disuelven 100 mg de 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-1H-indol-3-carboxilato de metilo en 5 ml de metanol,  
20 se mezclan con 2 ml de una solución 1 N de hidróxido sódico y se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas. Se divide la mezcla entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N, se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Se  
25 eliminan los disolventes con vacío y se recoge el residuo en 3 ml de dimetilformamida. Se añaden 114 mg de hexafluorofosfa-

to de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y 65 µl de N,N-diisopropil-N-etil-amina y se agita la mezcla a 50°C durante 3 horas. Se divide entre agua y acetato de etilo, se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Después de eliminar los disolventes con vacío se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 90:10 a 20:80). Se hace reaccionar directamente el producto resultante en el ejemplo VI (28).

10 Ejemplo XXXV



6-nitro-1H-indol-3-carboxilato de metilo

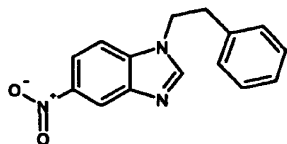
Se disuelve 1 g de 1H-indol-3-carboxilato de metilo en 5 ml de ácido acético, se mezclan con 500 µl de ácido nítrico concentrado (>90%) y se calientan a 60°C durante 1 hora. Se divide la mezcla entre agua y diclorometano y se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se elimina el disolvente con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 90:10 a 40:60).

Rendimiento: 290 mg (23 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 219 [M-H]<sup>-</sup>

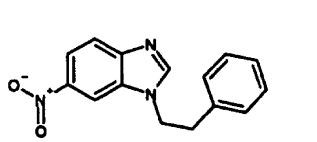
Se obtienen además 275 mg de 4-nitro-1H-indol-3-carboxilato de metilo.

25 Ejemplo XXXVI



5-nitro-1-(feniletil)-1H-bencimidazol

y



5 6-nitro-1-(feniletil)-1H-bencimidazol

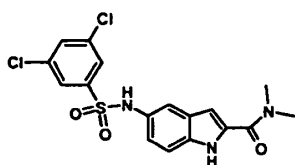
Se disuelve 1 g de 5-nitro-1H-bencimidazol en 10 ml de dimetilformamida y se mezclan con 270 mg de NaH (al 60 % en aceite mineral). Se mantiene la mezcla en agitación durante 1 hora y se le añade 1 ml de bromuro de feniletilo. Se agita la

10 mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y se divide entre una solución saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Después de eliminar los disolventes con vacío se cromatogra-

15 fía el residuo a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 90:10 a 60:40). Rendimiento: 820 mg (50 % del rendimiento teórico) en forma de la mezcla de isómeros, el 5-nitro-1-(feniletil)-1H-bencimidazol y el 6-nitro-1-(feniletil)-1H-bencimidazol.

20 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 268 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XXXVII



dimetilamida del ácido 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-1H-indol-2-carboxílico

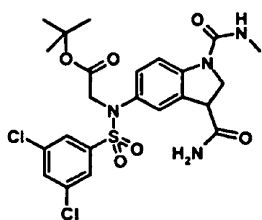
Se disuelven 55 mg del ácido 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-sulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico en 2 ml de tetrahydro-  
 5 furano, se mezclan con 25 mg de carbonildiimidazol, se agitan a temperatura ambiente durante 3 horas y a 40°C durante 1 hora. Se añaden a la mezcla 300 µl de dimetilamina (2 M en tetrahydrofurano) y se agita durante una noche. Se elimina el disolvente con vacío y se divide el residuo entre acetato de  
 10 etilo y ácido clorhídrico 0,5 N. Se lava la fase orgánica con agua y una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de eliminar los disolventes con vacío se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 90:10 a 30:70).

15 Rendimiento: 26 mg (44 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 410 [M-H]<sup>-</sup>

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo XXXVII:

(1) [(3-carbamoyl-1-metilcarbamoyl-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acetato de  
 20 tert-butilo

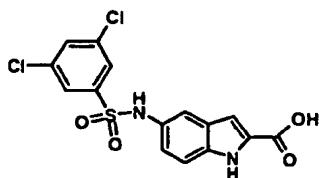


Para obtener la imidazolidina se calienta la mezcla a 60°C durante 1 hora. Para formar la metilamida se calienta la  
 25 mezcla a 60°C durante una noche. Una vez finalizada la reacción se divide la mezcla entre acetato de etilo y agua y se

lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 557$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo XXXVIII



5

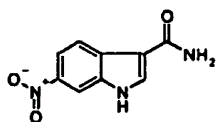
ácido 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

Se disuelven 100 mg de 5-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo en 2 ml de tetrahidro-  
 10 furano y se mezclan con 2 ml de una solución 1 N de hidróxido sódico. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas, se elimina el tetrahydrofurano con vacío, se diluye el residuo con agua y se le añade ácido clorhídrico 1 N hasta que el pH sea de 2. Se filtra con succión el sólido precipi-  
 15 tado, se lava con agua y se seca con vacío.

Rendimiento: 60 mg (64 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 383$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo XXXIX



20 amida del ácido 6-nitro-1H-indol-3-carboxílico

Se disuelven 250 mg del ácido 6-nitro-1H-indol-3-carboxílico en 10 ml de tolueno, se mezclan con 3 ml de cloruro de tionilo y se calientan a reflujo durante 1 hora. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, se recoge el  
 25 residuo en diclorometano y este a su vez se elimina con va-

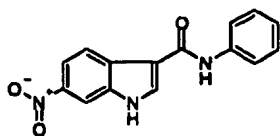
cío. Se recoge el residuo en 10 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con 6 ml de una solución 0,5 M de amoníaco en dioxano y se calienta a 60°C durante 12 horas. Se eliminan los disol-  
 5 1 N, se filtra con succión el sólido resultante y se seca con vacío.

Rendimiento: 230 mg (92 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 206 [M+H]<sup>+</sup>

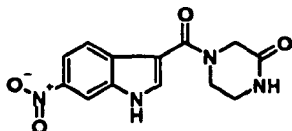
Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar  
 10 al ejemplo XXXIX:

(1) fenilamida del ácido 6-nitro-1H-indol-3-carboxílico



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 282 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 4-(6-nitro-1H-indol-3-carbonil)-piperazin-2-ona

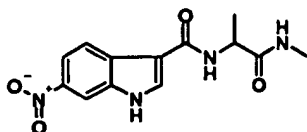


15

Se obtiene el cloruro de ácido y se hace reaccionar en diclorometano con la 2-oxo-piperazina en presencia de 1 equivalente de piridina.

Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 287 [M-H]<sup>-</sup>

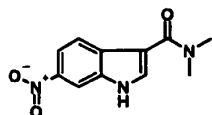
20 (3) (1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-nitro-1H-indol-3-carboxílico



Se obtiene el cloruro de ácido y se hace reaccionar en diclorometano con la 2-oxo-piperazina en presencia de 1 equivalente de piridina.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 291$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

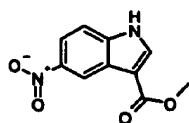
- 5 (4) dimetilamida del ácido 6-nitro-1H-indol-3-carboxílico



Se obtiene el cloruro de ácido y se hace reaccionar en diclorometano con dimetilamina (2M en tetrahidrofurano) en  
10 presencia de 1 equivalente de piridina.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 234$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

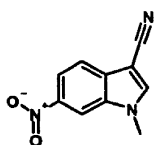
- (5) 5-nitro-1H-indol-3-carboxilato de metilo



Durante la formación del cloruro de ácido se añaden 2  
15 gotas de dimetilformamida y se calienta la mezcla a reflujo durante 5 horas. Para obtener el éster metílico se calienta la mezcla a reflujo en metanol durante 5 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se filtra con succión el sólido precipitado y se seca con vacío.

- 20 Valor de  $R_f$ : 0,40 (gel de sílice: diclorometano/metanol = 40:1)

#### Ejemplo XL



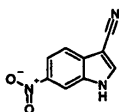


## 1-metil-6-nitro-1H-indol-3-carbonitrilo

Se disuelven 1,6 g del 6-nitro-1H-indol-3-carbonitrilo en 45 ml de tetrahidrofurano, se mezclan con 1 g de tert-butóxido potásico y se agitan durante 30 minutos. Se añade  
5 lentamente por goteo una solución de 560 µl de yoduro de metilo en 5 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla durante 5 horas. Se eliminan los disolventes con vacío, se añade agua y se ajusta el pH a 4 por adición de ácido cítrico. Se filtra la solución con succión y se lava con agua y un poco de meta-  
10 nol frío.

Rendimiento: 1,59 g (65 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 219 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Ejemplo XLI

## 15 6-nitro-1H-indol-3-carbonitrilo

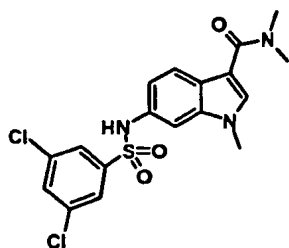
Se disuelven 6,1 g del 6-nitro-1H-indol en 100 ml de acetonitrilo y se enfrían a 0°C. Se añade poro goteo una solución de 3,2 ml de isocianato de clorosulfonilo en 25 ml de acetonitrilo y se agita la mezcla durante 2 horas. Se añade  
20 por goteo una solución de 5 ml de trietilamina en 25 ml de acetonitrilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y a 80°C durante 50 minutos. Se eliminan los disolventes con vacío, se extrae el residuo con agua fría, se filtra la solución con succión y se lava sucesivamente con  
25 agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua. Se seca el sólido resultante en el desecador. Se recoge el sólido en 500 ml de una mezcla 95:5 de diclorometa-

no/metanol y se agita con un poco de óxido de aluminio. Se filtra con succión a través de una fina capa de óxido de aluminio y se lava con 400 ml de una mezcla 95:5 de diclorometano/metanol. Se concentra con vacío el líquido filtrado y se  
5 seca el residuo con vacío.

Rendimiento: 2,76 g (40 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 186$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### Ejemplo XLII



10 dimetilamida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

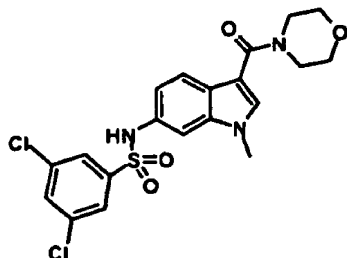
Se disuelven 300 mg del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico en 2 ml de dimetilformamida, se mezclan con 319  $\mu\text{l}$  de N,N-diisopropil-N-  
15 etil-amina y 241 mg de tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y se agitan a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se les añaden 751  $\mu\text{l}$  de una solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se divide  
20 entre agua y acetato de etilo, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se eliminan los disolventes con vacío.

Rendimiento: 360 mg (112 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 424$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo XLII:

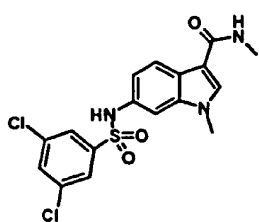
(1) 3,5-dicloro-N-[1-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-1H-indol-6-il]-fenilsulfonamida



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 466$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

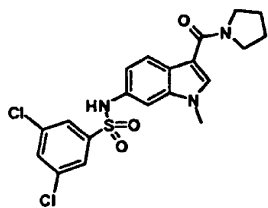
(2) metilamida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 410$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

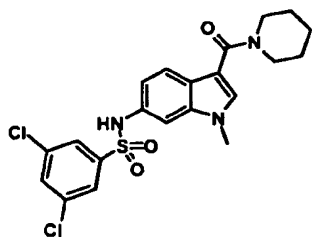
(3) 3,5-dicloro-N-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-fenilsulfonamida



Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 450$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

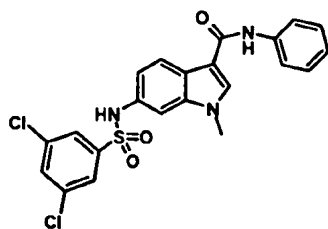
15

(4) 3,5-dicloro-N-[1-metil-3-(piperidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-fenilsulfonamida



Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 464$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

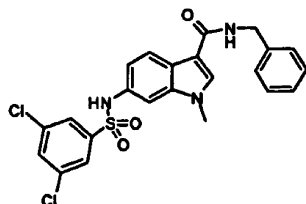
(5) fenilamida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 472$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

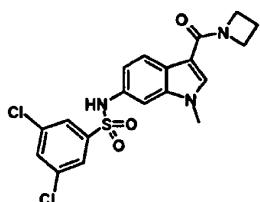
(6) bencilamida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonil-amino)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 486$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

(7) N-[3-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-6-il]-3,5-dicloro-fenilsulfonamida

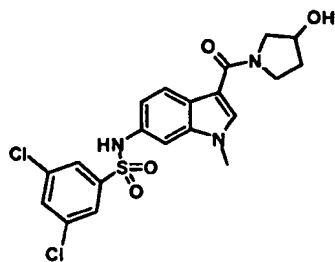


Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 438$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

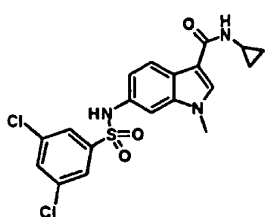
(8) 3,5-dicloro-N-[3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-6-il]-fenilsulfonamida

140



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 468$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

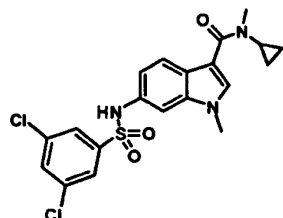
(9) ciclopropilamida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenil-sulfonilamino)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



5

Valor de  $R_f$ : 0,34 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2)

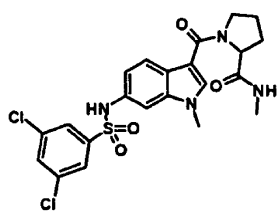
(10) ciclopropil-metil-amida del ácido 6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 452$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

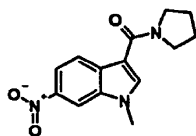
(11) metilamida del ácido 1-[6-(3,5-dicloro-fenil-sulfonilamino)-1-metil-1H-indol-3-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico



15

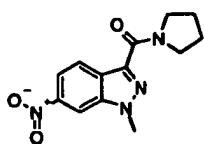
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 509$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(12) (1-metil-6-nitro-1H-indol-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 274$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

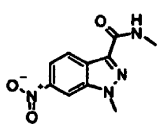
5 (13) (1-metil-6-nitro-1H-indazol-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona



Se obtiene durante la reacción de una mezcla del ácido 1-metil-6-nitro-1H-indazol-3-carboxílico y el ácido 2-metil-6-nitro-2H-indazol-3-carboxílico. Se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 275$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(14) metilamida del ácido 1-metil-6-nitro-1H-indazol-3-carboxílico

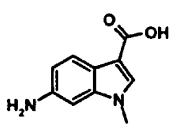


15

Se obtiene durante la reacción de una mezcla del ácido 1-metil-6-nitro-1H-indazol-3-carboxílico y el ácido 2-metil-6-nitro-2H-indazol-3-carboxílico. Se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice.

20 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 235$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo XLIII

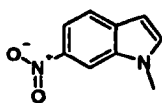


## ácido 6-amino-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

Se disuelven 12 g del ácido 6-nitro-1-metil-1H-indol-3-carboxílico en 500 ml de agua, 60 ml de una solución 1 N de hidróxido sódico y 30 ml de metanol. Se les añaden 1,2 g de níquel Raney y se hidrogena la mezcla con una presión de 1,5 bares durante 26 horas. Se filtra el catalizador y se elimina el disolvente con vacío. Se suspende el residuo en 100 ml de piridina. Se añaden 16,3 g del cloruro de 3,5-diclorofenil-sulfonilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina la piridina con vacío. Se divide el residuo entre agua y acetato de etilo y se ajusta el pH a 5 por adición de ácido cítrico. Se extrae la fase acuosa 3 veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Después de eliminar los disolventes se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/ácido acético de 95:5:1 a 89:10:1)

Rendimiento: 2,5 g (9 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 397 [M-H]<sup>-</sup>

Ejemplo XLIV

## 1-metil-6-nitro-1H-indol

Se añaden en porciones a 0°C 4 g del 6-nitro-1H-indol a 800 mg de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) en 20 mg de dimetilformamida. Se agita la mezcla durante 10 minutos, se le añaden por goteo 1,86 ml de yoduro de metilo y se deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente durante una noche. Se divide entre agua y acetato de etilo, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgáni-

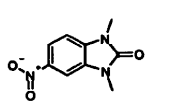
cas y se lavan con una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato magnésico se eliminan los disolventes con vacío.

Rendimiento: 4,54 g (104 % del rendimiento teórico)

5 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 177$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo XLIV:

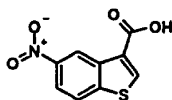
(1) 1,3-dimetil-5-nitro-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona



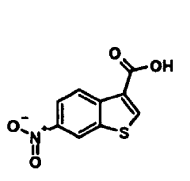
10 Se extrae el producto con acetato de etilo/metanol = 95:5.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 208$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo XLV



15 ácido 5-nitro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico  
y



ácido 6-nitro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

Se disuelven 2 g del ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico en 11 ml de anhídrido acético y se enfrían a 0°C. Se añade por goteo una solución de 4,4 ml de ácido nítrico concentrado en 10 ml de ácido acético, sin dejar que la temperatura supere los 5°C. Se agita la mezcla durante 1,5 horas y se combina con 200 ml de agua-hielo. Se filtra la solución



con succión y se seca con vacío. Se disuelve en etanol caliente. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra el sólido (ácido 5-nitro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, aproximadamente 80 %) con succión. Por eliminación del disolvente con vacío se obtiene el ácido 6-nitro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (aprox. 66 %) de las aguas madres.

Rendimiento: 250 mg (10 % del rendimiento teórico, aprox. 80 %) del ácido 5-nitro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 222$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

10 Rendimiento: 624 mg (25 % del rendimiento teórico, aprox. 66 %) del ácido 6-nitro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 222$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### Ejemplo XLVI



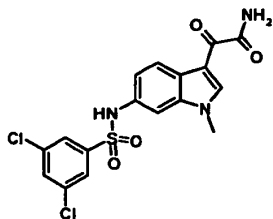
15 2-amino-N-metil-propionamida

Se disuelven 2 g de (1-metilcarbamoil-etil)-carbamato de tert-butilo en 20 ml de diclorometano, se mezclan con 3,7 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitan a temperatura ambiente durante 24 horas. Se eliminan los disolventes con vacío y se divide el residuo entre 10 ml de una solución 1 N de hidróxido sódico y diclorometano. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se eliminan los disolventes con vacío.

25 Rendimiento: 400 mg (40 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 103$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo XLVII



2-[6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1-metil-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida

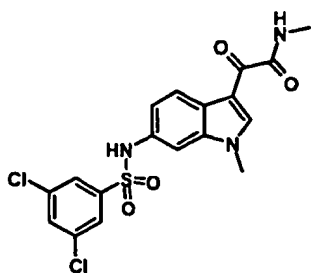
Se disuelven 400 mg de cloruro de [6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1-metil-1H-indol-3-il]-oxo-acetilo en 1,5 ml de tetrahidrofurano, se mezclan con 550  $\mu$ l de amoníaco concentrado (solución acuosa del 32 %) y se agitan durante 3,5 horas. Se elimina el disolvente con vacío y se extrae el residuo con un poco de metanol. Se filtra la solución con succión y se seca con vacío.

Rendimiento: 140 mg (37 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 426 [M+H]<sup>+</sup>

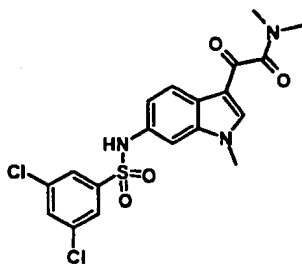
Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo XLVII:

(1) 2-[6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1-metil-1H-indol-3-il]-N-metil-2-oxo-acetamida



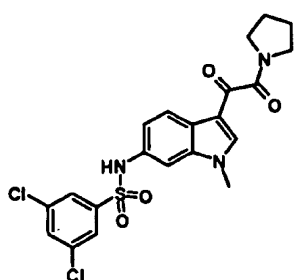
Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>):  $m/z$  = 438 [M-H]<sup>-</sup>

(2) 2-[6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1-metil-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 454$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

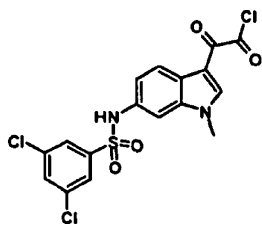
(3) 3,5-dicloro-N-[1-metil-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-acetil)-1H-indol-6-il]-fenilsulfonamida



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 480$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

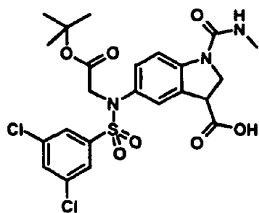
#### Ejemplo XLVIII



cloruro de [6-(3,5-dicloro-fenilsulfonilamino)-1-metil-1H-indol-3-il]-oxo-acetilo

Se disuelven 1,1 g de la 3,5-dicloro-N-(1-metil-1H-indol-6-il)-fenilsulfonamida en 15 ml de éter de dietilo, se enfrían a  $0^\circ\text{C}$  y se mezclan con 296  $\mu\text{l}$  de cloruro de oxalilo. Se agita la mezcla a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 12 horas. Se eliminan los disolventes por destilación a  $50^\circ\text{C}$ . Después se hace reaccionar directamente el producto en bruto resultante (XLVII).

Rendimiento: 1,34 g (96 % del rendimiento teórico)

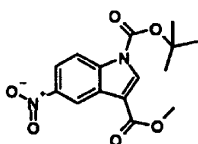
Ejemplo XLIX

ácido 5-[tert-butoxycarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenil-sulfonyl)-amino]-1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxílico

Se disuelven 100 mg de 5-[tert-butoxycarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenilsulfonyl)-amino]-1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo en 1,2 ml de tetrahidrofurano, se mezclan con 349 µl de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua y se agitan a temperatura ambiente durante una noche. Se enfría la mezcla a 0°C, se combina con 350 µl de ácido clorhídrico 1M y se divide entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se eliminan los disolventes con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1).

Rendimiento: 40 mg (41 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 558 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo L

20

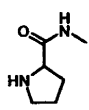
5-nitro-indol-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butyl-3-metilo

Se disuelven 5,9 g de 5-nitro-1H-indol-3-carboxilato de metilo en 100 ml de acetonitrilo, se mezclan con 100 mg de N,N-dimetilamino-piridina y se les añade por goteo una solución de 6,4 g de dicarbonato de di-tert-butilo en 20 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se calienta a 30°C durante 30 minutos y se enfría a 0°C. Se filtra con succión el sólido precipitado. Se eliminan con vacío los disolventes de las aguas madres y se extrae el residuo con éter de petróleo/acetato de etilo.

10 Rendimiento: 7,4 g (86 % del rendimiento teórico)

Valor de  $R_f$ : 0,50 (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1)

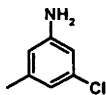
#### Ejemplo LI



15 metilamida del ácido pirrolidina-2-carboxílico -  
CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

Se disuelven 200 mg de 2-metilcarbamoil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en 2 ml de diclorometano, se mezclan con 1 ml de ácido trifluoracético y se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, se disuelve el residuo en diclorometano y éter de dietilo y se mezcla con un poco de carbón activo. Se filtra la solución, se concentra con vacío y se seca el residuo con vacío. Se hace reaccionar directamente el producto resultante en el ejemplo V (8).

#### Ejemplo LII

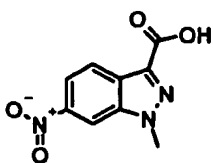


## 3-cloro-5-metil-anilina

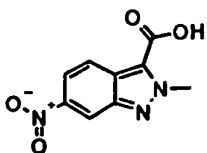
Se disuelven 2,4 g de 3-cloro-5-nitro-tolueno en 35 ml de etanol, se mezclan con 15,8 g de dicloruro de estaño dihidratado y se calientan a reflujo durante 3 horas. Se elimina el disolvente con vacío, se recoge el residuo en una solución 4 M de hidróxido sódico y se filtra a través de tierra de diatomeas. Se lava a fondo la torta del filtro con acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa 3 veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 81:15 a 70:30).

15 Rendimiento: 1,59 g (80 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 142 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo LIII

ácido 1-metil-6-nitro-1H-indazol-3-carboxílico y



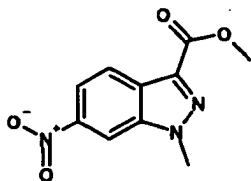
20

ácido 2-metil-6-nitro-2H-indazol-3-carboxílico

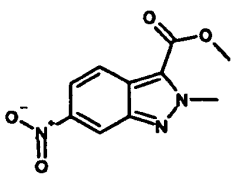
Se disuelven 670 mg de una mezcla de 1-metil-6-nitro-1H-indazol-3-carboxilato de metilo y 2-metil-6-nitro-2H-

indazol-3-carboxilato de metilo (ejemplo LV) en 20 ml de etanol, se mezclan con 10 ml de una solución 1 M de hidróxido sódico y se agitan durante 2 horas. Se les añaden 10 ml de ácido clorhídrico 1 M, se diluye la mezcla con agua y se filtra con succión el sólido precipitado. Se disuelve este sólido en diclorometano/metanol = 90:10. Después de secar con sulfato magnésico se eliminan los disolventes con vacío y se seca el residuo con vacío. Se obtienen 640 mg de una mezcla de ácido 1-metil-6-nitro-1H-indazol-3-carboxílico y ácido 2-metil-6-nitro-2H-indazol-3-carboxílico, que después se hace reaccionar directamente en el ejemplo XLII (13) o en el XLII (14).

#### Ejemplo LIV



15 1-metil-6-nitro-1H-indazol-3-carboxilato de metilo y

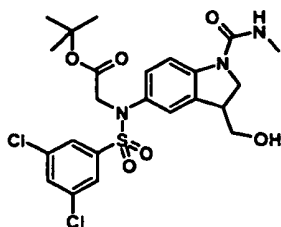


2-metil-6-nitro-2H-indazol-3-carboxilato de metilo

Se disuelven 830 mg del ácido 6-nitro-1H-indazol-3-carboxílico en 16 ml de dimetilformamida, se mezclan con 1,66 g de carbonato potásico y 823 µl de yoduro de metilo y se agitan a 50°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se divide la mezcla entre agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución

saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato magnésico se eliminan los disolventes con vacío. Se disuelve el residuo en dimetilformamida caliente, se enfría a temperatura ambiente, se filtra con succión el sólido precipitado y se lava con éter de dietilo. Se obtienen 670 mg de una mezcla de 1-metil-6-nitro-1H-indazol-3-carboxilato de metilo y 2-metil-6-nitro-2H-indazol-3-carboxilato de metilo, que después se emplea directamente para el ejemplo LIII.

#### Ejemplo LV



10

[(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-hidroximetil-1-metil-carbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo

Se disuelven 110 mg de 5-[tert-butoxicarbonilmetil-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxilato de metilo en 3 ml de tetrahidrofurano, se enfrían a 0°C, se mezclan con 4,2 mg de borhidruro de litio y se agitan durante 1 hora. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se divide entre acetato de etilo y agua-hielo, se ajusta el pH a 4 por adición de ácido cítrico y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato magnésico y se eliminan los disolventes con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (acetato de etilo).

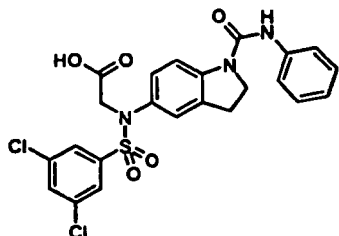


Rendimiento: 43 mg (41 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 544 [M+H]<sup>+</sup>

### Obtención de compuestos finales

#### Ejemplo 1



5

ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilcarbamoyl-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acético

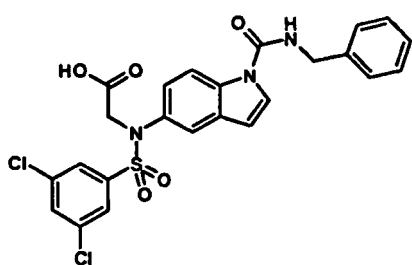
Se disuelven 1,24 g de [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilcarbamoyl-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo en 10 ml de diclorometano. Se les añaden con agitación 5 ml de ácido trifluoracético. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se eliminan los disolventes con vacío. Se extrae el residuo en éter de diisopropilo y ciclohexano.

15 Rendimiento: 1,09 g (97 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 520 [M+H]<sup>+</sup>

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo 1.

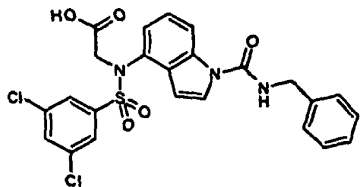
(1) ácido [(1-bencilcarbamoyl-1H-indol-5-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético



20

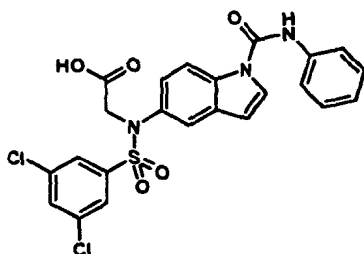
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 532$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) ácido [(1-bencilcarbamoyl-1H-indol-4-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético



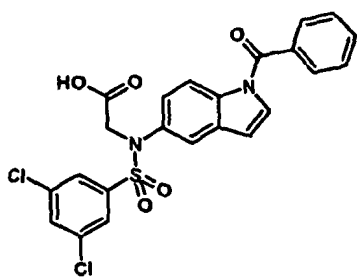
5 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 532$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(3) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenil-carbamoyl-1H-indol-5-il)-amino]-acético



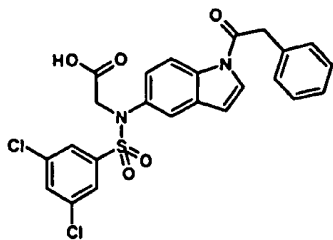
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 518$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (4) ácido [(1-benzoil-1H-indol-5-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético



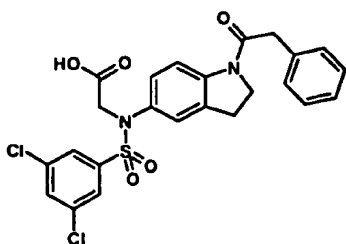
Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 501$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

15 (5) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilacetil-1H-indol-5-il)-amino]-acético



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 517$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

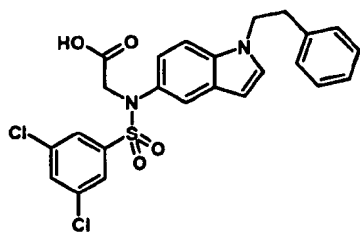
(6) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenilacetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acético



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 519$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

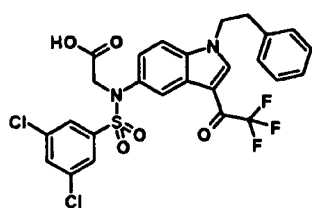
(7) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(feniletíl)-1H-indol-5-il]-amino}-acético



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 503$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(8) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(feniletíl)-3-(2,2,2-trifluor-acetil)-1H-indol-5-il]-amino}-acético

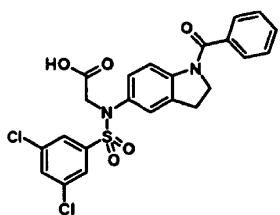


Se genera como producto secundario de la descomposición  
del {(3,5-diclorofenilsulfonil)-[1-(feniletíl)-1H-indol-5-

il]-amino}-acetato de tert-butilo, obteniéndose el ácido { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1- (feniletíl) -1H-indol-5-il] - amino}-acético. Se separan los productos por HPLC preparativa.

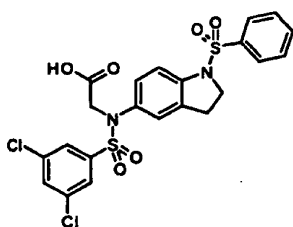
5 Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 597$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

(9) ácido [(1-benzoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) - (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - amino] -acético



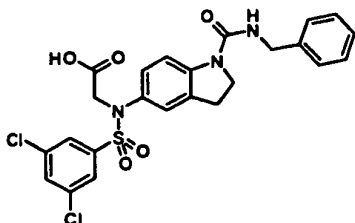
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 505$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (10) ácido [(1-fenilsulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) - (3,5-diclorofenilsulfonil) - amino] -acético



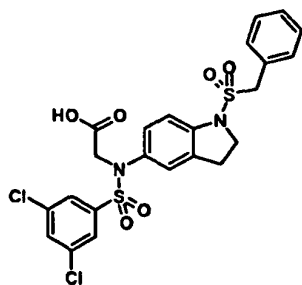
Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 539$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

15 (11) ácido [(1-bencilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) - (3,5-diclorofenilsulfonil) - amino] -acético



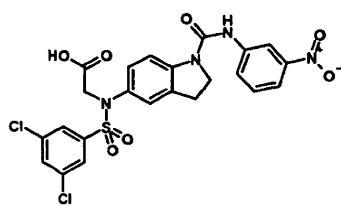
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 534$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(12) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (1-fenilmetano-sulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) - amino] -acético



Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 553$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

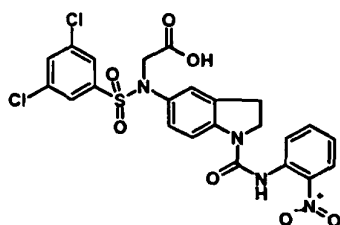
(13) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(3-nitro-fenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acético



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 565$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

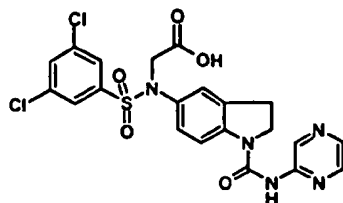
(14) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(2-nitro-fenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acético



10

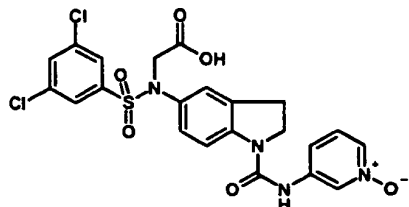
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 565$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(15) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acético



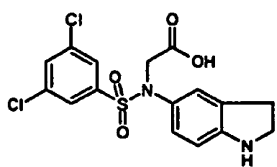
Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 520$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

(16) ácido { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1- (1-oxi-piridin-3-ilcarbamoil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il] -amino} -acético



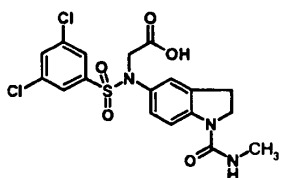
5 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 537 [M+H]<sup>+</sup>

(17) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (2,3-dihidro-1H-indol-5-il) -amino] -acético \* CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H



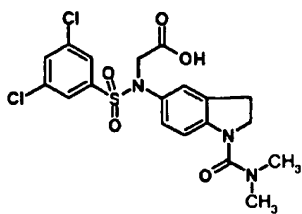
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 401 [M+H]<sup>+</sup>

10 (18) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (1-metil-carbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) -amino] -acético



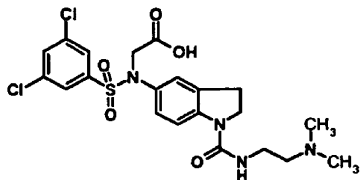
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 458 [M+H]<sup>+</sup>

15 (19) ácido [N- (3,5-dicloro-fenil-sulfonil) -N- (1-di-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) -amino] -acético



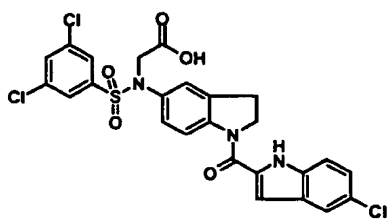
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 472 [M+H]<sup>+</sup>

(20) ácido {N-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-N-[1-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acético -  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$



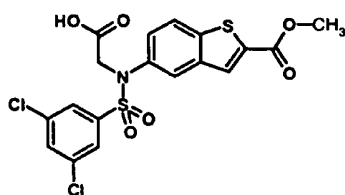
5 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 515$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(21) ácido [[1-(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético



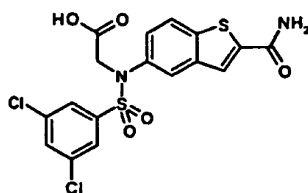
10 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 578$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(22) 5-[carboximetil-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo



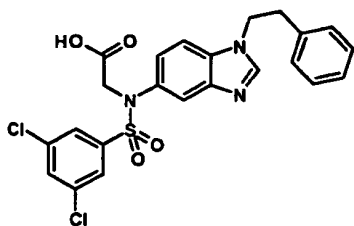
Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 472$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

15 (23) ácido [(2-carbamoil-benzo[b]tiofeno-5-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético



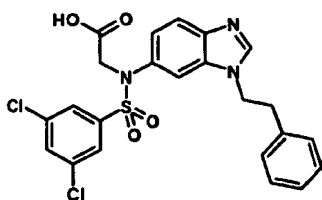
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 459$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(24) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(feniletil)-1H-bencimidazol-5-il]-amino}-acético \* CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H



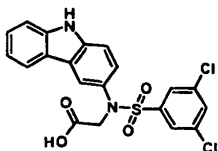
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 504 [M+H]<sup>+</sup>

5 (25) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[3-(feniletil)-3H-bencimidazol-5-il]-amino}-acético \* CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 504 [M+H]<sup>+</sup>

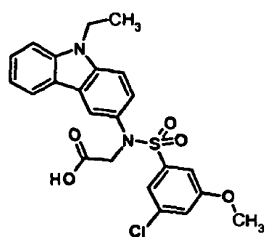
10 (26) ácido [(9H-carbazol-3-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético



Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice.

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 449 [M+H]<sup>+</sup>

15 (27) ácido [(3-cloro-5-metoxi-fenilsulfonil)-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acético

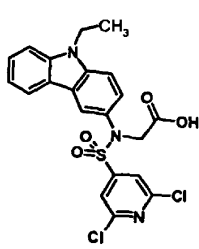




Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice.

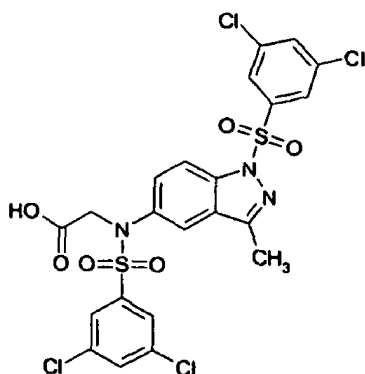
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 473$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(28) ácido [(2,6-dicloro-piridina-4-sulfonil)-(9-etil-5 9H-carbazol-3-il)-amino]-acético



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 478$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(29) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-3-metil-1H-indazol-5-il]-aminol-acético

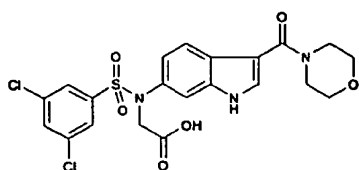


10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 620$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

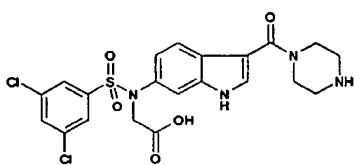
Valor de  $R_f$ : 0,30 (gel de sílice: diclorometano/metanol = 95:5)

(30) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[3-(morfolina-15 4-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético



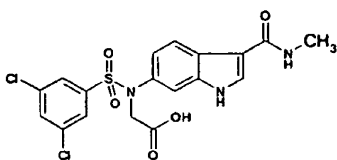
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 512$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(31) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[3-(piperazina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético · CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H



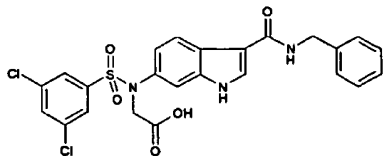
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 511 [M+H]<sup>+</sup>

5 (32) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-metil-carbamoil-1H-indol-6-il)-amino]-acético



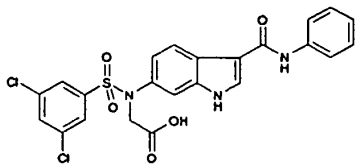
Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 454 [M-H]<sup>-</sup>

10 (33) ácido [(3-bencilcarbamoil-1H-indol-6-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 532 [M+H]<sup>+</sup>

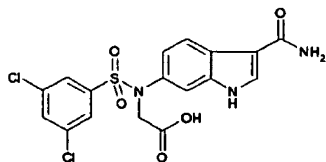
(34) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-fenil-carbamoil-1H-indol-6-il)-amino]-acético



15

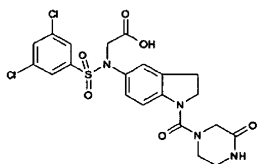
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 518 [M+H]<sup>+</sup>

(35) ácido [(3-carbamoil-1H-indol-6-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético



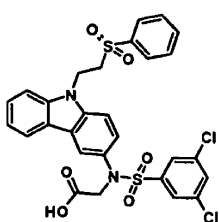
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 442$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(36) ácido { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1- (3-oxo-piperazina-1-carbonil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il] -amino} -  
5 acético



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 527$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

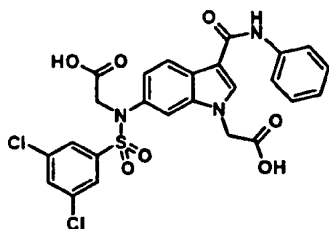
(37) ácido [[9- (2-fenilsulfonil-etil) -9H-carbazol-3-il] - (3,5-diclorofenilsulfonil) -amino] -acético



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 615$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

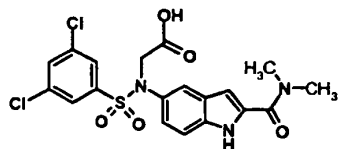
(38) ácido {6- [carboximetil- (3,5-dicloro-fenil-sulfonil) -amino] -3-fenilcarbamoyl-indol-1-il} -acético



15

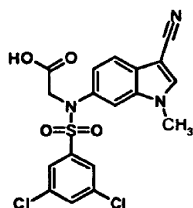
Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 574$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

(39) ácido [ (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (2-dimetil-carbamoyl-1H-indol-5-il) -amino] -acético



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 470$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

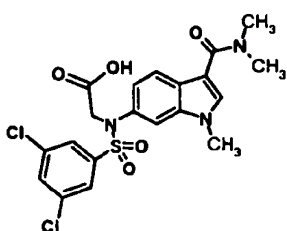
(40) ácido [(3-ciano-1-metil-1H-indol-6-il) - (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - amino] -acético



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 438$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

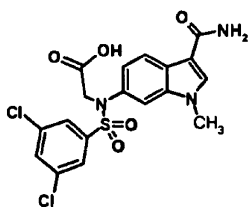
(41) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (3-dimetil-carbamoil-1-metil-1H-indol-6-il) - amino] -acético



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 484$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

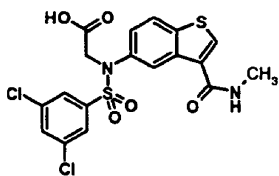
(42) ácido [(3-carbamoil-1-metil-1H-indol-6-il) - (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - amino] -acético



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 456$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

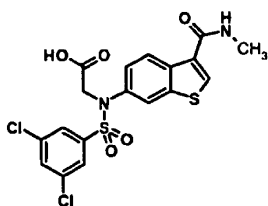
15

(43) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (3-metil-carbamoil-benzo[b]tiofeno-5-il) - amino] -acético



Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 471$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

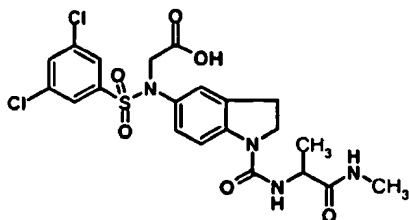
(44) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-metil-carbamoil-benzo[b]tiofeno-6-il)-amino]-acético



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 471$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

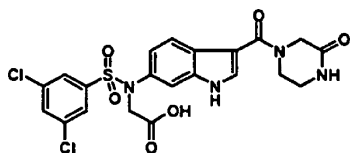
(45) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(1-metil-carbamoil-etilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acético



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 527$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

(46) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[3-(3-oxo-piperazina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético

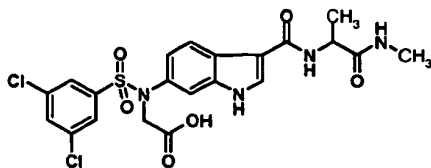


15

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 525$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

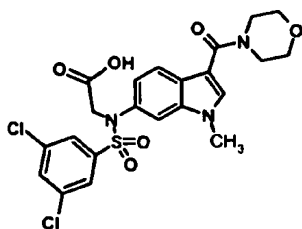
(47) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[3-(1-metil-carbamoil-etilcarbamoil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético

165



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 527$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

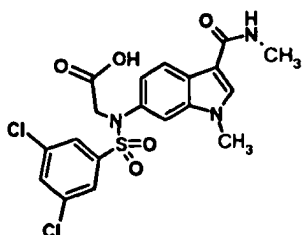
(48) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 526$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

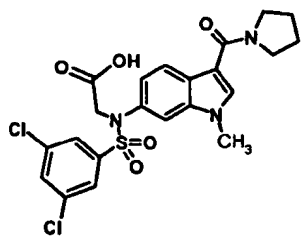
(49) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-metil-3-metilcarbamoil-1H-indol-6-il)-amino]-acético



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 470$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

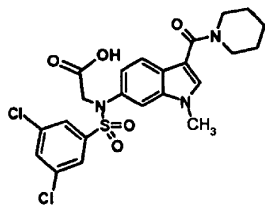
(50) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 510$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

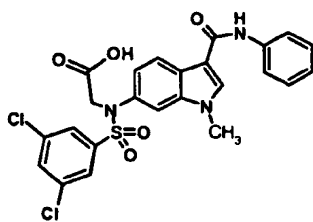
15

(51) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(piperidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 524$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

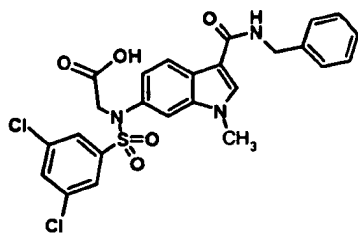
(52) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-metil-3-fenilcarbamoil-1H-indol-6-il)-amino]-acético



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 532$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

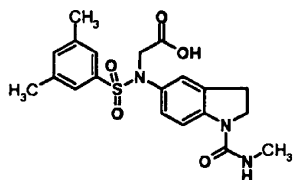
(53) ácido [(3-bencilcarbamoil-1-metil-1H-indol-6-il)-(3,5-diclorofenilsulfonil)-amino]-acético



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 544$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

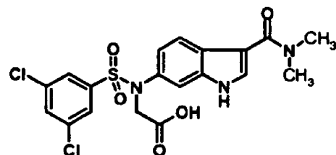
(54) ácido [(3,5-dimetil-fenilsulfonil)-(1-metil-carbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acético



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 418$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

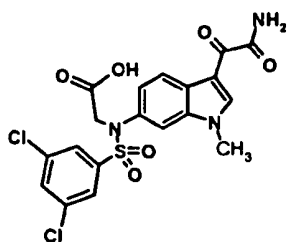
15

(55) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-dimetil-carbamoil-1H-indol-6-il)-amino]-acético



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 470$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

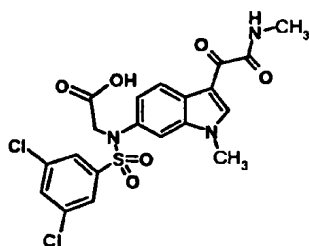
(56) ácido [(3-aminoxalil-1-metil-1H-indol-6-il) - (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - amino] -acético



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 482$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

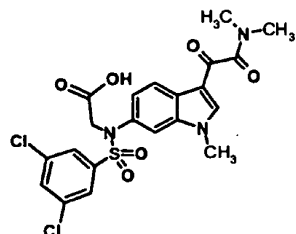
(57) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (1-metil-3-metilaminooxalil-1H-indol-6-il) - amino] -acético



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 498$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(58) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (3-dimetilaminooxalil-1-metil-1H-indol-6-il) - amino] -acético

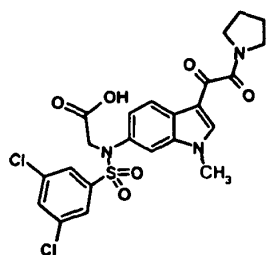


Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 512$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

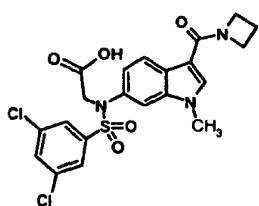
(59) ácido { (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-metil-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-acetil) -1H-indol-6-il] - amino } -acético





Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 536$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

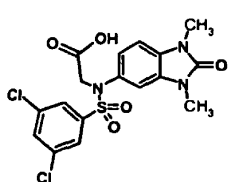
(60) ácido [[3-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-6-il]-(3,5-diclorofenilsulfonil)-amino]-acético



5

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 496$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

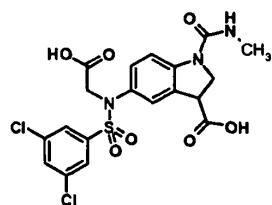
(61) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-amino]-acético



10

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 444$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

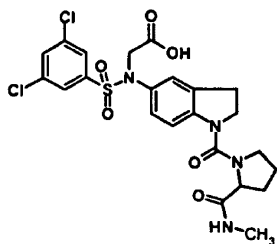
(62) ácido 5-[carboximetil-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxílico



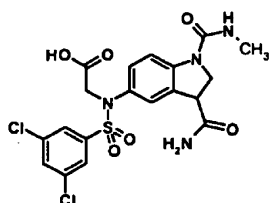
Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 500$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

15

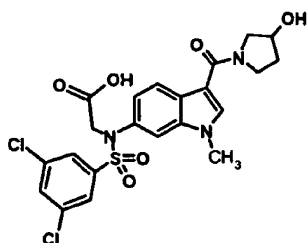
(63) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(2-metil-carbamoil-pirrolidina-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acético



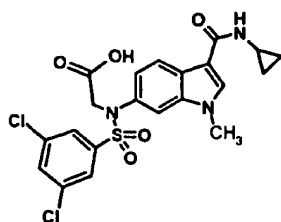
(64) ácido [(3-carbamoil-1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) - (3,5-dicloro-fenilsulfonil) -amino] -acético



(65) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-6-il]-amino}-acético

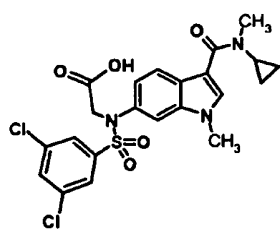


(66) ácido [(3-ciclopropilcarbamoil-1-metil-1H-indol-6-il)-(3,5-diclorofenilsulfonil)-amino]-acético



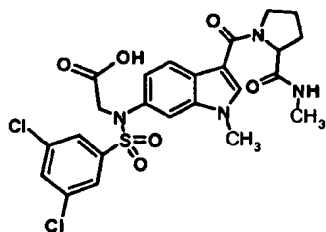
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 496 [M+H]<sup>+</sup>

(67) ácido [[3-(ciclopropil-metil-carbamoyl)-1-metil-1H-indol-6-il]-(3,5-diclorofenilsulfonil)-amino]-acético



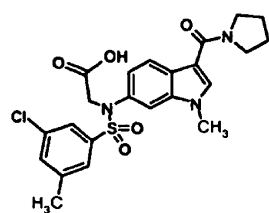
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 510$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 (68) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(2-metilcarbamoyl-pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético



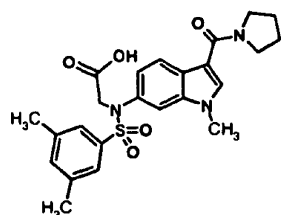
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 567$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (69) ácido {(3-cloro-5-metil-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético



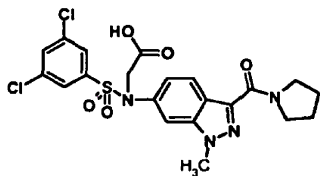
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 490$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 (70) ácido {(3,5-dimetil-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético



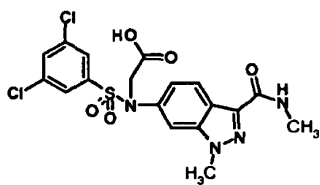
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 470$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(71) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-6-il]-amino}-acético



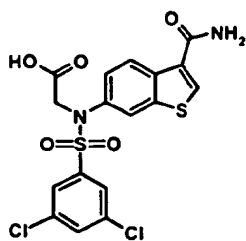
5 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 511$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(72) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-metil-3-metilcarbamoil-1H-indazol-6-il)-amino]-acético



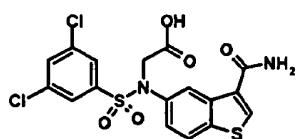
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 471$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (73) ácido [(3-carbamoil-benzo[b]tiofeno-6-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético



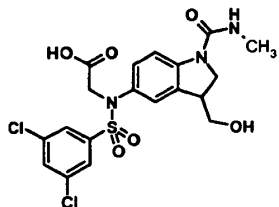
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 476$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

15 (74) ácido [(3-carbamoil-benzo[b]tiofeno-5-il)-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético



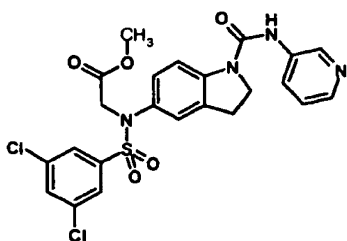
Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 457$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

(75) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-hidroxi-metil-1-metilcarbamoyl-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acético



5 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 488 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 2



{(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-(piridin-3-il-carbamoyl)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino}-acetato de meti-  
10 lo

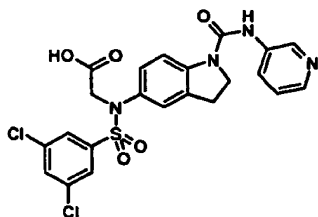
Se disuelven 610 mg de 5-[(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-metoxycarbonilmetil-amino]-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo en 8 ml de diclorometano. Se añaden con agitación 4 ml de ácido trifluoracético. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se eliminan los disolventes con vacío. Se divide el residuo entre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Se eliminan los disolventes con vacío y se recoge el residuo en 10 ml de diclorometano. Se añaden 245 mg de carbonato potásico y 150 mg de isocianato de 3-piridilo y se agita la mezcla a tempe-  
15  
20

ratura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente con vacío y se divide el residuo entre agua y acetato de etilo. Precipita un sólido que se filtra con succión y se seca con vacío.

5 Rendimiento: 340 mg (54 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 535 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 3

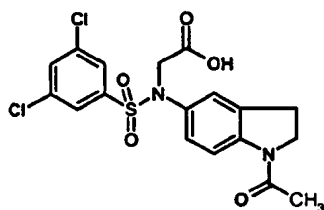


ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(piridin-3-il-  
10 carbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acético

Se disuelven 220 mg de [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de tert-butilo en 10 ml de diclorometano. Se les añaden 166 mg de carbonato potásico y 121 mg de isocianato de 3-piridilo y se agita la  
15 mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se divide la mezcla reaccionante entre agua y diclorometano. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente con vacío y se recoge el residuo en 8 ml de diclorome-  
20 tano. Se añaden 4 ml de ácido trifluoracético y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminan los disolventes con vacío y se extrae el residuo en éter de diisopropilo y éter de petróleo. Se filtra la solución con succión y se seca con vacío.

25 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 521 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 4



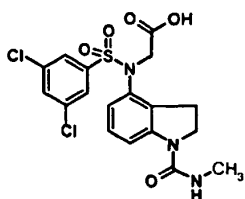
ácido [(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) - (3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético

Se disuelven 40 mg del ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acético en 2 ml de diclorometano. Se añaden 100 µl de anhídrido acético y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol (de 99:1 a 85:15). Se extrae el producto resultante con éter de dietilo/éter de diisopropilo. Se filtra la solución con succión y se seca con vacío.

Rendimiento: 15 mg (34 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 443 [M+H]<sup>+</sup>

#### 15 Ejemplo 5



ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-4-il) - amino]-acético

Se disuelven 300 mg de [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-4-il) - amino]-acetato de tert-butilo en 4 ml de una solución 4 N de HCl en dioxano. Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche y se eliminan los

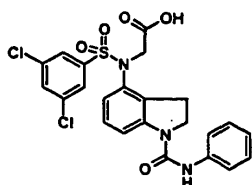
disolventes con vacío. Se extrae el residuo con diclorometano.

Rendimiento: 155 mg (58 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 458$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

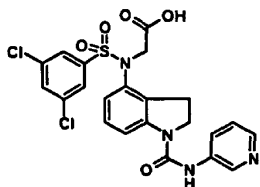
5 Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar al ejemplo 5.

(1) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenil-carbamoyl)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-amino]-acético



10 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 520$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

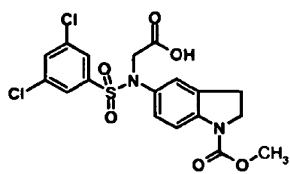
(2) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(piridin-3-ilcarbamoyl)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]-amino}-acético \* HCl



Se extrae el producto en bruto con éter de dietilo.

15 Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 521$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(3) 5-[carboximetil-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de metilo



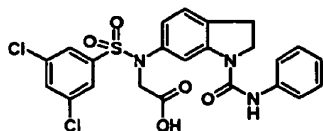
Una vez finalizada la reacción se elimina el dioxano  
20 con vacío. Se recoge el residuo en éter de dietilo y se filtra el sólido. Se elimina el disolvente con vacío y se puri-



fica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice.  
Se extrae el producto resultante con éter de diisopropilo.

Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 476$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

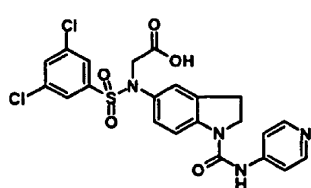
(4) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-fenil-  
5 carbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-amino]-acético



Se extrae el producto en bruto con éter de dietilo.

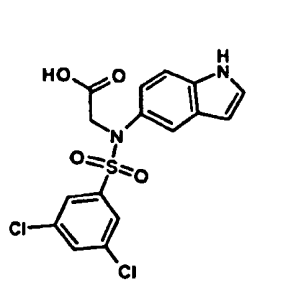
Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 520$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(5) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[1-(piridin-4-  
10 ilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amino}-acético \* HCl



Espectro de masas ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 521$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

(6) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1H-indol-5-il)-  
acético

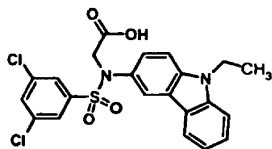


15

Se extrae el producto en bruto con éter de dietilo.

Espectro de masas (EI):  $m/z = 398$   $[\text{M}]^+$

Ejemplo 6



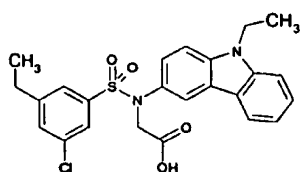
ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acético

Se disuelven 512 mg de [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acetato de metilo en 5 ml de tetrahidrofurano. Se le añaden 3 ml de una solución 1 N de hidróxido sódico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluye con agua-hielo y se filtra con succión el sólido precipitado. Se recoge el sólido en 15 ml de diclorometano y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con diclorometano/metanol (de 10:0 a 9:1).

Rendimiento: 24 mg (5 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 475$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### Ejemplo 7



ácido [(3-cloro-5-etil-fenilsulfonil)-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acético

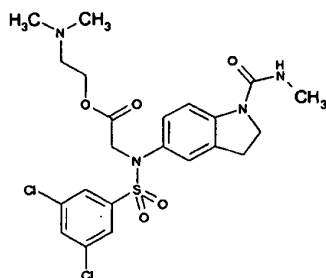
Se disuelven 104 mg del ácido [(3-cloro-5-etinil-fenilsulfonil)-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acético en 5 ml de acetato de etilo. Se añaden 30 mg de dióxido de platino y se hidrogena la mezcla con una presión de hidrógeno de 3 bares durante 5,5 horas. Se separa el catalizador por filtración

con succión, se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa.

Rendimiento: 38 mg (36 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 469$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

## 5 Ejemplo 8



[(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de 2-dimetilaminoetilo \* HCl

10 Se disuelven 115 mg del ácido [(3,5-dicloro-fenil-sulfonil)-(1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acético en 5 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 90 mg de carbonildiimidazol y se calienta la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se agita a temperatura ambiente durante una

15 hora más y se le añaden 56  $\mu\text{l}$  de 2-dimetilamina-etanol. Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se elimina el disolvente con vacío y se divide el residuo entre acetato de etilo y una solución 1 N de hidróxido sódico. Se lava la fase orgánica

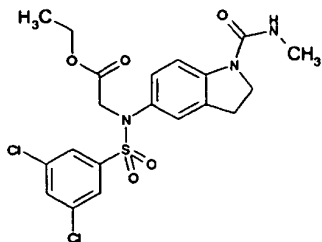
20 una vez con agua y una vez con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca con sulfato magnésico, se elimina el disolvente con vacío y se recoge el residuo en 4 ml de diclorometano. Se añaden por goteo 100  $\mu\text{l}$  de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se elimina el disolvente con

vacío y se recoge el residuo dos veces en tolueno y este último se elimina de nuevo con vacío.

Rendimiento: 105 mg (74 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 529 [M+H]<sup>+</sup>

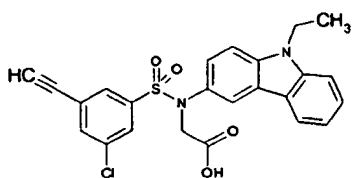
- 5 (1) [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acetato de etilo



Después de la separación en medio acuoso se extrae el producto en bruto con acetato de etilo, éter de diisopropilo  
10 y éter de petróleo.

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 486 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 9



- 15 ácido [(3-cloro-5-etinil-fenilsulfonil)-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acético

Se disuelven 134 mg del ácido [(3-cloro-5-trimetilsililetinil-fenilsulfonil)-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amino]-acético en 2 ml de metanol, se mezclan con 50 mg de carbonato potásico y se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas.  
20 Se diluye la mezcla con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico 4 M. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Se cromatografía

el residuo a través de gel de sílice (diclorometano/metanol de 100:0 a 95:5).

Rendimiento: 108 mg (93 % del rendimiento teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 465 [M-H]<sup>-</sup>

#### 5 Ejemplo 10

Tabletas recubiertas que contienen 75 mg de sustancia activa

1 núcleo de tableta contiene:

	sustancia activa	75,0 mg
10	fosfato cálcico	93,0 mg
	almidón de maíz	35,5 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	15,0 mg
	estearato magnésico	1,5 mg
15		-----
		230,0 mg

#### Preparación

Se mezcla la sustancia activa con fosfato cálcico, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad mencionada de estearato magnésico. Se preparan tabletas de 13 mm de diámetro en una máquina apropiada y se tamizan a través de una pantalla de 1,5 mm de tamaño de malla, empleando una máquina apropiada y se mezclan con el resto del estearato magnésico. Se comprime este granulado en una máquina de fabricar tabletas para obtener las tabletas de la forma deseada.

Peso del núcleo: 230 mg.

Troquel: 9 mm, convexo.

Se recubren los núcleos de tableta así producidos con una película formada esencialmente por hidroxipropilmetilcelulosa. Las tabletas acabadas y recubiertas con dicha película se pulen con cera de abejas.

5           Peso de la tableta recubierta: 245 mg.

#### Ejemplo 11

Tabletas recubiertas que contienen 100 mg de sustancia activa

#### Composición

10           1 tableta contiene:

sustancia activa	100,0 mg
lactosa	80,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
15   estearato magnésico	2,0 mg
	-----
	220,0 mg

#### Método de fabricación

Se mezclan la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y se humedecen de modo uniforme con una solución acuosa de polivinilpirrolidona. Después de tamizar la composición humedecida (tamaño de malla: 2,0 mm) y secarla a 50°C en un secador de tipo rejilla se tamiza de nuevo (tamaño de malla: 1,5 mm) y se le añade el lubricante. Se comprime la  
20           mezcla acabada para formar tabletas.

Peso de la tableta: 220 mg.

Diámetro: 10 mm, biplanar, facetado por ambas caras y con una ranura en una de las caras.

#### Ejemplo 12

Tabletas que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición

1 tableta contiene:

	sustancia activa	50,0 mg
5	lactosa en polvo	89,0 mg
	almidón de maíz	40,0 mg
	sílice coloidal	10,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	estearato magnésico	1,0 mg
10		-----
		300,0 mg

Preparación

Se mezclan la sustancia activa y la lactosa, el almidón de maíz y el gel de sílice, se humedece la mezcla con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20 % y se tamiza a través de una pantalla de tamaño de malla de 1,5 mm. Se pasan de nuevo los gránulos, secados a 45°C, a través de la misma pantalla y se mezclan con la cantidad especificada de estearato magnésico. Con el material de la mezcla se prensan tabletas.

Peso de la tableta: 300 mg

Troquel: 10 mm, plano

Ejemplo 13

Cápsulas de gelatina que contienen 150 mg de sustancia activa

1 cápsula contiene:

	sustancia activa	50,0 mg
	almidón de maíz (secado) aprox.	80,0 mg
	lactosa (en polvo) aprox.	87,0 mg

estearato magnésico	3,0 mg
	-----
aprox.	420,0 mg

Preparación

5 Se mezclan la sustancia activa y los excipientes, se pasan por una pantalla de tamaño de malla de 0,75 mm y se mezclan de modo homogéneo empleando un aparato adecuado. Se envasa la mezcla acaba en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

10 Cantidad envasada en la cápsula: aprox. 320 mg  
Cápsula: cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

Ejemplo 14

Supositorios que contienen 150 mg de sustancia activa  
1 supositorio contiene:

15	sustancia activa	150,0 mg
	polietilenglicol 1500	550,0 mg
	polietilenglicol 6000	460,0 mg
	monoestearato de poli(oxietilenosorbitano)	840,0 mg
		-----
20		2.000,0 mg

Preparación

Se funde la masa del supositorio y se distribuye en ella de modo homogéneo la sustancia activa, la masa fundida se vierte en moldes enfriados.

25 Ejemplo 15

Suspensión que contiene 50 mg de sustancia activa  
100 ml de suspensión contienen:

	sustancia activa	1,00 g
	carboximetilcelulosa, sal Na	0,10 g
30	p-hidroxibenzoato de metilo	0,05 g



	p-hidroxibenzoato de propilo	0,01 g
	glucosa	10,00 g
	glicerina	5,00 g
	solución de sorbita al 70%	20,00 g
5	saborizante	0,30 g
	agua destilada, hasta	100 ml

Se calienta el agua destilada a 70°C. Se disuelven en ella con agitación los p-hidroxibenzoatos de metilo y de propilo junto con la glicerina y la sal sódica de la carboximetilcelulosa. Se enfría la solución a temperatura ambiente, se le añade la sustancia activa y se dispersa de modo homogéneo con agitación. Después se añaden el azúcar, la solución de sorbita y el saborizante y se disuelven, se somete la suspensión a vacío con agitación para eliminar el aire. 5 ml de

15 suspensión contienen 50 mg de sustancia activa.

#### Ejemplo 16

Viales que contienen 10 mg de sustancia activa

#### Composición

	sustancia activa	10,0 mg
20	ácido clorhídrico 0,01 N	cant. sufic.
	agua bidestilada, hasta	2,0 ml

#### Preparación

Se disuelve la sustancia activa en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica por adición de sal común, se filtra en condiciones estériles y se envasa en viales

25 de 2 ml.

#### Ejemplo 17

Viales que contienen 50 mg de sustancia activa

#### Composición

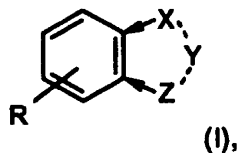
sustancia activa	50,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N	cant. sufic.
agua bidestilada, hasta	10,0 ml

Preparación

- 5        Se disuelve la sustancia activa en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica por adición de sal común, se filtra en condiciones estériles y se envasa en viales de 10 ml.

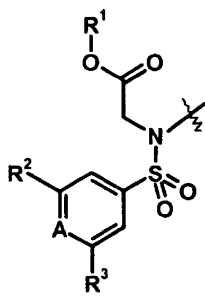
Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general (I)



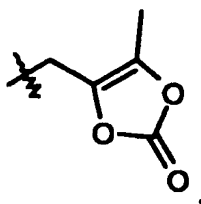
en la que

5 R indica un grupo de la fórmula



en la que

R¹ significa H, alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo de la fórmula



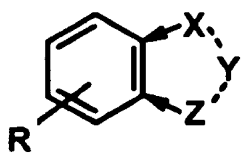
10 en la que el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> mencionado antes para R¹ puede estar sustituido por (alquil C<sub>1-6</sub>)-carboniloxi, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carboniloxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, amino, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazin-1-ilo,

15 aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo,

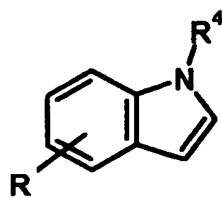
4-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazin-1-il-carbonilo, tetrahidrofuran-3-il-oxi, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquiloxi C<sub>1-3</sub>, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquiloxi C<sub>1-3</sub>, pirrolidin-1-il-alquiloxi C<sub>1-3</sub>, piperidin-1-il-alquiloxi C<sub>1-3</sub>, morfolin-4-il-alquiloxi C<sub>1-3</sub>, piperazin-1-il-alquiloxi C<sub>1-3</sub> o 4-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazin-1-il-alquiloxi C<sub>1-3</sub>,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> con independencia entre sí significan halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, perfluoralquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoralcoxi C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, ciano, nitro o hidroxilo y

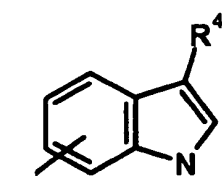
A significa CH o N,  
y el grupo heterocíclico



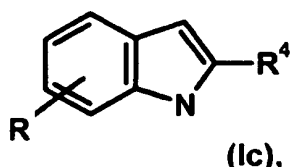
significa un grupo de las fórmulas



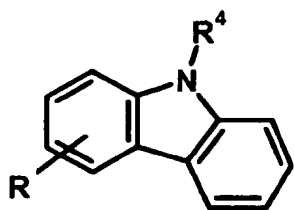
(Ia),



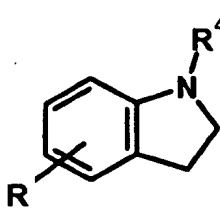
(Ib),



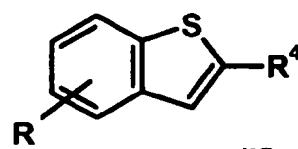
(Ic),



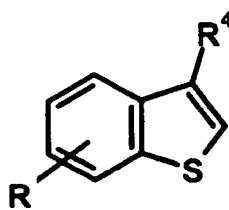
(Id),



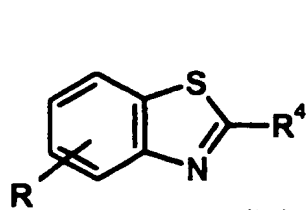
(Ie),



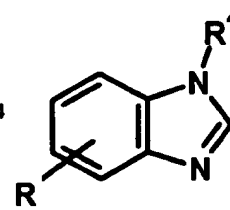
(If),



(Ig),



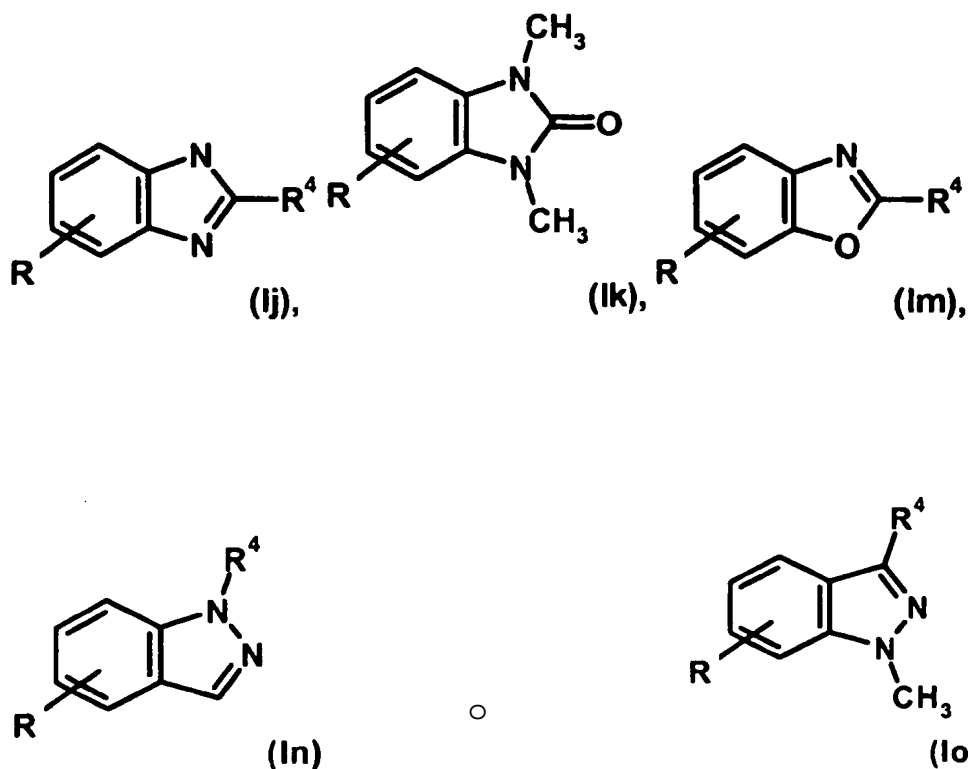
(Ih),



(Ii),

15

188



en las que los heterociclos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Ie), (If), (Ig), (Ii) y (In) recién mencionadas pueden estar  
 5 en cada caso opcionalmente sustituidos en los átomos de carbono del anillo de 5 eslabones por uno o dos grupos elegidos entre alquilo C<sub>1-3</sub>, amino-alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, ciano, perfluoralquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo, (perfluoralquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo, carboxilo, (alquilo C<sub>1-3</sub>)-carbonilo, carboxialquilo C<sub>1-3</sub>, aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo o di(alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo, dichos grupos pueden ser idénticos o diferentes y cada átomo de carbono puede llevar solo un grupo, y el grupo heterocíclico de la fórmula (Ib) recién  
 10 mencionado puede estar opcionalmente sustituido sobre el átomo de nitrógeno del anillo de 5 eslabones por metilo o hidroxicarbonilmetilo, y en las que

$R^4$  significa H, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , fenil-alquilo  $C_{1-6}$ , fenil-sulfonil-alquilo  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-6}$ )-carbonilo, carboxilo, (alcoxi  $C_{1-6}$ )-carbonilo fenilcarbonilo, fenil-(alquil  $C_{1-6}$ )-carbonilo, 5-cloro-1H-indol-2-il-carbonilo, aminocarbonilo,

5 (alquil  $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )-aminocarbonilo, N-(cicloalquil  $C_{3-6}$ )-N-(alquil  $C_{1-6}$ )-amino-carbonilo, aril-amino-carbonilo, N-oxipiridilamino-carbonilo, (cicloalquileno de 4 a 7 eslabones)-imino-carbonilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o (alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, 4-(alquil  $C_{1-3}$ )-piperazin-1-il-carbonilo, (piperazin-2-on-4-il)-carbonilo, aminocarbonil-carbonilo, (alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonil-carbonilo, di(alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonil-carbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonil-carbonilo, piperidin-1-ilcarbonil-carbonilo,

10 (alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonil-carbonilo, morfolin-4-ilcarbonil-carbonilo, piperazin-1-ilcarbonil-carbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonil-carbonilo, (alquil  $C_{1-3}$ )-sulfonilo, fenil-(alquil  $C_{1-3}$ )-sulfonilo o fenilsulfonilo opcionalmente sustituido en el resto fenilo por uno o dos átomos de cloro,

15 dichos grupos (alquil  $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo, di-(alquil  $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo y N-(cicloalquil  $C_{3-6}$ )-N-(alquil  $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo mencionados antes en la definición de  $R^4$  pueden estar en cada caso sustituidos en el resto alquilo por arilo, (alquil  $C_{1-3}$ )-amino, di(alquil  $C_{1-3}$ )-amino, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )-amino, N-(cicloalquil  $C_{3-6}$ )-N-(alquil  $C_{1-6}$ )-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o (alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonilo y

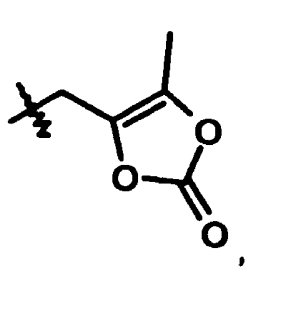
20 en las que el grupo arilo mencionado antes en la definición de  $R^4$  es un sistema aromático de 6 eslabones que puede conte-

ner de 0 a 3 átomos de nitrógeno y puede estar sustituido por nitro.

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

5 R significa un grupo de la fórmula descrita en la reivindicación 1, en la que

R<sup>1</sup> significa H, alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo de la fórmula

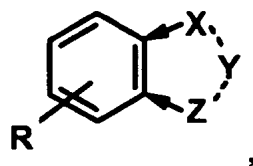


en la que el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> mencionado anteriormente para  
 10 R<sup>1</sup> puede estar sustituido por (alquil C<sub>1-6</sub>)-carboniloxi, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carboniloxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, amino, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazin-1-ilo, aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo,  
 15 di(alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo o 4-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazin-1-il-carbonilo,  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> con independencia entre sí significan halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, perfluoralquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o  
 20 ciano y

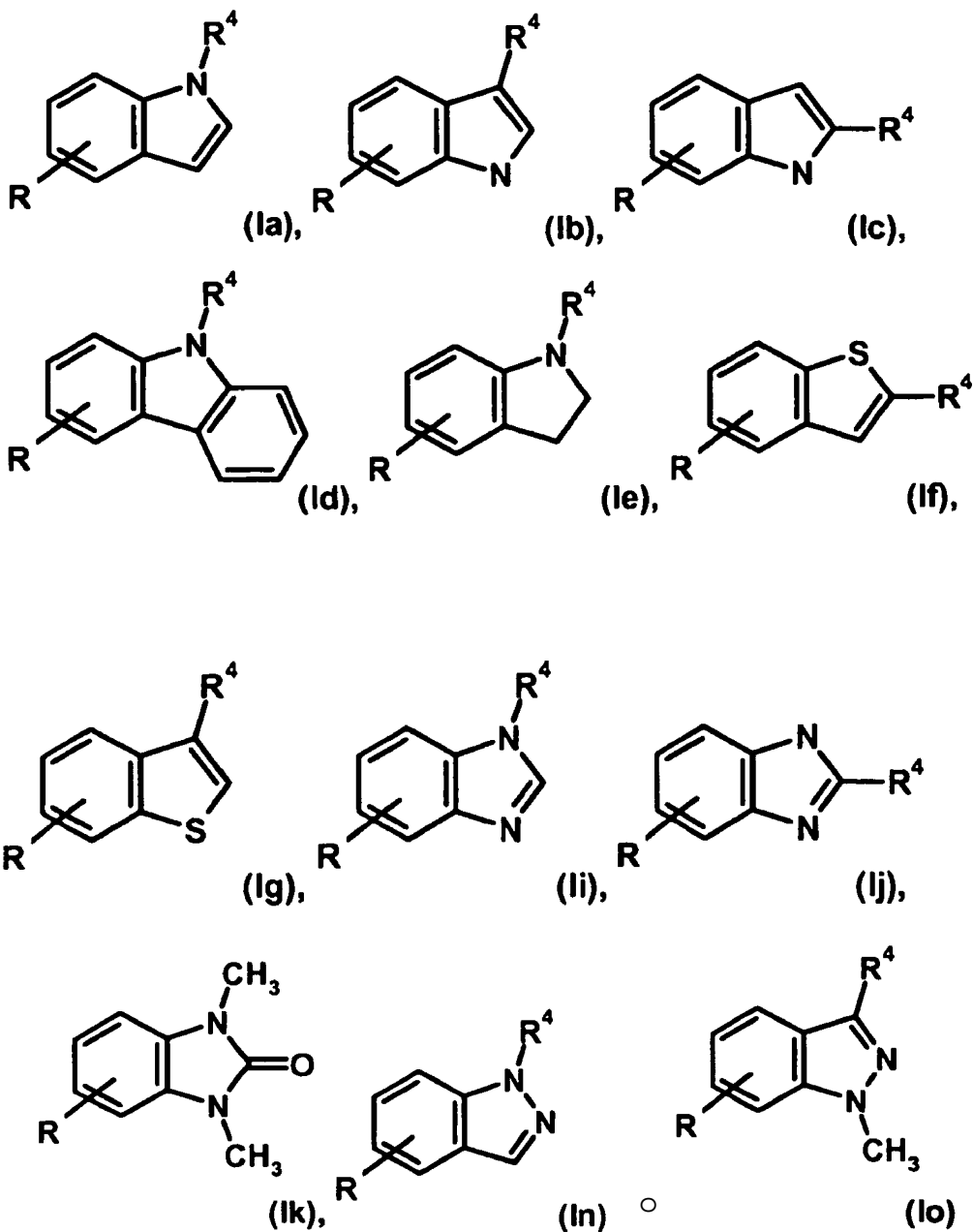
A significa CH o N,

y el grupo heterocíclico

191



significa un grupo de las fórmulas



5

en las que los heterociclos recién mencionados de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Ie), (If), (Ig), (Ii) y (Im) pueden estar en cada caso opcionalmente sustituidos en los átomos de



carbono del anillo de 5 eslabones por uno o dos grupos elegi-  
 dos entre alquilo  $C_{1-3}$ , amino-alquilo  $C_{1-3}$ , hidroxialquilo  $C_{1-3}$ ,  
 ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , (alquil  $C_{1-3}$ )-carbonilo, (perfluor-  
 alquil  $C_{1-3}$ )-carbonilo, carboxilo, (alquilo  $C_{1-2}$ )-carbonilo,  
 5 carboxi-alquilo  $C_{1-2}$ , aminocarbonilo, (alquil  $C_{1-3}$ )-  
 aminocarbonilo o di(alquil  $C_{1-3}$ )-aminocarbonilo, dichos grupos  
 pueden ser idénticos o diferentes y cada átomo de carbono  
 puede llevar solo un grupo y  
 el grupo heterocíclico de la fórmula (Ib) recién mencionado  
 10 puede estar opcionalmente sustituido sobre el átomo de nitró-  
 geno del anillo de 5 eslabones por metilo o hidroxycarbonil-  
 metilo, y en las que  
 $R^4$  significa H, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , fenil-alquilo  $C_{1-4}$ , fenil-  
 sulfonyl-alquilo  $C_{1-4}$ , (alquil  $C_{1-4}$ )-carbonilo, carboxilo, (al-  
 15 coxi  $C_{1-4}$ )-carbonilo, fenilcarbonilo, fenil-(alquil  $C_{1-4}$ )-  
 carbonilo, 5-cloro-1H-indol-2-il-carbonilo, aminocarbonilo,  
 (alquil  $C_{1-4}$ )-aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-4}$ )-aminocarbonilo,  
 (cicloalquil  $C_{3-6}$ )-aminocarbonilo, N-(cicloalquil  $C_{3-6}$ )-N-  
 (alquil  $C_{1-4}$ )-amino-carbonilo, [N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )-amino]-  
 20 (alquil  $C_{1-3}$ )-amino-carbonilo, 1-(metilaminocarbonil)-etil-  
 amino-carbonilo, aril-amino-carbonilo, aril-(alquil  $C_{1-3}$ )-  
 amino-carbonilo, N-oxi-piridilamino-carbonilo, (cicloalquile-  
 no de 4 a 7 eslabones)-imino-carbonilo opcionalmente susti-  
 tuido por hidroxil o metilaminocarbonilo, morfolin-4-il-  
 25 carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, 4-(metil)-piperazin-1-  
 ilcarbonilo, (piperazin-2-on-4-il)-carbonilo, aminocarbonil-  
 carbonilo, (alquil  $C_{1-2}$ )-aminocarbonil-carbonilo, di(alquil  
 $C_{1-2}$ )-aminocarbonil-carbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonil-  
 carbonilo, piperidin-1-ilcarbonil-carbonilo, morfolin-4-il-

carbonil-carbonilo, (alquil  $C_{1-2}$ )-sulfonilo, fenil-(alquil  $C_{1-2}$ )-sulfonilo o fenilsulfonilo opcionalmente sustituido en el resto fenilo por uno o dos átomos de cloro, mientras que el grupo arilo mencionado antes en la definición

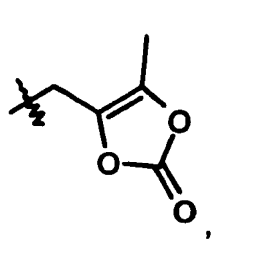
5 de  $R^4$  es un sistema aromático de 6 eslabones que puede tener de 0 a 2 átomos de nitrógeno y puede estar sustituido por nitro,

los tautómeros, estereoisómeros, mezclas y sales de los mismos.

10 3. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 2, en la que

$R$  significa un grupo de la fórmula descrita en la reivindicación 1, en la que

$R^1$  significa H, alquilo  $C_{1-4}$  o un grupo de la fórmula



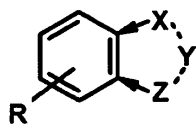
15

en la que el grupo alquilo  $C_{1-4}$  mencionado anteriormente para  $R^1$  puede estar sustituido por alcoxi  $C_{1-4}$ , hidroxilo, di(alquil  $C_{1-3}$ )-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo o 4- (metil)-piperazin-1-ilo,

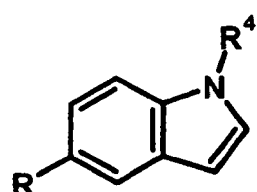
20  $R^2$  y  $R^3$  con independencia entre sí significan cloro, bromo, alcoxi  $C_{1-2}$ , alquino  $C_{2-3}$  o alquilo  $C_{1-2}$  y

$A$  significa CH o N,

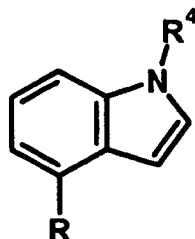
y el grupo heterocíclico



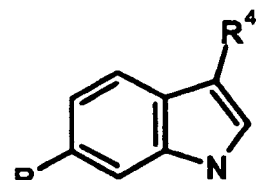
significa un grupo de las fórmulas



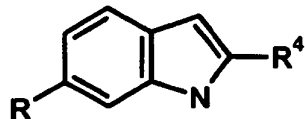
(Ia1),



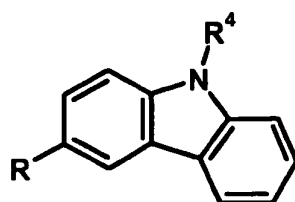
(Ia2),



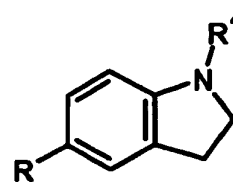
(Ib1),



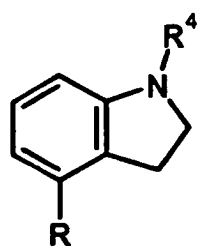
(Ic1),



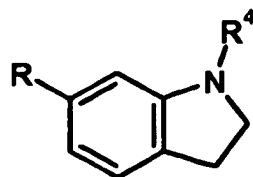
(Id1),



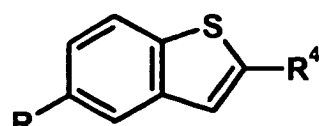
(Ie1),



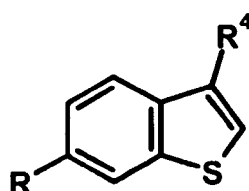
(Ie2),



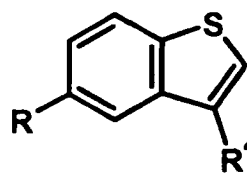
(Ie3),



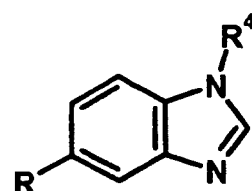
(If1),



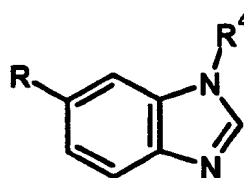
(Ig1),



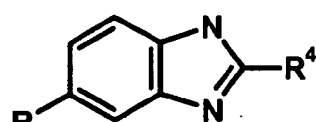
(Ig2),



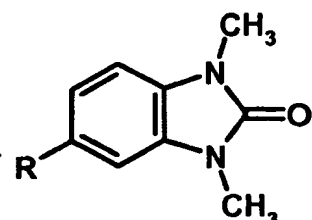
(Ii1),



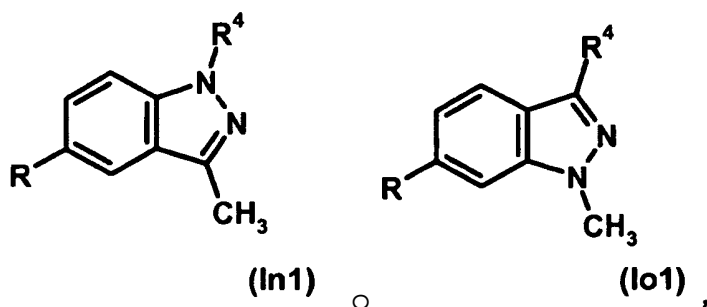
(Ii2),



(Ij1),



(Ik),



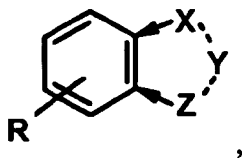
en las que los heterociclos antes mencionados de las fórmulas (Ia1), (Ia2) y (Ie1) pueden estar opcionalmente sustituidos en cada caso sobre los átomos de carbono del anillo de 5 es-  
 5 labones por un grupo elegido entre alquilo C<sub>1-2</sub>, metilcarbonylo, trifluormetilcarbonylo, carboxilo, metoxi-carbonylo, aminocarbonylo, metil-aminocarbonylo, dimetil-aminocarbonylo, aminometilo e hidroximetilo y

en las que el grupo heterocíclico antes mencionado de la fórmula (Ib1) puede estar opcionalmente sustituido sobre el átomo de nitrógeno del anillo de 5 eslabones por metilo o  
 10 hidroxycarbonilmetilo, y en las que

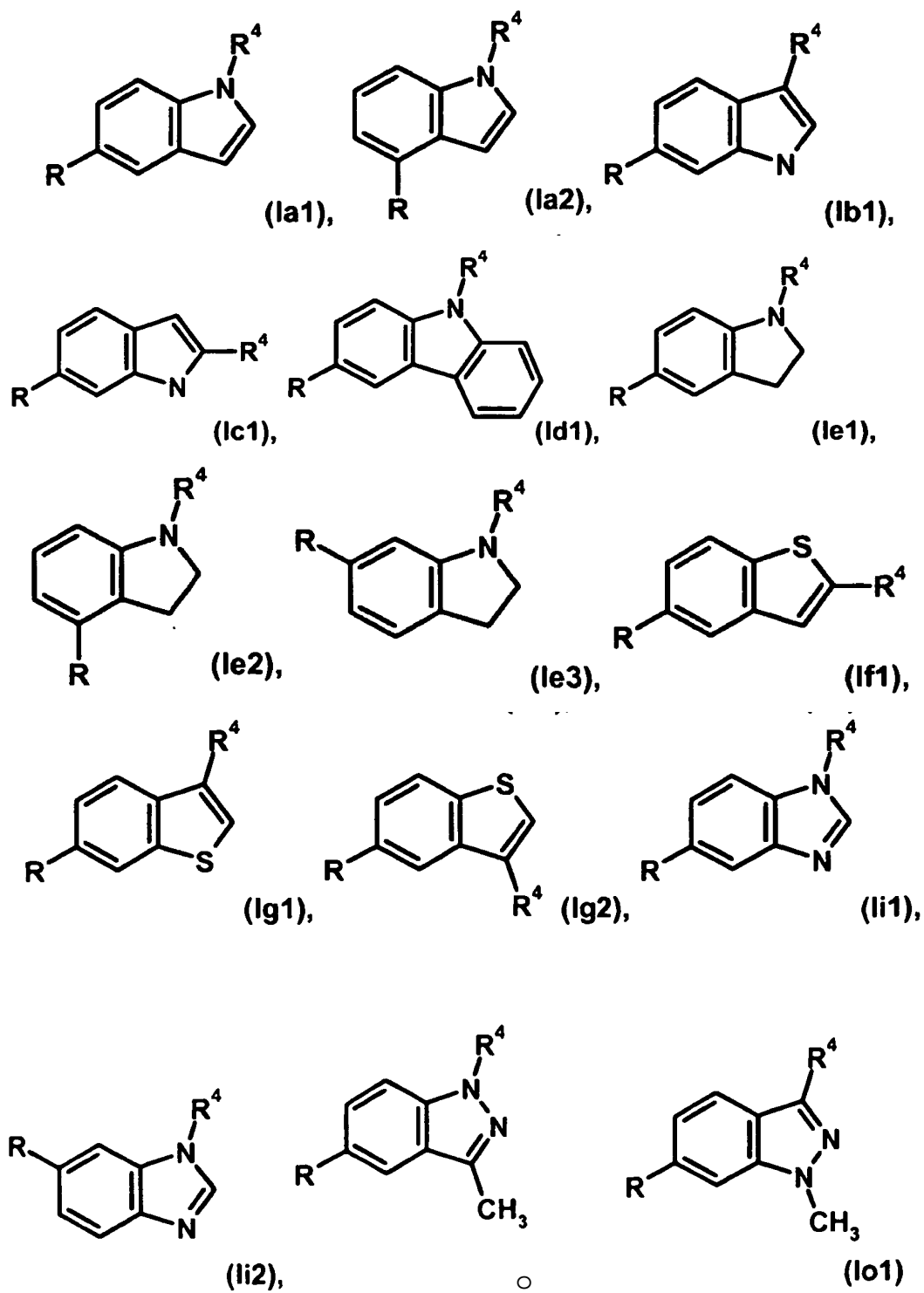
R<sup>4</sup> significa H, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenil-sulfonil-alquilo C<sub>1-4</sub>, (alquil C<sub>1-4</sub>)-carbonylo, carboxilo, (alcoxi C<sub>1-4</sub>)-carbonylo, fenilcarbonylo, fenil-(alquil C<sub>1-4</sub>)-carbonylo, 5-cloro-1H-indol-2-il-carbonylo, aminocarbonylo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-aminocarbonylo, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminocarbonylo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-aminocarbonylo, N-(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino-carbonylo, N,N-di(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-  
 15 (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-carbonylo, 1-(metilaminocarbonyl)-etil-amino-carbonylo, fenilamino-carbonylo, (nitrofenil)-amino-carbonylo, fenil-(alquil C<sub>1-2</sub>)-amino-carbonylo, piridinilamino-carbonylo, pirazinilamino-carbonylo, N-oxi-piridilamino-carbonylo, azetidin-1-il-carbonylo, pirrolidin-1-il-

carbonilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbonilo, 2-(metil-aminocarbonil)-pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, (piperazin-2-on-4-il)-carbonilo, aminocarbonil-carbonilo,  
 5 (alquil  $C_{1-2}$ )-aminocarbonil-carbonilo, di(alquil  $C_{1-2}$ )-aminocarbonil-carbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonil-carbonilo, piperidin-1-ilcarbonil-carbonilo, morfolin-4-ilcarbonil-carbonilo, bencil-sulfonilo, fenilsulfonilo o 3,5-dicloro-fenil-sulfonilo,  
 10 los tautómeros, estereoisómeros, mezclas y sales de los mismos.

4. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 3, en la que  
 R significa un grupo de la fórmula descrita en la reivindicación 1, en la que  
 15  $R^1$  significa H o un grupo alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido por un grupo di(alquil  $C_{1-3}$ )-amino,  
 $R^2$  y  $R^3$  con independencia entre sí significan cloro, etinilo, metoxi, metilo o etilo y  
 20 A significa CH o N,  
 y el grupo heterocíclico



significa un grupo de la fórmula



5

en las que los heterociclos recién mencionados de las fórmulas (Ia1) y (Ie1) pueden estar en cada caso opcionalmente sustituidos en los átomos de carbono del anillo de 5 eslabones por un grupo elegido entre alquilo C<sub>1-2</sub>, trifluormetilcarbonylo, carboxilo, aminocarbonylo o hidroximetilo y

en las que el grupo heterocíclico recién mencionado de la fórmula (Ib1) puede estar opcionalmente sustituido sobre el átomo de nitrógeno del anillo de 5 eslabones por metilo o hidroxycarbonilmetilo, y en las que

- 5 R<sup>4</sup> significa H, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-2</sub>, fenil-sulfonil-alquilo C<sub>1-2</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo, (alcoxi C<sub>1-2</sub>)-carbonilo, fenilcarbonilo, fenil-(alquil C<sub>1-2</sub>)-carbonilo, 5-cloro-1H-indol-2-il-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo, ciclopropil-
- 10 aminocarbonilo, N-(ciclopropil)-N-(alquil C<sub>1-2</sub>)-amino-carbonilo, (N,N-dimetil-amino)-etil-amino-carbonilo, 1-(metilaminocarbonil)-etil-amino-carbonilo, fenilamino-carbonilo, (nitrofenil)-amino-carbonilo, fenil-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo, fenil-(alquil C<sub>1-2</sub>)-amino-carbonilo, piridinilami-
- 15 no-carbonilo, pirazinilamino-carbonilo, N-oxi-piridin-3-ilamino-carbonilo, azetidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbonilo, 2-(metilaminocarbonil)-pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo,
- 20 (piperazin-2-on-4-il)-carbonilo, aminocarbonil-carbonilo, (alquil C<sub>1-2</sub>)-aminocarbonil-carbonilo, di(alquil C<sub>1-2</sub>)-aminocarbonil-carbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonil-carbonilo, bencil-sulfonilo o fenil-sulfonilo,
- los tautómeros, estereoisómeros, mezclas y sales de los mis-
- 25 mos.

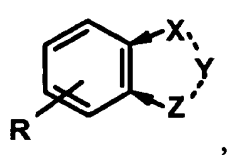
5. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 4, en la que

R significa un grupo de la fórmula descrita en la reivindicación 1, en la que

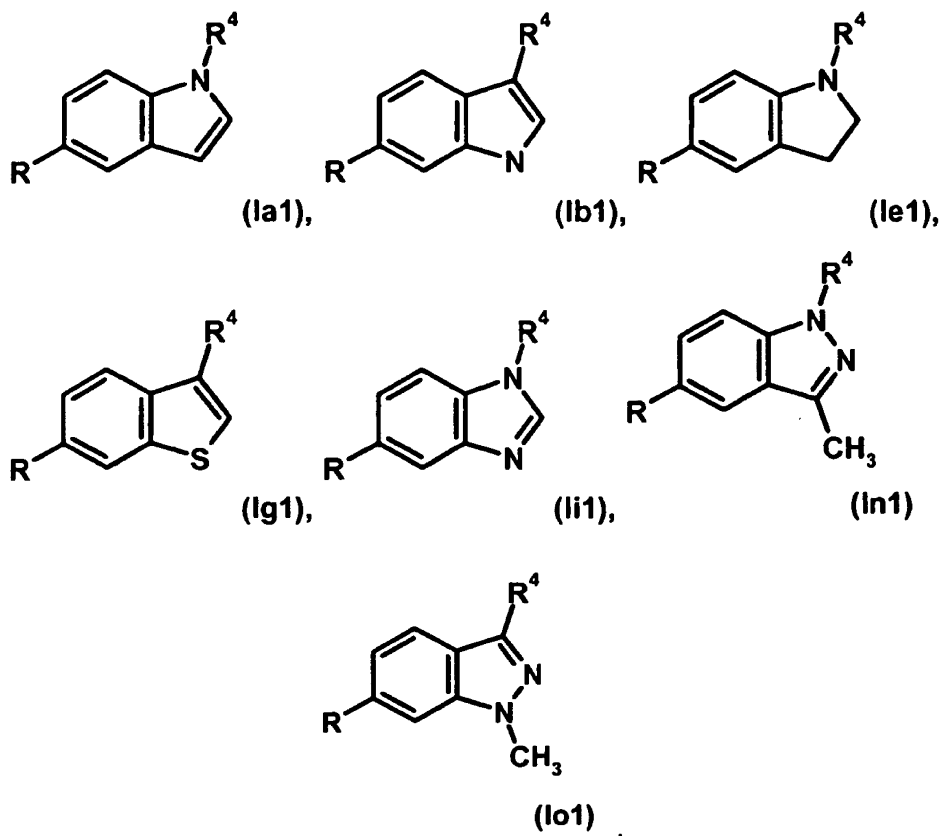
$R^1$  significa H, metilo, etilo o 2-dimetilamino-etilo,  
 $R^2$  y  $R^3$  con independencia entre sí significan cloro, etinilo,  
 metoxi, metilo o etilo y

A significa CH o N,

5 y el grupo heterocíclico



que puede estar sustituido por  $R^4$  del modo antes descrito,  
 significa un grupo de las fórmulas



10

15 eslabones adyacente al anillo fenilo, y



en las que el grupo heterocíclico recién mencionado de la fórmula (Ie1) puede estar opcionalmente sustituido por carboxilo, aminocarbonilo o hidroximetilo sobre el átomo de carbono del anillo de 5 eslabones adyacente al anillo fenilo y

5 en las que el grupo heterocíclico recién mencionado de la fórmula (Ib1) puede estar opcionalmente sustituido por metilo o hidroxycarbonilmetilo sobre el átomo de nitrógeno del anillo de 5 eslabones, y en las que

$R^4$  significa H, ciano, etilo, fenil-etilo, fenilsulfonil-

10 etilo, metil-carbonilo, metoxi-carbonilo, fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, 5-cloro-1H-indol-2-il-carbonilo, aminocarbonilo, metil-aminocarbonilo, dimetil-aminocarbonilo, ciclopropil-aminocarbonilo, N-(ciclopropil)-N-(metil)-aminocarbonilo, (N,N-dimetil-amino)-etil-amino-carbonilo, 1-(metilamino-

15 carbonil)-etil-amino-carbonilo, fenilamino-carbonilo, bencil-amino-carbonilo, 3-nitro-fenilamino-carbonilo, 2-nitro-fenilamino-carbonilo, piridin-3-ilamino-carbonilo, piridin-4-ilamino-carbonilo, pirazinilamino-carbonilo, N-oxi-piridin-3-ilamino-carbonilo, azetidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-

20 carbonilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbonilo, 2-(metil-aminocarbonil)-pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, (piperazin-2-on-4-il)-carbonilo, aminocarbonil-carbonilo, metilaminocarbonil-carbonilo, dimetil-aminocarbonil-

25 carbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonil-carbonilo, bencil-sulfonilo o fenil-sulfonilo,

los tautómeros, estereoisómeros, mezclas y sales de los mismos.

6. Los siguientes compuestos según la reivindicación 1:

- (1) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (1-fenilcarbamoil-1H-indol-5-il) - amino] - acético,
- (2) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (1-fenilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) - amino] - acético,
- 5 (3) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-(3-nitro-fenil-carbamoil) - 2,3-dihidro-1H-indol-5-il] - amino} - acético,
- (4) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-(piridin-3-il-carbamoil) - 2,3-dihidro-1H-indol-5-il] - amino} - acético,
- (5) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-(2-nitro-fenil-
- 10 carbamoil) - 2,3-dihidro-1H-indol-5-il] - amino} - acético,
- (6) ácido [(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) - (3,5-dicloro-fenilsulfonil) - amino] - acético,
- (7) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) - amino] - acético,
- 15 (8) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-(piridin-4-il-carbamoil) - 2,3-dihidro-1H-indol-5-il] - amino} - acético,
- (9) ácido [(2,6-dicloro-piridina-4-sulfonil) - (9-etil-9H-carbazol-3-il) - amino] - acético,
- (10) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [3-(morfolina-4-
- 20 carbonil) - 1H-indol-6-il] - amino} - acético,
- (11) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (3-dimetilcarbamoil-1-metil-1H-indol-6-il) - amino] - acético,
- (12) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - (3-metilcarbamoil-benzo[b]tiofen-6-il) - amino] - acético,
- 25 (13) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil) - [1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil) - 1H-indol-6-il] - amino} - acético,
- (14) ácido [(3,5-dimetil-fenilsulfonil) - (1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) - amino] - acético,

(15) ácido [[3-(azetidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-6-il]-(3,5-diclorofenilsulfonil)-amino]-acético,

(16) ácido {(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-[3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-6-il]-amino}-

5 acético,

(17) ácido [[3-(ciclopropil-metil-carbamoil)-1-metil-1H-indol-6-il]-(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-amino]-acético,

(18) ácido {(3-cloro-5-metil-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético,

10 (19) ácido {(3,5-dimetil-fenilsulfonil)-[1-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il]-amino}-acético y

(20) ácido [(3,5-dicloro-fenilsulfonil)-(3-hidroximetil-1-metilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amino]-acético, sus enantiómeros, mezclas y sales.

15 7. Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según las reivindicaciones de 1 a 6 con ácidos o con bases inorgánicos u orgánicos.

8. Composiciones farmacéuticas, que contienen un compuesto según por lo menos una de reivindicaciones de 1 a 6 o  
20 una sal según la reivindicación 7, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

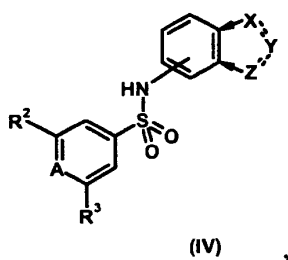
9. Uso de un compuesto según por lo menos una de reivindicaciones de 1 a 6 o una sal según la reivindicación 7 para la fabricación de una composición farmacéutica idónea  
25 para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I y de tipo II.

10. Proceso de fabricación de una composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizado porque se incorpora un compuesto según por lo menos una de reivindicacio-

nes de 1 a 6 o una sal según la reivindicación 7 a uno o más vehículos y/o diluyentes inertes por un método no químico.

11. Proceso de obtención de los compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones de 1 a 7, caracterizado porque:

a) se alquila un compuesto de la fórmula general (IV)



en la que  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, Z y A tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y

b) si se desea, se elimina de modo posterior o simultáneo cualquier grupo protector empleado para proteger los grupos reactivos durante las reacciones, y/o

c) se resuelve (se separa) un compuesto de la fórmula general I así obtenido en sus estereoisómeros y/o

d) se convierte un compuesto de la fórmula general I así obtenido en sus sales, en particular con vistas al uso farmacéutico, en sus sales fisiológicamente aceptables obtenidas por reacción con un ácido o con una base inorgánicos u orgánicos.