



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 270**

51 Int. Cl.:
C07D 209/08 (2006.01)
C07D 215/58 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07857385 .4**
96 Fecha de presentación : **11.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2097373**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.2009**

54 Título: **Derivados de sulfonamida como carnitina palmitoil transferasa de hígado(L-CPTL).**

30 Prioridad: **21.12.2006 EP 06126920**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.12.2010

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

72 Inventor/es: **Mattei, Patrizio;**
Ceccarelli, Simona M.;
Chomienne, Odile y
Obst Sander, Ulrike

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 348 270 T3

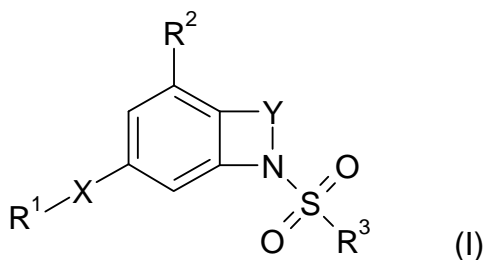
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de sulfonamida como carnitina palmitoil transferasa de hígado (L-CPTL)

5

La invención se refiere nuevos derivados de sulfonamida de la fórmula (I)



en la que

10 X es -NHC(O)- o -C(O)NH- ;

Y es $\text{-C(R}^4\text{R}^5\text{)-}$, $\text{-C(R}^4\text{R}^5\text{)C(R}^6\text{R}^7\text{)-}$, $\text{-C(R}^4\text{R}^5\text{)C(R}^6\text{R}^7\text{)C(R}^8\text{R}^9\text{)-}$,
 $\text{-C(R}^4\text{R}^5\text{)C(R}^6\text{R}^7\text{)C(R}^8\text{R}^9\text{)C(R}^{10}\text{R}^{11}\text{)-}$ o $\text{-CR}^4\text{=CR}^6\text{-}$;

15 R¹ es arilo o heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo está sustituido por $\text{-C(R}^{12}\text{R}^{13}\text{)[C(R}^{14}\text{R}^{15}\text{)]}_n\text{C(O)OR}^{16}$ y dicho arilo o heteroarilo está además opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior y fluor-alcoxi inferior;

20 R² es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior o fluor-alcoxi inferior;

R³ es arilo, que está opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo

formado por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior,
 fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi
 inferior, (alquilo inferior)-C(O), (alquilo inferior)-
 C(O)-NH, (alquilo inferior)-C(O)-N(alquilo inferior),
 5 (alquilo inferior)-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo infe-
 rior)-S(O)₂, N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O),
 N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O) y
 alcoxi inferior-C(O), en los que el alquilo inferior
 está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi infe-
 10 rior, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂;
 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí son
 hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior,
 fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo o
 hidroxilo-alquilo inferior;
 15 R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ con independencia entre sí son hidrógeno,
 halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-
 alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo,
 hidroxilo-alquilo inferior; o
 R¹³ es H y R¹² es -(CH₂)₁₋₃- y forma un puente con el arilo o
 20 heteroarilo, al que está unido el -C(R¹²R¹³)[C(R¹⁴R¹⁵)]_n-
 C(O)OR¹⁶;
 R¹⁶ es hidrógeno o alquilo inferior;
 n es el número 0 ó 1;
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

25 La invención se refiere además a un proceso para la
 obtención de los anteriores compuestos, a preparaciones
 farmacéuticas que contienen tales compuestos así como al uso

de estos compuestos para la fabricación de preparaciones farmacéuticas.

Los niveles elevados de ácidos grasos libres (FFA) conducen a una β -oxidación mitocondrial en el hígado, que es crucial para efectuar una gluconeogénesis eficiente. La oxidación mitocondrial de los FFA de cadena larga requiere la intervención de dos palmitoiltransferasas dependientes de la carnitina (CPT) unidas a membrana. La CPT1, la enzima de la membrana mitocondrial externa, cataliza la formación de acilcarnitinas de cadena larga. Las isoformas de la CPT1 del hígado (L-CPT1) y del músculo (M-CPT1) están codificadas por dos genes diferentes y se inhiben con la malonil-CoA. El dominio N-ter de la L-CPT1 confiere su baja sensibilidad a la malonil-CoA. La CPT2, la enzima de la membrana mitocondrial interna, reconvierte a las acilcarnitinas de cadena larga en acil-CoA-ésteres de cadena larga. Después, los acil-CoA de cadena larga se β -oxidan a acetil-CoA, que activa a la piruvato-carboxilasa y la gluconeogénesis. Con arreglo al mecanismo de acción recién descrito, las sustancias farmacéuticamente activas que inhiben la L-CPT1 reducen la β -oxidación en el hígado, por consiguiente, inhiben la gluconeogénesis y, de este modo, contrarrestan la hiperglucemia.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben la actividad de la palmitoil-transferasa de carnitina del hígado 1 (L-CPT1). Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como agentes farmacéuticamente activos, que son útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades moduladas por inhibidores de L-CPT1, en parti-

cular enfermedades relacionadas con la hiperglucemia y/o trastornos de tolerancia de la glucosa. Tales enfermedades incluyen p.ej. la diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina (también llamada diabetes de tipo II), obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.

A menos que se indique lo contrario se establecen las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos empleados para describir la presente invención.

En esta descripción, el término "inferior" se emplea para indicar un grupo que contiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un resto hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior descritos a continuación son también grupos alquilo preferidos. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por hidroxilo, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquilo inferior})$ o $\text{N}(\text{alquilo inferior})_2$. A menos que se indique explícitamente lo contrario, son preferidos los grupos alquilo sin sustituir.

El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono.

5 Este término se ilustra también con resto del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por hidroxilo, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquilo inferior})$, $\text{N}(\text{alquilo inferior})_2$. A menos que se indique explícitamente

10 lo contrario, son preferidos los grupos alquilo sin sustituir.

El término "cicloalquilo" significa un resto carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

15

El término "fluor-alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo inferior que están mono- o multisustituidos por flúor. Son ejemplos de grupos fluor-alquilo inferior el CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ y $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$.

20 El término "alcoxi" se refiere al grupo $\text{R}'-\text{O}-$, en el que R' es un alquilo. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}'-\text{O}-$, en el que R' es un alquilo inferior.

El término "fluor-alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}''-\text{O}-$, en el que R'' es fluor-alquilo inferior. Son ejemplos

25 de fluor-alcoxi inferior el CFH_2-O , $\text{CF}_2\text{H}-\text{O}$, CF_3-O , $\text{CF}_3\text{CH}_2-\text{O}$, $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2-\text{O}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}-\text{O}$ y $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2-\text{O}$.

El término "isóstero ácido" indica grupos que tienen características estéricas y electrónicas similares a un ácido

carboxílico o que son conocidos en la técnica por imitar el ordenamiento espacial y las propiedades electrónicas de un ácido carboxílico. Son ejemplos de isómeros ácidos el 1H-tetrazol-5-ilo, la 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona, la 4H-
5 [1,2,4]tiadiazol-3-il-5-ona, la 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-
tiona, el 3H-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il-2-óxido, el SO₃H, el 3-hidroxi-isooxazol, la 3-hidroxi-piran-4-ona o el P(O)-(OCH₂CH₃)OH.

El término "arilo", solo o en combinación, indica un
10 resto fenilo o naftilo, con preferencia el grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido por de 1 a 5 sustituyentes, con preferencia de 1 a 3, elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, amino, NO₂, alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi infe-
15 rior, carboxilo, carboxilo-alquilo inferior, H₂NC(O), (H,alquilo inferior)NC(O), (alquilo inferior)₂NC(O), fluor-alquilo inferior, alquilo inferior-SO₂, alquilo inferior-SO₂O, alquilo inferior-SO₂-NH, alquilo inferior-SO₂-N(alquilo inferior), H₂NSO₂, (H,alquilo inferior)NSO₂, (alquilo inferior)₂NSO₂,
20 ciano, heteroarilo, cicloalquilo, fenilo y fenilo. Entre los sustituyentes recién mencionados son preferidos el halógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior. Además, los grupos arilo pueden estar sustituidos del modo que se indica seguidamente en la descripción y en las reivindicaciones.

25 El término "heteroarilo" indica un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bien un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo,

piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 5 benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y quinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el tiazolilo, pirazolilo y el tiadiazolilo. A menos que se indique explícitamente lo contrario, un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución similar al que se ha descrito 10 anteriormente con ocasión del término "arilo". Además, los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con preferencia del modo que se indica a continuación en la descripción.

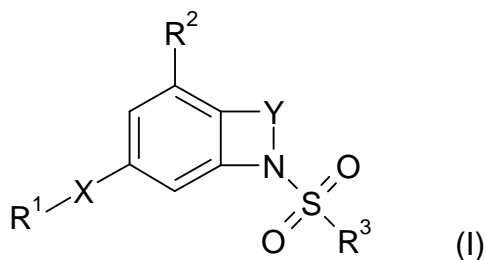
Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de 15 dichas sales las sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas, p.ej. la sal de sodio, de potasio, de calcio y de trimetilamonio.

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca a los derivados de los compuestos de la fórmula (I), 20 en los que un grupo carboxi se ha convertido en un grupo éster. Son ejemplos de ésteres idóneos los ésteres de alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- o di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazino-alquilo inferior y aralquilo. Son ésteres preferidos los ésteres 25 de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo. El término

"ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca además a los compuestos de la fórmula (I), en la que los grupos hidroxilo se han convertido en los correspondientes grupos éster por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como el

5 ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

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



en la que

- X es -NHC(O)- o -C(O)NH- ;
- 15 Y es $\text{-C(R}^4\text{R}^5\text{)-}$, $\text{-C(R}^4\text{R}^5\text{)C(R}^6\text{R}^7\text{)-}$, $\text{-C(R}^4\text{R}^5\text{)C(R}^6\text{R}^7\text{)C(R}^8\text{R}^9\text{)-}$, $\text{-C(R}^4\text{R}^5\text{)C(R}^6\text{R}^7\text{)C(R}^8\text{R}^9\text{)C(R}^{10}\text{R}^{11}\text{)-}$ o $\text{-CR}^4\text{=CR}^6\text{-}$;
- R¹ es arilo o heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo está sustituido por $\text{-C(R}^{12}\text{R}^{13}\text{)[C(R}^{14}\text{R}^{15}\text{)]}_n\text{C(O)OR}^{16}$ y dicho arilo o heteroarilo está además opcionalmente sustituido por 1
- 20 ó 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior y fluor-alcoxi inferior;

- R² es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R³ es arilo, que está opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-C(O), (alquilo inferior)-C(O)-NH, (alquilo inferior)-C(O)-N(alquilo inferior), (alquilo inferior)-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂, N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O) y alcoxi inferior-C(O), en los que alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂;
- R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo o hidroxilo-alquilo inferior;
- R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior; o
- R¹³ es H y R¹² es -(CH₂)₁₋₃- y forma un puente con el arilo o heteroarilo, al que está unido el -C(R¹²R¹³)[C(R¹⁴R¹⁵)]_n-C(O)OR¹⁶;
- R¹⁶ es hidrógeno o alquilo inferior;
- n es el número 0 ó 1;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I) son preferidos a título individual, sus sales fisiológicamente aceptables son preferidas a título individual y sus ésteres farmacéutica-
5 mente aceptables son preferidos a título individual, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de C asimétricos y, por ello, existir en forma de mezcla de enantiómeros, mezcla de estereoisómeros o en forma
10 de compuestos ópticamente puros.

Una forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) ya descrita antes, en la que X es -NH-C(O)-. En tales compues-
tos, el lado izquierdo de X, es decir, el átomo de nitrógeno,
15 está unido a R¹.

Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos, en los que Y es -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)-, -C(R⁴R⁵)-
C(R⁶R⁷)C(R⁸R⁹)-, -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)C(R⁸R⁹)C(R¹⁰R¹¹)- o -CR⁴=CR⁶-, y
R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ tienen los significados defi-
20 nidos anteriormente. Con mayor preferencia, Y es -C(R⁴R⁵)-
C(R⁶R⁷)- o -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)C(R⁸R⁹)-, y R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹
tienen los significados definidos anteriormente. Todas las
opciones de Y mencionadas anteriormente constituyen también a
título individual formas de ejecución preferidas separadas.

25 Otra forma preferida de ejecución de la presente inven-
ción se refiere a los compuestos definidos antes, en los que
R¹ es arilo o un heteroarilo elegido entre el grupo formado
por tiazolilo, pirazolilo y tiadiazolilo, dicho arilo o

heteroarilo está sustituido por $-C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_nC(O)OR^{16}$, y dicho arilo o heteroarilo está además opcionalmente sustituido por alquilo inferior, en el que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y n tienen los significados definidos anteriormente. Con mayor preferencia, R^1 es fenilo o un resto heteroarilo entre el grupo formado por tiazolilo y pirazolilo, dicho arilo o heteroarilo está sustituido por $-C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_nC(O)OR^{16}$, en el que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y n tienen los significados definidos anteriormente. Con mayor preferencia todavía, R^1 es 4-carboximetil-fenilo, 4-carboximetil-tiazol-2-ilo o 1-carboximetil-pirazol-3-ilo.

Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos, en los que R^2 es hidrógeno o alquilo inferior, con mayor preferencia en los que R^2 es hidrógeno o metilo.

Son preferidos además los compuestos definidos antes, en los que R^3 es arilo, que está opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior. Con mayor preferencia, R^3 es 3,5-dimetil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-metoxi-5-cloro-fenilo o 2-metoxi-5-metil-fenilo.

Todavía otros compuestos preferidos son aquellos, en los que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son hidrógeno. Es preferido además que R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} con independencia entre sí sean hidrógeno, alquilo inferior o hidroxilo; o R^{13} sea H y R^{12} sea $-(CH_2)_{2-3}-$ y forme un puente con el arilo o heteroarilo, al que está unido el $-C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_nC(O)OR^{16}$. En el caso de que R^{12} forme un puente con el arilo o heteroarilo, R^{12} estará unido con preferencia al átomo del arilo o

heteroarilo adyacente al átomo al que está unido el $-C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_n C(O)OR^{16}$.

R^{12} es con preferencia hidrógeno. R^{13} es con preferencia hidrógeno. R^{14} y R^{15} son con preferencia hidrógeno. Es preferido además que R^{16} sea hidrógeno. Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que n es 0.

En particular, los compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos en forma de compuestos individuales así como las sales farmacéu-
10 ticamente aceptables y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los sustituyentes presentados en los ejemplos concretos, que se describen a continuación, constituyen a título individual formas de ejecución preferidas separadas de la presente invención.

15 Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,

20 ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,

ácido (4-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,

ácido (4-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,

25 ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,

ácido (4-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,

- ácido (4-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- ácido (2-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
- 5 ácido (2-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
- ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-10 1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
- ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-5-metil-tiazol-4-il)-acético,
- ácido (3-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-pirazol-1-il)-acético,
- 15 ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
- ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-20 tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
- ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- ácido (5-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-25 tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acético,
- ácido hidroxilado (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acé-

tico,

ácido 2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-4-carboxílico,

5 ácido (2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,

ácido 2-(4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-propiónico,

10 ácido 2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico y

ácido {4-[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilcarbamoil]-fenil}-acético

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

ácido (2-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,

20 ácido (2-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,

ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,

ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,

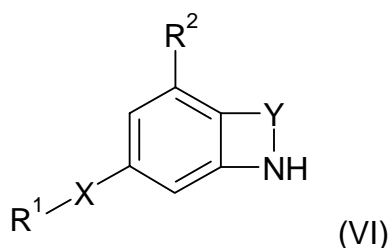
25 ácido (3-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-pirazol-1-il)-acético,

ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,

ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
 5 ácido (2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Se apreciará que los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos
 10 funcionales para proporcionar derivados que son capaces de regenerar "in vivo" el compuesto original.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un
 15 compuesto de la fórmula (VI)



con un compuesto de la fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{-R}^3$, en la que R^1 , R^2 , R^3 , X e Y tienen los significados definidos anteriormente.

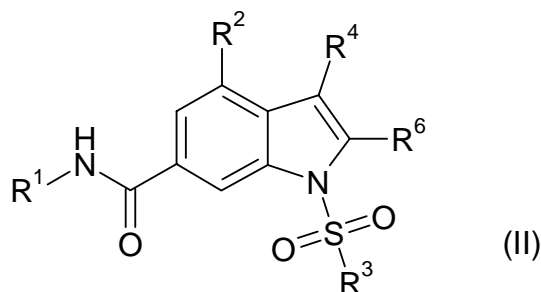
La reacción de un compuesto de la fórmula (VI) con un
 20 compuesto de la fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{-R}^3$ puede efectuarse en condiciones que los expertos en química orgánica conocen bien. Por ejemplo, se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{-R}^3$ en disolventes anhidros, por ejemplo en diclorometano, tetrahi-
 25 drofurano, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos o en

ausencia de disolvente, a temperaturas entre 0°C y 110°C, opcionalmente en presencia de una base del tipo trietilamina, diisopropiletilamina o piridina.

La presente invención se refiere también a compuestos 5 de la fórmula (I) ya definida antes, cuando se obtienen por el proceso recién descrito.

Los compuestos de la fórmula (VI) y Cl-SO₂-R³ pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o descritos a continuación o de modo similar a los mismos. A menos que se 10 indique lo contrario, R¹, R², R³, X e Y tienen los significados definidos antes.

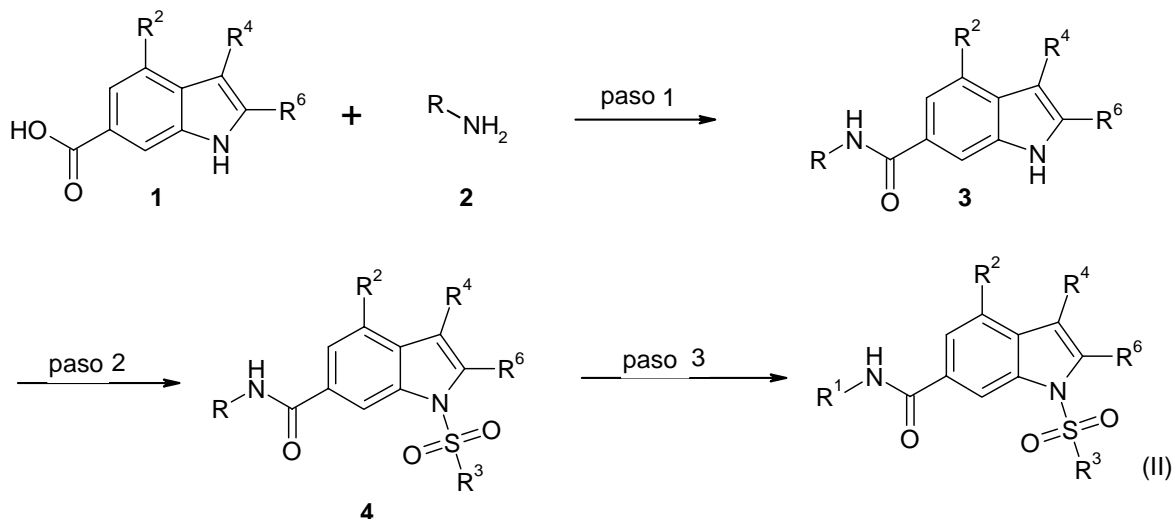
Los compuestos de la fórmula I, en la que Y es -CR⁴=CR⁶- y X es -NHC(O)- forman parte de la presente invención y se representan mediante la fórmula general II



15

Se pueden obtener los compuestos de la fórmula general II con arreglo al esquema general 1:

17

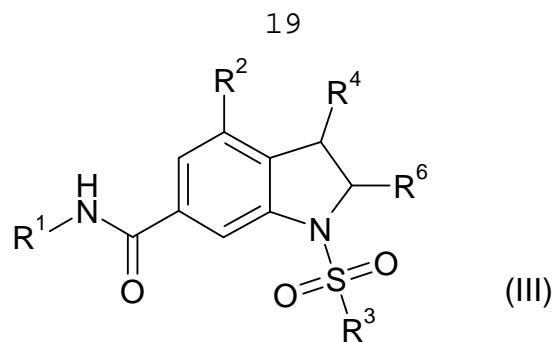


Esquema 1

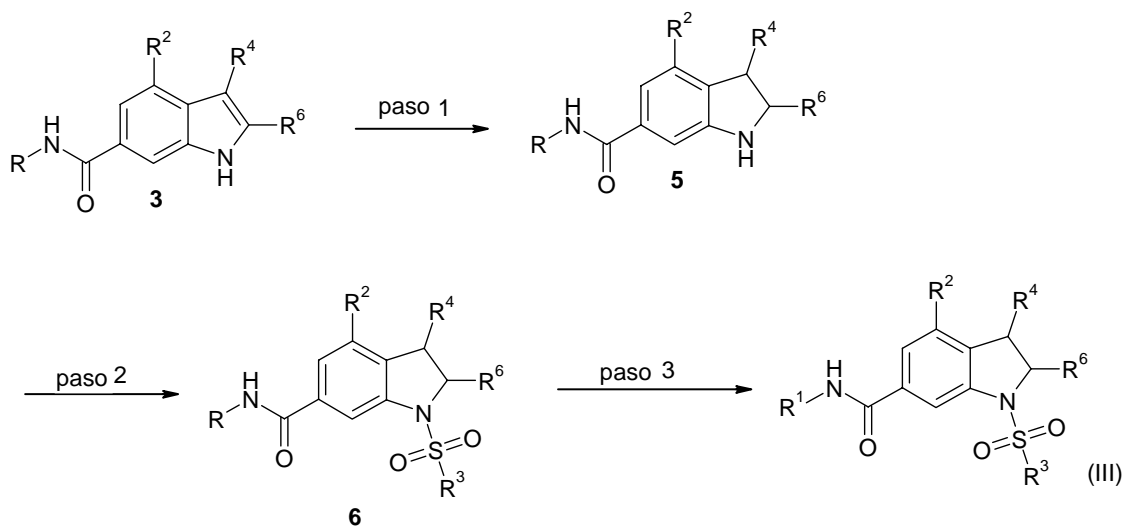
En el paso 1, esquema 1, se hacen reaccionar los ácidos indol-6-carboxílicos de la fórmula general 1 con un derivado de amina debidamente protegido 2 con arreglo a métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la formación de amida empleando un reactivo de adición. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes apróticos, tales como el diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 60°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietilamina, diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)-piridina. Los reactivos de adición típicos que se emplean son la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfonio. En el paso 2, esquema 1, se convierten las amidas obtenidas del ácido indol-6-carboxílico 3 en los derivados de sulfonamida 4 con arreglo a métodos bien

conocidos de la técnica, p.ej. la sulfonilación del indol NH. La reacción se lleva a cabo por ejemplo con cloruros de sulfonilo como agentes sulfonilantes, en presencia de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo tert-butilato potásico, 5 hidruro sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico o similares. En los casos, en los que se utilice una base inorgánica, pueden aplicarse condiciones de transferencia de fases con un catalizador apropiado de transferencia de fases, por ejemplo hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, hidróxido 10 de tetrabutilamonio y bromuro de tetrabutilamonio. En el paso 3, esquema 1, se desprotege el ácido carboxílico protegido, incrustado dentro del grupo R de la estructura 4, para obtener los compuestos finales de la fórmula general (II). Se eligen las condiciones de desprotección en función de la 15 naturaleza del grupo protector, que pueden implicar una simple hidrólisis en condiciones básicas acuosas, con arreglo a métodos bien conocidos de la técnica, o la hidrólisis ácida en ácidos inorgánicos acuosos, la desprotección ácida con ácidos inorgánicos en disolventes no acuosos u otros métodos 20 de desprotección basados en el estado de la técnica y en función de la naturaleza del grupo protector.

Los compuestos de la fórmula general I, en la que Y es $-(R^4R^5)C(R^6R^7)-$, R^5 y R^7 son hidrógeno y X es $-NHC(O)-$, forman parte de la presente invención y se representan mediante la 25 fórmula general III



Se pueden obtener los compuestos de la fórmula general (III) con arreglo al método representado en el esquema 2:

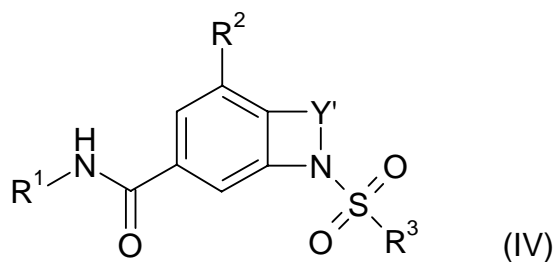


5 Esquema 2

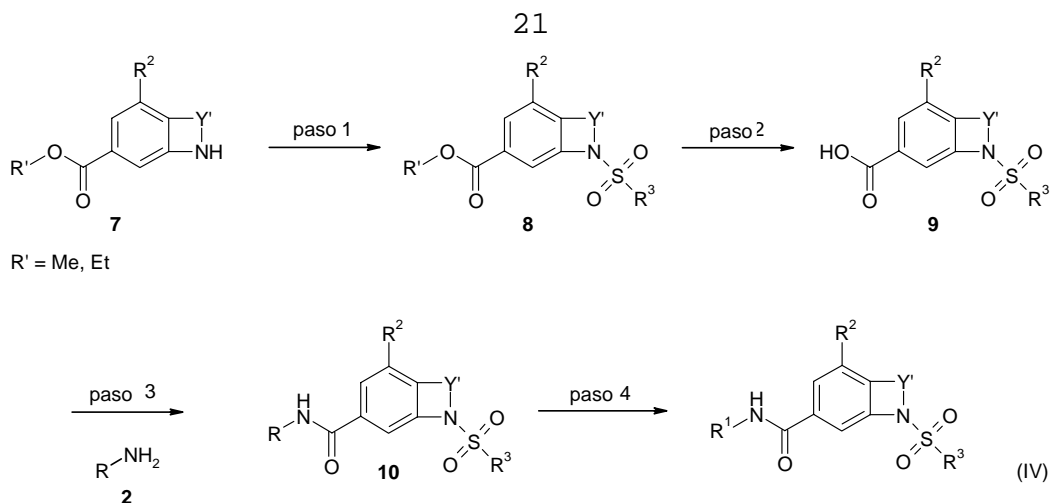
En el paso 1, esquema 2, se reducen los compuestos de la fórmula general 3 a las correspondientes indolinas de la fórmula general 5 con arreglo a métodos que los expertos en química orgánica conocen perfectamente, p.ej. reducción parcial del indol. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes próticos, como son el ácido acético, el ácido trifluoroacético y mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 30°C. Los agentes reductores típicos son el cianoborhidruro sódico, triacetoxiborhidruro sódico y borhidruro sódico. En el paso 3, esquema 2, se convierten los compuestos obtenidos de la fórmula general 5 en sus correspondientes

sulfonamidas de la fórmula general 6, aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la sulfonilación de aminas con cloruros de sulfonilo. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes anhidros del tipo 5 diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno y mezclas de los mismos, o en ausencia de disolvente, a temperaturas entre 0°C y 110°C, opcionalmente en presencia de una base del tipo trietilamina, diisopropiletilamina o piridina. En el paso 3, esquema 2, se desprotege el ácido carboxílico 10 obtenido, incrustado dentro del grupo R de la estructura 6, para obtener los compuestos finales de la fórmula general (III), de modo similar al descrito en el esquema 1, paso 3.

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que Y es $-C(R^4R^5)C(R^6R^7)-$, $-(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)-$ o $-C(R^4R^5)C(R^6R^7)-$ 15 $C(R^8R^9)C(R^{10}R^{11})-$ y X es $-NHC(O)-$, forman parte de la presente invención y pueden representarse mediante la fórmula general (IV), en la que Y' es Y, tal como se ha definido antes:



Se pueden obtener los compuestos de la fórmula general 20 (IV) con arreglo al esquema general 3:



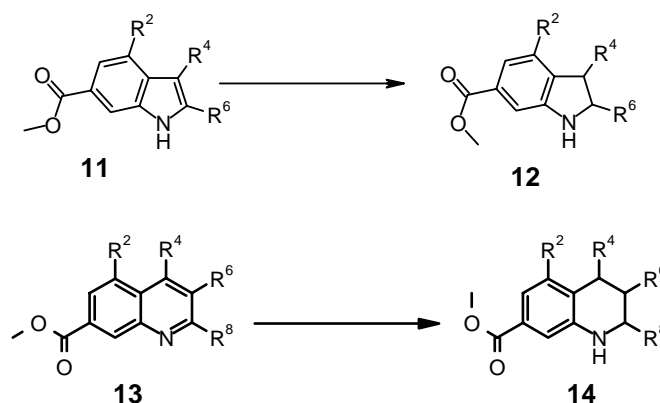
Esquema 3

En el paso 1, esquema 3, se convierten los ésteres de ácido carboxílico de la fórmula general 7 en las sulfonamidas 8 con arreglo a métodos bien conocidos de la química orgánica, p.ej. la sulfonilación de aminas con cloruros de sulfonilo. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes anhidros del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno y mezclas de los mismos o en ausencia de disolvente, a temperaturas entre 0°C y 110°C, opcionalmente en presencia de una base del tipo trietilamina, diisopropil-etilamina o piridina. En el paso 2, esquema 3, se convierte el compuesto obtenido de la fórmula 8 en el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula 9, aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la hidrólisis de ésteres mediada por una base. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes del tipo agua, metanol, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos a temperaturas entre -20°C y 120°C. Los reactivos típicos son el hidróxido de litio acuoso o anhidro, hidróxido de litio monohidratado, el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato po-

tásico y carbonato potásico. En el paso 3, esquema 3, se convierten los derivados ácido carboxílico de la fórmula 9 por reacción con las aminas apropiadas 2 en las correspondientes amidas aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la formación de amida empleando un reactivo de adición. Esto se lleva a cabo por ejemplo en disolventes apróticos, del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 60°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)piridina. Los agentes de adición típicos que se emplean son la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio. Como alternativa, tal reacción puede efectuarse en dos pasos que conllevan en primer lugar la formación del derivado haluro de acilo de 9 y la posterior reacción de adición con una amina apropiada en presencia de una base. Los reactivos típicos que se emplean para la formación del cloruro de acilo son el cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro de cianurilo, y la reacción se lleva a cabo en general en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente aprótico, del tipo diclorometano, tolueno o acetona. Puede añadirse opcionalmente una base, por ejemplo la piridina, trietilamina, diisopropil-etil-amina o N-metil-

morfolina. Puede aislarse el cloruro de acilo obtenido o hacerse reaccionar como tal con una amina apropiada 2 en un disolvente aprótico, por ejemplo el diclorometano, tetrahydrofurano o acetona, en presencia de una base. Las bases típicas son la trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, diisopropil-etil-amina, dimetilaminopiridina o mezclas de las mismas. En el paso 4, esquema 3, se desprotege el ácido carboxílico protegido, incrustado dentro del grupo R de la estructura 10, para obtener los compuestos finales de la fórmula general (IV), de modo similar al descrito en el esquema 1, paso 3.

Se obtienen los ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula general 7, en la que $Y' = -C(R^4R^5)C(R^6R^7)-$ y $R^5 = R^7 = H$ o $Y' = -(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)-$ y $R^5 = R^7 = R^9 = H$, con arreglo al esquema general 4.



Esquema 4

Se convierte el indol-6-carboxilato de metilo sustituido 11 en el correspondiente 2,3-dihidroindol de la fórmula 12 aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la reducción de indol. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes próticos, como son el

ácido acético, ácido trifluoracético o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 30°C. Los reactivos reductores típicos que se emplean son el cianoborhidruro sódico, el triacetoxiborhidruro sódico y el borhidruro sódico.

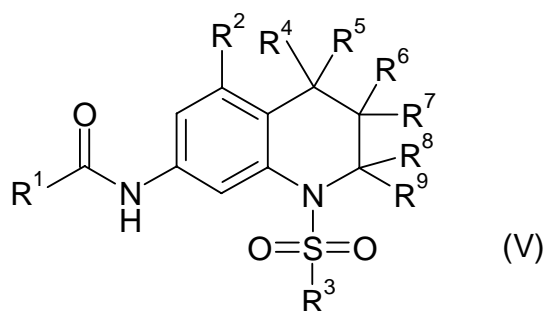
5 Se convierten los quinolina-7-carboxilatos de metilo 13 en sus correspondiente 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas de la fórmula 14 aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la reducción de quinolina. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes del tipo
10 agua, isopropanol, etilenglicol, ácido trifluoracético, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos, a temperaturas entre 20°C y 160°C, con hidrógeno o con un reactivo de transferencia de hidrógeno, por ejemplo el isopropanol en presencia o ausencia de un ácido inorgánico, por ejemplo el
15 ácido perclórico o el HCl. Los catalizadores típicos que se emplean el paladio encapsulado en un polímero, el dímero de cloruro de pentametilciclopentadienil-iridio (III), el níquel Raney, el óxido de platino y otros catalizadores basados en metales de transición.

20 Los compuestos de la fórmula general 7, en la que Y' es $-C(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)C(R^{10}R^{11})-$, pueden obtenerse a partir de α -tetralona comercial aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien. Se broma la cetona aromática para obtener la 7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona
25 aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, a saber, la bromación electrófila aromática. Se lleva a cabo la reacción en un disolvente, por ejemplo diclorometano, a temperaturas entre 25°C y 150°C, empleando

bromo elemental como fuente de bromo, en presencia de un ácido de Lewis. Los ácidos de Lewis típicos que se emplean son el tricloruro de aluminio o tribromuro de aluminio. Se convierte la 7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona obtenida
5 en la 8-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, por ejemplo el reordenamiento de Schmidt. Se lleva a cabo la reacción en un disolvente prótico, por ejemplo el ácido acético, en presencia de una fuente de nitrógeno, por
10 ejemplo la azida amónica, y un ácido, por ejemplo el ácido sulfúrico. Después se reduce la 8-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona obtenida a 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la reducción de amida.
15 La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente etéreo, por ejemplo éter o tetrahidrofurano, empleando como agentes reductores el hidruro de litio y aluminio o el diborano. Después se hace reaccionar el grupo amino de la 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina obtenida con un
20 cloruro de sulfonilo para formar las correspondientes sulfonamidas, de modo similar al descrito anteriormente. Se convierten las 1-arilsulfonil-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepinas obtenidas en los correspondientes 1-arilsulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carboxilatos
25 de alquilo aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la alcoxicarbonilación catalizada con paladio. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente alcohólico, por ejemplo metanol, o en una

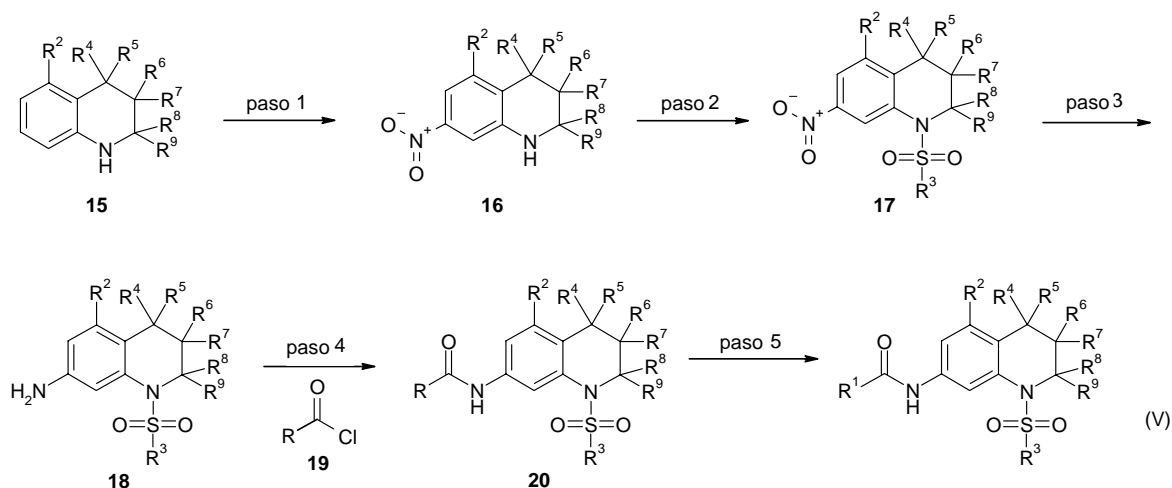
mezcla de un disolvente alcohólico y un disolvente aprótico, por ejemplo tolueno, a temperaturas entre 25°C y 150°C, con una presión de monóxido de carbono entre 1 atm y 100 atm, o en presencia de un agente capaz de liberar monóxido de carbono en las condiciones de reacción, por ejemplo molibdeno-
 5 hexacarbonilo. Los catalizadores típicos de paladio que se emplean son el dicloruro de paladio, el acetato de paladio, el paladio-tetrakis(trifenilfosfina) o el paladio-bis(di-
 bencilidenoacetona). Se procesan los 1-arilsulfonil-2,3,4,5-
 10 tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carboxilatos de alquilo resultantes para obtener los productos finales de la fórmula (IV) por hidrólisis y formación de amida, de modo similar al descrito anteriormente.

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que Y es -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)C(R⁸R⁹)- y X es -C(O)NH- forman parte de la presente invención y se representan mediante la fórmula general (V):



Se pueden obtener los compuestos de la fórmula general
 20 (V) con arreglo al esquema 5:

27



Esquema 5

En el paso 1, esquema 5, se convierten las tetrahidroquinolinas de la fórmula general 15 en los derivados nitro 16 con arreglo a métodos bien conocidos de la química orgánica, p.ej. nitración electrófila aromática. La reacción se lleva a cabo empleando ácido nítrico como agente nitrante, en presencia de un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo el ácido sulfúrico.

En el paso 2, esquema 5, se convierten los compuestos obtenidos de la fórmula general 16 en las correspondientes sulfonamidas de la fórmula general 17 con arreglo a métodos bien conocidos de la química orgánica, p.ej. la sulfonilación de aminas con cloruros de sulfonilo. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes anhidros del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos o en ausencia de disolvente, a temperaturas entre 0°C y 110°C, opcionalmente en presencia de una base del tipo trietilamina, diisopropiletilamina o piridina.

En el paso 3, esquema 5, se convierten los compuestos de la fórmula general 17 en las correspondientes aminas 18 con arreglo a métodos bien conocidos de la química orgánica

nica, p.ej. la reducción del grupo nitro. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes del tipo etanol, metanol o agua, con una presión de hidrógeno entre 1 y 50 bar y a temperaturas entre 0°C y 100°C, con catalizadores del tipo paladio, platino u óxido de platino. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo empleando metales reductores, por ejemplo estaño o cloruro de estaño en presencia de ácidos inorgánicos concentrados, por ejemplo ácido clorhídrico o sulfúrico, o con cinc metálico en presencia de cloruro amónico. En el paso 4, esquema 5, se convierten las aminas de la fórmula general 18 por reacción con cloruros de acilo apropiados 19 en las amidas de la fórmula general 20, con arreglo a métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la formación de amida. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente aprótico, tal como el diclorometano, tetrahidrofurano o acetona, en presencia de una base. Las bases típicas son la trietilamina, la N-metilmorfolina, la piridina, la diisopropil-etil-amina, la dimetilaminopiridina o mezclas de las mismas. En el paso 5, esquema 5, se desprotege el ácido carboxílico protegido, incrustado dentro del grupo R de la estructura 20, para obtener los compuestos finales de la fórmula general (V), de modo similar al descrito en el esquema 1, paso 3.

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo ácido, por ejemplo COOH, pueden formar sales por reacción con bases fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de semejantes sales son las sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas, p.ej. la sal sódica, potásica, cálcica y de trimetil-

amonio. Un método para formar una sal de este tipo consiste p.ej. en la adición de $1/n$ equivalentes de una sal básica, p.ej. $M(OH)_n$, en el que M = catión metálico o amónico y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización.

La conversión de los compuestos de la fórmula (I) en ésteres farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo p.ej. por tratamiento de un grupo carboxi adecuado, presente en la molécula, con un alcohol apropiado empleando p.ej. un agente de condensación idóneo, tal como el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), la N,N -dicilohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la N -(3-dimetilaminopropil)- N' -etilcarbodiimida (EDCI) o el tetrafluorborato de O -(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)- N,N,N,N -tetrametiluronio (TPTU), o por reacción directa con un alcohol apropiado en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico fuerte, tal como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o similares. Los compuestos que tienen un grupo hidroxilo pueden convertirse en ésteres por reacción con ácidos adecuados aplicando métodos similares.

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como todos los compuestos intermedios pueden obtenerse con arreglo a métodos similares o con arreglo a métodos ya descritos antes. Los materiales de partida son productos comerciales, son compuestos conocidos de la técnica o compuestos que pueden

obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o similares a ellos.

Tal como se ha descrito antes, se ha observado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la carnitina-palmitoil-transferasa 1 del hígado (L-CPT1). Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, por tanto, en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1, en particular enfermedades relacionadas con la hiperglucemia y/o trastornos de tolerancia de la glucosa. Tales enfermedades incluyen p.ej. la diabetes y patologías asociadas, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.

Por consiguiente, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención abarca igualmente a compuestos descritos antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de

resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.

La invención se refiere además al uso de compuestos
5 descritos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1, en particular al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, diabe-
10 tes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal. Dichos
15 medicamentos contienen un compuesto ya descrito en páginas anteriores.

La indicación preferida es la prevención y/o tratamiento de la hiperglucemia y de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina.

20 Se efectúan los siguientes ensayos con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. La información relativa a los ensayos realizados puede encontrarse en: Jackson y col., *Biochem. J.* 341, 483-489, 1999 y Jackson y col., *J. Biol. Chem.* 275, 19560-19566,
25 2000.

Se subclonan los cDNA de la CPT1 de hígado y de músculo humanos y los cDNA de CPT2 de rata en pGAPZB y pGAPZA, respectivamente. Se emplean estos plásmidos para transformar la

cepa X-33 de *P. pastoris* mediante electroporación después de la obtención de células electrocompetentes. Se seleccionan los clones de número muy elevado de copias, si fuera necesario empleando 0,5 ó 1 mg/ml de zeocina. Se inducen los

5 cultivos para las mediciones de actividad durante 16 h en medio YPD (1% de extracto de levadura, 2% de peptona, 2% de glucosa). Se preparan los extractos celulares en bruto por rotura de las células con esferillas de vidrio o con la prensa francesa, en función de los tamaños de fermentador.

10 Después de la centrifugación se suspenden de nuevo los extractos exentos de células en un tampón de rotura celular (50 mM Tris, pH = 7,4, 100 mM KCl, 1 mM EDTA) en presencia de un cóctel de inhibidores de proteasa, después se divide en partes alícuotas y se congela a -20°C.

15 Se mide la actividad de la CPT mediante un ensayo espectrofotométrico empleando el ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoico) (DTNB), también llamado reactivo de Ellman. La HS-CoA liberada durante la formación de la acilcarnitina a partir de la carnitina (500 µM) y palmitoil-CoA (80 µM) re-

20 duce al DTNB (300 µM) formando el ácido 5-mercapto-(2-nitrobenzoico) que absorbe a 410 nm con un coeficiente de extinción molar de 13600 M⁻¹.cm⁻¹. El tampón de ensayo contiene 120 mM KCl, 25 mM Tris, pH = 7,4, 1 mM EDTA. Se realiza este ensayo para la identificación de inhibidores selectivos de la

25 isoforma CPT1 del hígado frente a las isoformas CPT1 y CPT2 del músculo.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen con preferencia un valor IC50 inferior a 10 µM, con preferencia entre 10 nM y

10 μM , con mayor preferencia entre 10 nM y 5 μM . En la tabla siguiente se recogen los datos correspondientes a los compuestos de algunos ejemplos.

| compuesto del ejemplo | inhibición de la L-CPT1 IC ₅₀ [$\mu\text{moles/l}$] |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 7 | 0,1251 |
| 14 | 0,2105 |
| 17 | 0,0472 |

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resultará familiar a cualquier experto en la materia, que consiste en incorporar los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales soporte sólidos o

líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales soporte idóneos no son solamente los
5 materiales soporte inorgánicos, sino también los materiales soporte orgánicos. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales. Los
10 materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las
15 cápsulas de gelatina blanda). Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales soporte idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y
20 aceites vegetales. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales soporte idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de
25 celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes usuales, los agentes que mejoran la consistencia, el aroma, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias 5 tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiente de la enfermedad a controlar, la edad y el estado de salud individual del 10 paciente y el modo de administración y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 a 2000 mg, en especial de 1 a 500 mg. En función de la dosificación es conveniente 15 administrar la dosis diaria dividida en varias unidades de dosificación, p.ej. en 1-3 subdosis.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 1 a 500 mg, con preferencia de 1 a 200 mg, de un compuesto de la fórmula I.

20 Los siguientes ejemplos ilustrativos sirven para describir la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la misma.

Ejemplos

25 Ejemplo 1

ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético

Paso 1. En atmósfera de argón se trata una solución del ácido indol-6-carboxílico (2,00 g, 12,40 mmoles) en dimetilformamida (20,00 ml) con N-metil-morfolina (6,82 ml, 62,04 mmoles), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (7,08 g, 18,62 mmoles) y (4-amino-fenil)-acetato de tert-butilo (2,57 g, 12,40 mmoles). Se calienta la mezcla a 60°C y se agita durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se añade agua (15,00 ml). Se extrae la suspensión resultante con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el {4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino]-fenil}-acetato de tert-butilo puro (0,51 g) y una mezcla de {4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino]-fenil}-acetato de tert-butilo y 1H-indol-6-carboxilato de [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo (3,41 g). Este se disuelve en tetrahidrofurano (34,00 ml) y se trata con NaOH 1N. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, después se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se concentran y se tritura el residuo en éter, obteniéndose el {4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino]-fenil}-acetato de tert-butilo (1,36 g), que se reúne con la parte alícuota obtenida por cromatografía flash. Rendimiento total de {4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino]-fenil}-acetato de tert-butilo = 1,87 g (43%), EM (ISP): m/e = 351,3 (M+H).

Paso 2. Se trata una solución de {4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino]-fenil}-acetato de tert-butilo (0,20 g, 0,57 mmoles) en tolueno (2,90 ml) con hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,02 g, 0,05 mmoles) y una solución de NaOH al 50 %
5 en agua (0,57 ml, 7,12 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min se añade el cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (0,21 g, 0,85 mmoles). Se agita la mezcla durante 2 horas, después se vierte sobre hielo. Se extrae la suspensión resultante con acetato de etilo, se
10 reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de tert-
15 butilo en forma de aceite ligeramente amarillo, 0,26 g (81%), EM (ISP): m/e = 555,2 (M+H).

Paso 3. Se disuelve el (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de tert-butilo (0,25 g, 0,46 mmoles) en HCl 4M en dioxano (4,00
20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporan los componentes volátiles, se recoge el residuo en acetato de etilo/heptano 1:1 y se trata con ultrasonidos. Se filtra el sólido lavando con acetato de etilo/heptano 1:1 y se seca con vacío. Se obtiene el ácido (4-{[1-(5-cloro-2-
25 metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético en forma de sólido blanco mate, 0,14 g (63%), EM (ISP): m/e = 497,1 (M-H).

Ejemplo 2

ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 3. Se efectúa el paso 2
5 empleando el cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo y se obtiene el (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de tert-butilo, que se convierte en el ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético en el paso 3.
10 Sólido blanco mate, rendimiento = 0,13 g (73%), EM (ISP): m/e = 477,1 (M-H).

Ejemplo 3

ácido (4-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 3. Se efectúa el paso 2 empleando el cloruro de 3,5-dimetilbencenosulfonilo, y se obtiene el (4-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de tert-butilo, que se con-
20 vierte en el ácido (4-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético en el paso 3. Sólido blanco mate, rendimiento = 0,11 g (49%), EM (ISP): m/e = 461,4 (M-H).

Ejemplo 4

25 ácido (4-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 3. Se efectúa el paso 2 em-

pleando el cloruro de 3-clorobencenosulfonilo y se obtiene el (4-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de tert-butilo, que se convierte en el ácido (4-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético en el paso 3. Sólido blanco, rendimiento = 0,20 g (99%), EM (ISP): m/e = 467,3 (M-H).

Ejemplo 5

ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético

10 Paso 1. Se trata a temperatura ambiente una solución de {4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino]-fenil}-acetato de tert-butilo (ver ejemplo 1, paso 1) (0,50 g, 1,43 mmoles) en ácido acético (5,00 ml) con cianoborhidruro sódico (0,28 g, 4,50 mmoles) y se agita durante 1 hora. Se añade otra parte alícuota de cianoborhidruro sódico (0,09 g, 1,49 mmoles) y se agita la mezcla durante 1 hora. Se añade otra parte alícuota de cianoborhidruro sódico (0,19 g, 3,01 mmoles) y se agita la mezcla durante 15 min más. Se trata la mezcla con agua y una solución 2N de NaOH y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. El residuo es el {4-[(2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil)-amino]-fenil}-acetato de tert-butilo en bruto, que se emplea en este estado para la reacción siguiente.

25 Paso 2. Se disuelve el {4-[(2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil)-amino]-fenil}-acetato de tert-butilo en bruto (0,17 g, 0,48 mmoles) en piridina (0,40 ml) y se trata con cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo (0,12 g, 0,52 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora,

después se interrumpe la reacción con ácido cítrico 1N. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de 5 heptano/acetato de etilo), obteniéndose el 4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate, 0,13 g (51%), EM (ISP): m/e = 537,5 (M+H).

Paso 3. Se disuelve el 4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de tert-butilo (0,13 g, 0,24 mmoles) en HCl 4M en dioxano (2,00 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporan los componentes volátiles, se recoge el residuo en acetato de etilo y se trata con ultrasonidos. Se 15 filtra el sólido, lavando con acetato de etilo y secando con vacío. Se obtiene el ácido 4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético en forma de sólido blanco mate, 0,06 g (52%), EM (ISP): m/e = 479,1 (M-H).

20 Ejemplo 6

ácido (4-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en el ejemplo 5, pasos de 1 a 3. Se efectúa el paso 2 empleando cloruro de 3,5-dimetilbencenosulfonilo, obteniéndose 25 el (4-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de tert-butilo, que se convierte en el ácido (4-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-

dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético en el paso 3. Sólido blanco mate, rendimiento = 0,10 g (94%), EM (ISP): m/e = 463,1 (M-H).

Ejemplo 7

5 ácido (4-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en el ejemplo 5, pasos de 1 a 3. Se efectúa el paso 2 empleando el cloruro de 3-clorobencenosulfonilo, obteniéndose
10 el (4-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de tert-butilo, que se convierte en el ácido (4-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético en el paso 3. Sólido blanco, rendimiento = 0,12 g (92%), EM (ISP): m/e =
15 469,1 (M-H).

Ejemplo 8

ácido (2-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético

Paso 1. Se trata una solución de 2,3-dihidro-1H-indol-
20 6-carboxilato de metilo (0,23 g, 1,30 mmoles) en piridina (0,60 ml) con cloruro de 3,5-dimetilbencenosulfonilo (0,30 g, 1,47 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluye la mezcla con 1N HCl y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con sal-
25 muera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se recoge el residuo en heptano/acetato de etilo 1:1 y se filtra. El líquido filtrado es el 1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-

2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo puro, 0,41 g (92%), EM (ISP): m/e = 346,3 (M+H).

Paso 2. Se suspende el 1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo (0,40 g, 1,17
5 mmoles) en etanol (2,00 ml) y se trata con KOH 3N en agua (1,17 ml, 3,51 mmoles). Se calienta la mezcla a 50°C y se agita durante 1 hora, después se calienta a 70°C y se agita durante 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporan los componentes volátiles. Se disuelve el residuo en
10 agua (1,00 ml) y se ajusta el pH a 1 con HCl 2N. Se filtra el precipitado, se lava con agua, después se seca con alto vacío. Se obtiene el ácido 1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en forma de sólido blanco mate; 0,38 g (98%), EM (ISP): m/e = 330,3 (M-H).

15 Paso 3. En atmósfera de argón se trata una solución del ácido 1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (0,20 g, 0,60 mmoles) en dimetilformamida (1,00 ml) con N-metil-morfolina (0,31 g, 0,33 ml, 3,01 mmoles), HATU (0,34 g, 0,90 mmoles) y (2-amino-tiazol-4-il)-acetato de
20 etilo (0,17 g, 0,91 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, después se trata con 4-dimetilamino-piridina (0,07 g, 0,60 mmoles). Se calienta la mezcla a 60°C y se agita durante 50 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se reparte la mezcla entre agua y acetato de etilo.
25 Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el (2-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-

1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acetato de etilo en forma de sólido blanco mate, 0,10 g (35%), EM (ISP): m/e = 500,4 (M+H).

Paso 4. Se suspende el (2-{[1-(3,5-dimetil-bencenosul-
5 fonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-
acetato de etilo (0,10 g, 0,20 mmoles) en etanol (1,00 ml) y
se trata a temperatura ambiente con KOH 3N en agua (0,20 ml,
0,60 mmoles). Se calienta la mezcla a 50°C y se agita durante
18 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se con-
10 centra. Se disuelve el residuo en agua (1,00 ml) y se ajusta
a pH 1 con HCl 1N. Se filtra la suspensión resultante, se
lava con agua y se seca el líquido filtrado con vacío,
obteniéndose el ácido (2-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-
2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético
15 en forma de sólido blanco, 0,09 g (99%), EM (ISP): m/e =
470,2 (M-H).

Se obtiene el 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo del modo siguiente:

Se enfría a 0°C una solución de indol-6-carboxilato de
20 metilo (534 mg, 3,05 mmoles) en ácido acético (7,5 ml). Se le
añade el cianoborhidruro sódico (580 mg, 9,2 mmoles, 3
equiv.) y se agita la mezcla a 15 °C durante 40 min. Se añade
otra parte alícuota de cianoborhidruro sódico (193 mg, 3,05
mmoles, 1 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a tempe-
25 ratura ambiente durante 30 min. Se evapora el disolvente, se
disuelve el residuo en diclorometano y se lava con NaOH 1N.
Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra, obteniéndose
el 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo en forma

de sólido ligeramente amarillo, 494 mg (77%). Este se emplea tal cual para la reacción siguiente.

Ejemplo 9

ácido (2-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-
5 indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en el ejemplo 8, pasos de 1 a 4. Se efectúa el paso 1 empleando cloruro de 3-clorobencenosulfonilo, obteniéndose el 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza formando el ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en el
10 paso 2 y se hace reaccionar con (2-amino-tiazol-4-il)-acetato de etilo en el paso 3 para obtener el (2-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-
15 il)-acetato de etilo. Este se hidroliza para formar el ácido (2-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético en el paso 4: sólido blanco, 0,08 g (96%), EM (ISP): m/e = 476,0 (M-H).

Ejemplo 10

20 ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en el ejemplo 8, pasos de 1 a 4. Se efectúa el paso 1 empleando el cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo, obteniéndose el 1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el
25 ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en el paso 2 y se hace reaccionar con el

(4-amino-fenil)-acetato de etilo para obtener el (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de etilo, que se hidroliza en el ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético en el paso 4, EM (ISP): m/e = 499,1 (M-H).

Ejemplo 11

ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético

10 Se convierte el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando el (2-amino-tiazol-4-il)-acetato de etilo, obteniéndose el (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza a ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético en el paso 4, EM (ISP): m/e = 506,1 (M-H).

20 Ejemplo 12

ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-5-metil-tiazol-4-il)-acético

25 Se convierte el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando el (2-amino-5-metil-tiazol-4-il)-acetato de metilo, obteniéndose el (2-{[1-(5-

cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-5-metil-tiazol-4-il)-acetato de metilo, que se hidroliza a ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-5-metil-tiazol-4-il)-acético en el paso 4, EM (ISP): m/e = 520,1 (M-H).

Ejemplo 13

ácido (3-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-pirazol-1-il)-acético

Se convierte el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando el (3-amino-pirazol-1-il)-acetato de etilo, obteniéndose el (3-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-pirazol-1-il)-acetato de etilo, que se hidroliza a ácido 3-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-pirazol-1-il)-acético en el paso 4, EM (ISP): m/e = 489,1 (M-H).

Ejemplo 14

ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético

Se convierte el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando el (4-amino-fenil)-acetato de etilo, obteniéndose el (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de etilo, que se hidroliza a

ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético en el paso 4, EM (ISP): m/e = 515,3 (M+H).

Ejemplo 15

5 ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético

Se convierte el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 10 8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando el (2-amino-tiazol-4-il)-acetato de etilo, obteniéndose el (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se 15 hidroliza a ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético en el paso 4, EM (ISP): m/e = 522,3 (M+H).

Ejemplo 16

20 ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético

Se convierte el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carboxílico en el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el 25 ejemplo 8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando el (2-amino-tiazol-4-il)-acetato de etilo y el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carboxílico, obteniéndose el (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-

bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza a ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético en el paso 4, EM (ISP): m/e = 536,1 (M+H).

Se obtiene el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carboxílico con arreglo al procedimiento siguiente:

Paso 1. Se añade un complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1 M en tetrahidrofurano, 21 ml, 21 mmoles) a una solución de la 8-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (obtenida a partir de la 7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona de modo similar al procedimiento general descrito en J. Chem. Soc. (C) 183, 1969; 1,00 g, 4,17 mmoles) en tetrahidrofurano y se mantiene la solución en ebullición a reflujo durante 2 h. Después de enfriar se añade metanol (21 ml) y se elimina el material volátil por destilación. Se recoge el residuo en una solución de ácido sulfúrico al 5 % en etanol (12 ml) y se calienta a reflujo durante 2 h, después se basifica a pH 10 por adición de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, heptano-acetato de etilo 2:1) se obtiene la 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (865 mg, 92%). Sólido blanco, EM (ISP) m/e = 226,1 (M+H).

Paso 2. Se hace reaccionar la 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina con cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo de modo similar al descrito en el ejemplo 34,

paso 2, obteniéndose la 8-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina. Sólido blanco mate, EM (ISP): m/e 430,2 (M+H).

Paso 3. En atmósfera de monóxido de carbono (100 bar) se calienta a 110°C durante 18 h una solución de la 8-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (1,20 g, 2,78 mmoles), trietilamina (703 mg, 6,96 mmoles) y un complejo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (120 mg, 0,278 mmoles) en tolueno (6 ml) y metanol (6 ml), después se concentra la mezcla reaccionante. Por cromatografía del residuo (SiO₂, heptano-acetato de etilo 2:1) se obtiene el 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carboxilato de metilo (709 mg, 62%). Sólido blanco, EM (ISP): m/e 410,1 (M+H).

Paso 4. Se hidroliza el 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carboxilato de metilo de modo similar al descrito en el ejemplo 34, paso 3, obteniéndose el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carboxílico. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP): m/e 394,1 (M-H).

Ejemplo 17

ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acético

Paso 1. Se trata una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxilato de metilo (23,00 g, 0,12 moles) en diclorometano (0,70 l) y piridina (0,10 l) con cloruro de 2-

metoxi-5-metil-bencenosulfonilo (31,78 g, 0,14 moles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se lava la mezcla reaccionante con HCl 0,5 N (0,40 l), agua (2 veces, 0,40 l) y salmuera (0,25 l), se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Se somete el residuo a ultrasonidos en éter/diclorometano 95:5, se filtra el precipitado y se seca con vacío. Se obtiene el 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco mate, 42,05 g (93%), EM (ISP): m/e = 376,4 (M+H).

Paso 2. Se trata una suspensión de 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxilato de metilo (35,09 g, 0,09 moles) en metanol (0,27 l) y tetrahidrofurano (95,00 ml) con una solución 3N de KOH en agua (93,00 ml, 0,28 moles) y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, después a 45°C durante 2 horas. Se evaporan los disolventes orgánicos, se diluye la suspensión acuosa residual con agua (0,45 l) y se enfría a 0°C. Se ajusta la mezcla a pH 1 con HCl 3N (85,00 ml), se filtra el sólido precipitado y se seca con vacío. Se obtiene el ácido 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico en forma de sólido blanco mate, 34,08 g (100%), EM (ISP): m/e = 360,1 (M-H).

Se convierte el ácido 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico en el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando el (4-amino-fenil)-acetato de etilo para obtener el (4-{[1-(2-metoxi-5-

metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de etilo, que se hidroliza a ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acético en el paso 4, EM 5 (ISP): m/e = 493,4 (M-H).

Se obtiene el 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxilato de metilo del modo siguiente:

A una solución de bis(dicloruro de pentametil-ciclopentadieno-iridio) (32 mg, 0,02 equiv.) en una mezcla desga- 10 sificada de isopropanol (9,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añade el quinolina-7-carboxilato de metilo (374 mg, 2,00 mmoles) y ácido perclórico (al 70% en agua, 0,02 ml, 0,1 equiv.). Se agita la mezcla a 85°C durante 17 horas, después se evaporan los disolventes. Se purifica el residuo por cromatografía 15 flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco, 305 mg (80%). EM (ISP): m/e = 192,4 (M+H⁺); δ_{H} (300 MHz; CDCl₃) = 7,23 (1H, d), 7,13 (1H, s), 6,98 (1H, d), 3,86 (3H, s), 2,52 (2H, m), 3,32 (2H, t), 2,79 (2H, 20 t), 1,94 (2H, m).

Ejemplo 18

ácido (5-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-[1,2,4]tiazol-3-il)-acético

25 Se convierte el ácido 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico en el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando (5-amino-

[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acetato de alilo y el ácido 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico, obteniéndose el (5-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acetato de alilo, que se hidroliza a ácido (5-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acético en el paso 4, EM (ISP): m/e = 501,1 (M-H).

Ejemplo 19

10 ácido hidroxil-(4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acético

Se convierte el ácido 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico en el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando el (4-amino-fenil)-hidroxil-acetato de metilo y el ácido 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico, obteniéndose el hidroxil-(4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de metilo, que se hidroliza a ácido hidroxil-(4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acético en el paso 4, EM (ISP): m/e = 509,5 (M-H).

25 Ejemplo 20

ácido 2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-5,6-dihidro-4H-ciclopentataiazol-4-carboxílico

Se convierte el ácido 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfo-
 nil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico en el com-
 puesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo
 8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando el 2-amino-
 5 5,6-dihidro-4H-ciclopentataiazol-4-carboxilato de etilo y el
 ácido 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahi-
 dro-quinolina-7-carboxílico, obteniéndose el 2-{[1-(2-metoxi-
 5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-car-
 bonil]-amino}-5,6-dihidro-4H-ciclopentataiazol-4-carboxilato
 10 de etilo, que se hidroliza a ácido 2-{[1-(2-metoxi-5-metil-
 bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-
 amino}-5,6-dihidro-4H-ciclopentataiazol-4-carboxílico en el
 paso 4, EM (ISP): m/e = 526,2 (M-H).

Ejemplo 21

15 ácido (2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-
 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-
 acético

Se convierte el ácido 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosul-
 fonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico en el com-
 20 puesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo
 8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando el (2-amino-
 tiazol-4-il)-acetato de etilo y el ácido 1-(2-metoxi-5-metil-
 bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico,
 obteniéndose el (2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-
 25 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-
 acetato de etilo, que se hidroliza a ácido (2-{[1-(2-metoxi-
 5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-car-

bonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético en el paso 4, EM (ISP):
m/e = 502,0 (M+H).

Ejemplo 22

ácido 2-(4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-
5 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-pro-
piónico

Se convierte el ácido 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosul-
fonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico en el com-
puesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo
10 8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando 2-(4-amino-
fenil)-propionato de metilo y el ácido 1-(2-metoxi-5-metil-
bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico,
obteniéndose el 2-(4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-
1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-
15 propionato de metilo, que se hidroliza a ácido 2-(4-{[1-(2-
metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-
7-carbonil]-amino}-fenil)-propiónico en el paso 4, EM (ISP):
m/e = 526,2 (M-H).

Ejemplo 23

20 ácido 2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-
tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-
benzotiazol-4-carboxílico

Se convierte el ácido 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosul-
fonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico en el com-
25 puesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo
8, pasos 3 y 4. Se efectúa el paso 3 empleando el 2-amino-
4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo y el
ácido 1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahi-

dro-quinolina-7-carboxílico, obteniéndose el 2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo, que se hidroliza a ácido 2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico en el paso 4, EM (ISP): m/e = 540,3 (M-H).

Ejemplo 24

ácido {4-[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilcarbamoil]-fenil}-acético

Paso 1. Se enfría a -10°C el ácido sulfúrico concentrado (30,00 ml) con un baño de hielo/sal. Se le añaden simultáneamente, en 1 hora, la 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (10,60 g, 75,60 mmoles) y una solución de ácido nítrico (del 99,5%, 4,80 g, 75,60 mmoles) en ácido sulfúrico (15,00 ml), de modo que la temperatura de la mezcla reaccionante no rebase los 10°C. Se agita la mezcla a -5°C durante 2,5 horas, después se vierte sobre hielo y se trata con carbonato sódico (0,10 kg) hasta alcanzar un pH de 8-9. Se filtra el sólido, se lava con agua y se disuelve en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se obtiene la 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina en forma de aceite viscoso marrón, 13,70 g (85%), pureza = 84%.

Paso 2. Se trata una solución de cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (2,75 g, 11,20 mmoles) en diclorometano (0,15 l) con piridina (14,59 ml, 181,26 mmoles) y una solución de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (1,90 g,

10,66 mmoles) en diclorometano (6,00 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 120 horas, después se evaporan los componentes volátiles. Se disuelve de nuevo el residuo en diclorometano y se lava con agua. Se seca la fase orgánica
5 con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol), obteniéndose la 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina en forma de sólido anaranjado, 3,46 g (85%), EM (ISP): m/e = 383,1 (M+H).

10 Paso 3. Se mezcla una solución del cloruro amónico al 27 % agua (35,00 ml) con 1,2-dimetoxietano (21,00 ml) y se enfría la mezcla a 15°C. Con agitación vigorosa se añade la 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahi-
15 dro-quinolina (1,00 g, 26,10 mmoles) y después se añade cinc en polvo (2,22 g, 33,96 mmoles). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Después de filtrar los sólidos, se evapora el disolvente orgánico y la suspensión residual se extrae varias veces con acetato de
20 etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol), obteniéndose la 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamina en forma de sólido marrón, 0,32 g (35%), EM (ISP): m/e = 353,2 (M+H).

25 Paso 4. Se suspende el ácido 4-metoxicarbonilmetilbenzoico (52,00 mg, 0,27 mmoles) en diclorometano (2,00 ml) y se trata con cloruro de tionilo (95,57 mg, 0,80 mmoles). Se agita la mezcla a 50°C durante 18 horas y se evaporan los

componentes volátiles. Se disuelve de nuevo el residuo en tetrahidrofurano (2,00 ml) y se trata con 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamina (94,48 mg, 0,27 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (66,76 mg, 0,54 mmoles). Se calienta la mezcla a 75°C y se agita durante 2,5 horas. Se trata la mezcla con HCl 1 N y se extrae la suspensión varias veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol), obteniéndose el {4-[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilcarbamoil]-fenil}-acetato de metilo en forma de sólido blanco mate, 134,20 mg (95%), EM (ISP): m/e = 529,3 (M+H).

Paso 5. Se disuelve el {4-[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilcarbamoil]-fenil}-acetato de metilo (121,00 mg, 0,23 mmoles) en metanol/tetrahidrofurano 1:1 (1,40 ml) y se trata a temperatura ambiente con una solución 1N de LiOH en agua (0,70 ml, 0,70 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, se evaporan los disolventes orgánicos y se acidifica la fase acuosa residual con HCl 1N (0,70 ml). Se filtra el sólido precipitado, se lava con éter y se purifica por cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol) obteniéndose el ácido {4-[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilcarbamoil]-fenil}-acético en forma de sólido blanco mate, 69,00 mg (59%), EM (ISP): m/e = 513,5 (M-H).

Ejemplo A

Se pueden fabricar de modo convencional tabletas recubiertas con una película, que contengan los ingredientes siguientes:

| <u>Ingredientes</u> | <u>por tableta</u> | |
|-----------------------------------|--------------------|----------|
| <u>núcleo:</u> | | |
| compuesto de la fórmula (I) | 10,0 mg | 200,0 mg |
| celulosa microcristalina | 23,5 mg | 43,5 mg |
| lactosa hidratada | 60,0 mg | 70,0 mg |
| Povidona K30 | 12,5 mg | 15,0 mg |
| almidón-glicolato sódico | 12,5 mg | 17,0 mg |
| estearato magnésico | 1,5 mg | 4,5 mg |
| (peso del núcleo) | 120,0 mg | 350,0 mg |
| <u>película de recubrimiento:</u> | | |
| hidroxipropil-metil-celulosa | 3,5 mg | 7,0 mg |
| polietilenglicol 6000 | 0,8 mg | 1,6 mg |
| talco | 1,3 mg | 2,6 mg |
| óxido de hierro (amarillo) | 0,8 mg | 1,6 mg |
| dióxido de titanio | 0,8 mg | 1,6 mg |

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celu-
 5 losa microcristalina y se granula la mezcla con una solución
 de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con
 almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime
 para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se
 barnizan los núcleos con una solución / suspensión acuosa de
 10 la película recién mencionada.

Ejemplo B

De un modo convencional pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes:

| <u>Ingredientes</u> | <u>por cápsula</u> |
|-----------------------------|--------------------|
| compuesto de la fórmula (I) | 25,0 mg |
| lactosa | 150,0 mg |
| almidón de maíz | 20,0 mg |
| talco | 5,0 mg |

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición
5 siguiente:

| | |
|-----------------------------------------|--------------|
| compuesto de la fórmula (I) | 3,0 mg |
| polietilenglicol 400 | 150,0 mg |
| ácido acético, cantidad suficiente para | pH 5,0 |
| agua para soluciones inyectables | hasta 1,0 ml |

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra
10 la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo D

De modo convencional se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

contenido de la cápsula

| | |
|---------------------------------------|---------|
| compuesto de la fórmula (I) | 5,0 mg |
| cera amarilla | 8,0 mg |
| aceite de soja hidrogenado | 8,0 mg |
| aceites vegetales parcialm.hidrogena. | 34,0 mg |

| | |
|-----------------------------------|-----------------------|
| aceite de soja | 110,0 mg |
| peso del contenido de la cápsula: | 165,0 mg |
| <u>cápsula de gelatina</u> | |
| gelatina | 75,0 mg |
| glicerina del 85 % | 32,0 mg |
| Karion 83 | 8,0 mg (materia seca) |
| dióxido de titanio | 0,4 mg |
| óxido de hierro amarillo | 1,1 mg |

Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda y su contenido con arreglo a los
5 procedimientos usuales.

Ejemplo E

Se pueden fabricar de manera convencional bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

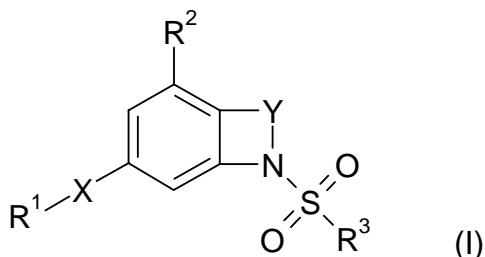
| | |
|------------------------------------------|-----------|
| compuesto de la fórmula (I) | 50,0 mg |
| lactosa, polvo fino | 1015,0 mg |
| celulosa microcristalina (AVICEL PH 102) | 1400,0 mg |
| carboximetil-celulosa sódica | 14,0 mg |
| polivinilpirrolidona K 30 | 10,0 mg |
| estearato magnésico | 10,0 mg |
| aditivos saborizantes | 1,0 mg |

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la
10 celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se

mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos
saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



en la que

5 X es -NHC(O)- o -C(O)NH-;

Y es -C(R⁴R⁵)-, -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)-, -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)C(R⁸R⁹)-,
-C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)C(R⁸R⁹)C(R¹⁰R¹¹)- o -CR⁴=CR⁶-;

R¹ es arilo o heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo está
sustituido por -C(R¹²R¹³)[C(R¹⁴R¹⁵)]_nC(O)OR¹⁶ y dicho arilo
10 o heteroarilo está además opcionalmente sustituido por 1
ó 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el
grupo formado por alquilo inferior, hidroxilo, halógeno,
alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior y fluor-alcoxi
inferior;

15 R² es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno,
alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior o fluor-alcoxi
inferior;

R³ es arilo, que está opcionalmente sustituido por 1-3
sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo
20 formado por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior,
fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi
inferior, (alquilo inferior)-C(O), (alquilo inferior)-
C(O)-NH, (alquilo inferior)-C(O)-N(alquilo inferior),
(alquilo inferior)-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo infe-

- rior)-S(O)₂, N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O) y alcoxi inferior-C(O), en los que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂;
- 5 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo o hidroxilo-alquilo inferior;
- 10 R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior; o
- R¹³ es H y R¹² es -(CH₂)₁₋₃- y forma un puente con el arilo o
- 15 heteroarilo, al que está unido el -C(R¹²R¹³)[C(R¹⁴R¹⁵)]_n-C(O)OR¹⁶;
- R¹⁶ es hidrógeno o alquilo inferior;
- n es el número 0 ó 1;
- y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables;
- 20 en donde
- "alquilo inferior" es un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a siete átomos de carbono y "alcoxi inferior" es el grupo R'-O-, en donde R' es un alquilo inferior.
- 25 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es -NH-C(O)-.
3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en los que Y es -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)-, -C(R⁴R⁵)-

$C(R^6R^7)C(R^8R^9)-$, $-C(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)C(R^{10}R^{11})-$ o $-CR^4=CR^6-$ y R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que Y es $-C(R^4R^5)C(R^6R^7)-$ o $-C(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)-$ y R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que R^1 es arilo o un heteroarilo elegido entre el grupo formado por tiazolilo, pirazolilo y tiadiazolilo, dicho arilo o heteroarilo está sustituido por $-C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_nC(O)OR^{16}$ y dicho arilo o heteroarilo está además opcionalmente sustituido por alquilo inferior, en el que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R^1 es fenilo o a heteroarilo elegido entre el grupo formado por tiazolilo y pirazolilo, dicho arilo o heteroarilo está sustituido por $-C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_n-C(O)OR^{16}$, en el que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R^1 es 4-carboximetil-fenilo, 4-carboximetil-tiazol-2-ilo o 1-carboximetil-pirazol-3-ilo.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R^2 es hidrógeno o alquilo inferior.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R^2 es hidrógeno o metilo.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que R^3 es arilo, que está opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior y 5 alcoxi inferior.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en los que R^3 es 3,5-dimetil-fenilo, 3-clorofenilo, 2-metoxi-5-cloro-fenilo o 2-metoxi-5-metil-fenilo.

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en los que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son hidrógeno.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en los que R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o hidroxilo; o R^{13} es 15 H y R^{12} es $-(CH_2)_{2-3}-$ y forma un puente con el arilo o heteroarilo, al que está unido el $-C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_n-C(O)OR^{16}$.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en los que R^{12} es hidrógeno.

20 15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en los que R^{13} es hidrógeno.

16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, en los que R^{14} y R^{15} son hidrógeno.

25 17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en los que R^{16} es hidrógeno.

18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, en los que n es 0.

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18, elegidos entre el grupo formado por:
- ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- 5 ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- ácido (4-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- ácido (4-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-
- 10 amino}-fenil)-acético,
- ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- ácido (4-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- 15 ácido (4-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- ácido (2-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
- ácido (2-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-
- 20 6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
- ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
- 25 ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-5-metil-tiazol-4-il)-acético,
- ácido (3-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-pirazol-1-il)-acético,

- ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
- 5 ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
- ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- 10 ácido (5-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acético,
- ácido hidroxil-(4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
- 15 tico,
- ácido 2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-4-carboxílico,
- ácido (2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
- 20 ácido 2-(4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-propiónico,
- ácido 2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-4,5,6,7-tetrahidro-benzo-
- 25 tiazol-4-carboxílico y
- ácido {4-[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilcarbamoil]-fenil}-acético
- y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, elegidos entre el grupo formado por:

ácido (2-{[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,

5 ácido (2-{[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,

ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,

10 ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,

ácido (3-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-pirazol-1-il)-acético,

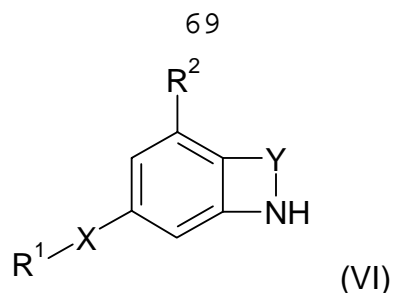
ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,

15 ácido (2-{[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,

ácido (4-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acético,

20 ácido (2-{[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

21. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un
25 compuesto de la fórmula (VI)



con un compuesto de la fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{-R}^3$, en la que R^1 , R^2 , R^3 , X e Y tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

5 22. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

 23. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20 para el uso como sustancias activas terapéu-
10 ticas.

 24. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20 para el uso como sustancias activas terapéuticas destinadas al tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que se modulan con inhibidores de la L-CPT1.

15 25. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que se modulan mediante inhibidores de L-CPT1.

20 26. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no depen-
25 diente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de

resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.