

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 699**

51 Int. Cl.:
C07D 209/08 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08872697 .1**
96 Fecha de presentación: **10.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2231598**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **NUEVOS DERIVADOS DIOLATO DE DIAZENIO, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.**

30 Prioridad:
11.12.2007 FR 0708604

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.01.2012

73 Titular/es:
**LES LABORATOIRES SERVIER
35, RUE DE VERDUN
92284 SURESNES CEDEX, FR**

72 Inventor/es:
**CORDI Alexis;
HABERKORN Laure;
VERBEUREN Tony;
COURCHAY Christine y
SIMONET Serge**

74 Agente: **Aznárez Urbietta, Pablo**

ES 2 371 699 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

Nuevos derivados diolato de diazenio, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados diolato de diazenio, a su procedimiento de preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Estos compuestos presentan estructuras originales y se utilizan en el campo de la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares.

10 La hipertensión implica un riesgo elevado de accidente vascular, en particular a nivel cerebral y coronario. Cada vez con más frecuencia se asocia a otras patologías tales como aterosclerosis o enfermedades metabólicas, por ejemplo obesidad, diabetes o insuficiencia renal, lo que aumenta considerablemente el riesgo de espasmos y trombosis.

15 Los diuréticos representan un tipo de medicamentos antihipertensivos muy eficaces. Su efecto principal consiste en reducir la resistencia periférica total mediante un aumento de la excreción de sodio y una disminución del volumen plasmático. Los diuréticos disminuyen el número de accidentes cardiovasculares y son igualmente eficaces en caso de insuficiencia cardíaca. Además tienen la ventaja de su pequeña cantidad de contraindicaciones y alta tolerancia. Se pueden asociar a otros tipos de antihipertensivos y se incluyen sistemáticamente cuando se impone una terapia doble o triple. En las solicitudes JP 07 118231, JP 58 124766 y FR 2 003 311 se describen derivados indol como antihipertensivos o, como antidiabético, en Liu y col. (Bio. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 3005-7).

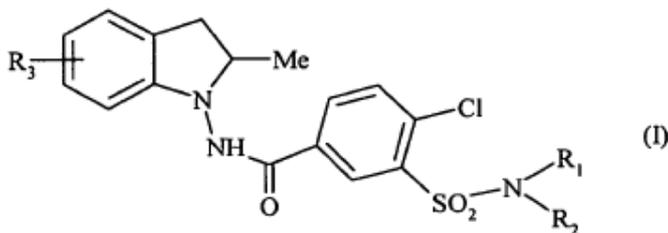
20 Desde el descubrimiento en 1980 de su efecto cardiovascular, se admite que el monóxido de nitrógeno (NO) es una molécula vasodilatadora y vasoprotectora capaz de prevenir vasoespasmos, aterosclerosis y trombosis, con lo que este mediador endógeno ofrece protección contra las enfermedades cardiovasculares. El NO es producido esencialmente por las células endoteliales y, en las patologías cardiovasculares, una disfunción del endotelio provoca una deficiencia de NO endógeno.

25 Desde hace mucho tiempo se utilizan compuestos nitrovasodilatadores, como nitroglicerina, para tratar la angina de pecho y la insuficiencia cardíaca. El efecto beneficioso de estos productos está relacionado con su capacidad para formar NO (de forma espontánea o metabólica). La utilización de estos productos también ha conducido a la observación de que, en individuos hipertensos, estos donadores de NO provocan una disminución predominante de la presión arterial sistólica. Una presión arterial sistólica no controlada es un factor de riesgo importante en los accidentes cerebrales y cardíacos y con frecuencia es resistente a los tratamientos con antihipertensivos. En efecto, a pesar de los efectos antihipertensivos y vasoprotectores demostrados de los diuréticos y de otros tipos de productos antihipertensivos, la presión arterial, en particular la presión arterial sistólica, sigue siendo difícil de controlar, y las tasas de morbilidad y mortalidad siguen siendo elevadas.

35 La adición de una propiedad como donador de NO a estos productos diuréticos mejoraría sus propiedades antihipertensivas, cardioprotectoras y vasculoprotectoras y añadiría una acción antitrombótica directa, ya que el NO tiene efectos como antiagregante plaquetario y antitrombótico (Walford G. y col., 2003, J. Thromb. Haemost., 1, 2112-2118). Además, varios derivados donadores de NO han sido descritos por Konter y col. (Eur. J. Org. Chem. 2007, 616-24), Saavedra y col. (J. Org. Chem. 1999, 64, 5124-31) y en la solicitud de patente WO 98/19996.

Además de su originalidad estructural, los compuestos de la presente invención presentan esta doble actividad farmacológica que les confiere propiedades sumamente sorprendentes e interesantes en el ámbito de la hipertensión y las patologías cardiovasculares.

40 Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (1):



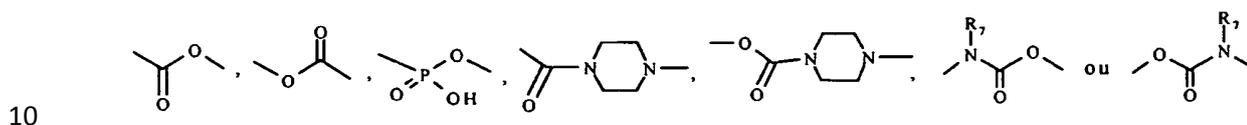
donde:

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -COOR, representando R un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o arilalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado;

45 R₂ representa un grupo G o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido con un grupo G, representando G un grupo -(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-B-(CR₄R₅)_p-(CH₂)_o-R₆, en el que:

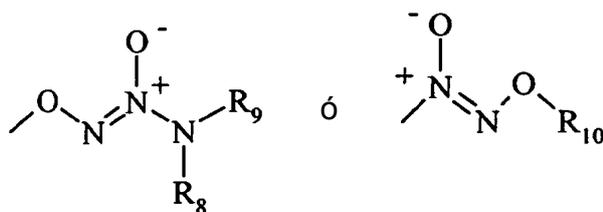
- n es igual a 0, 1, 2 o 3,
- m es igual a 0, 1, 2 o 3,
- p es igual a 0 o 1,
- o es igual a 0, 1 o 2;

- 5
- R₄ y R₅, iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, pudiendo uno de los grupos -CH₂- o -CR₄R₅- de la cadena G estar también sustituido, si así se desea, con un grupo fenileno, -PhC(O)- o -PhC(O)O- (siendo Ph fenilo);
 - A y B, iguales o diferentes, representan en cada caso un enlace, -NH- o un grupo:



donde R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado;

- y R₆ representa un grupo



donde R₈, R₉ y R₁₀, iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con un grupo amino, o R₈ y R₉ forman juntos una cadena alquilen(C₁-C₆) lineal o ramificada;

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo NO₂;

sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

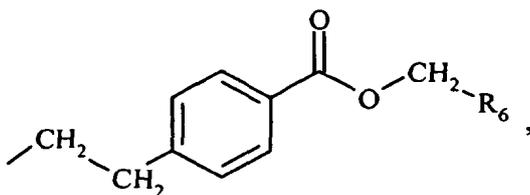
- 20
- Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutámico, fumárico, tártrico, maleico, cítrico, ascórbico, metanosulfónico, canfórico, etc.

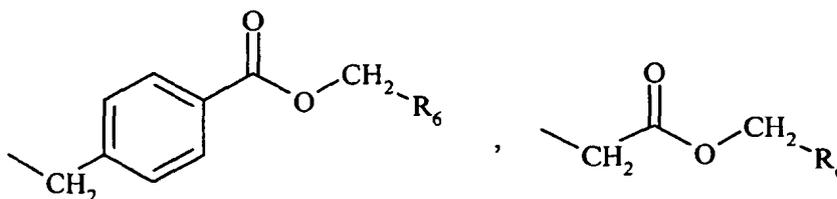
Entre las bases farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, terc-butilamina, etc.

- 25
- Más particularmente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que R₁ representa un átomo de hidrógeno.

Ventajosamente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo NO₂.

R₂ representa ventajosamente un grupo:





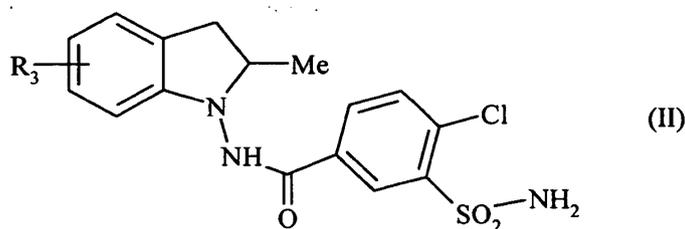
o -CH₂-R₆, teniendo R₆ el significado anteriormente definido.

El grupo R₆ preferente según la invención es un grupo -O-N=N(O)-NR₈R₉. El enlace -N=N- del grupo R₆ tiene preferentemente configuración Z.

5 R₈ y R₉ representan preferentemente un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal, por ejemplo un grupo etilo.

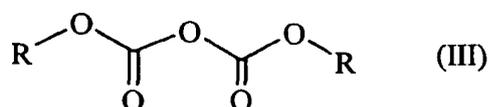
Más en particular, la invención se refiere a los siguientes compuestos de fórmula (I):

- 3-[[[2-cloro-5-[(2-metil-5-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbamoil]fenil]sulfonil]-amino]metil]benzoato de (((1*Z*)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono] amino)oxi)metilo,
 - 10 • 3-[[[2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbamoil]fenil]sulfonil]-amino]metil]benzoato de (((1*Z*)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino)oxi)metilo,
 - ((2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbamoil]fenil]sulfonil) [(((1*Z*)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino)oxi) metil]carbamato de terc-butilo,
 - *N*-(terc-butoxicarbonil)-*N*-((2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbamoil]fenil]sulfonil)glicinato de (((1*Z*)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino)oxi)metilo,
 - 15 • *N*-((2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbamoil]fenil) sulfonil)glicinato de (((1*Z*)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino)oxi)metilo,
 - 4-[[[2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbamoil]fenil]sulfonil]-amino]metil]benzoato de (((1*Z*)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino)oxi)metilo,
 - 20 • 4-[[[2-cloro-5-[[2*R*]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il]carbamoil]fenil]sulfonil]-amino]metil]benzoato de (((1*Z*)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino)oxi)metilo,
 - 4-[[2-[[2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbamoil]fenil]sulfonil]-amino]etil]benzoato de (((1*Z*)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino)oxi)metilo,
 - 4-[[2-[[2-cloro-5-[[2*R*]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il]carbamoil]fenil]sulfonil]-amino]etil]benzoato de (((1*Z*)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino)oxi)metilo.
- 25 La invención también se refiere al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):

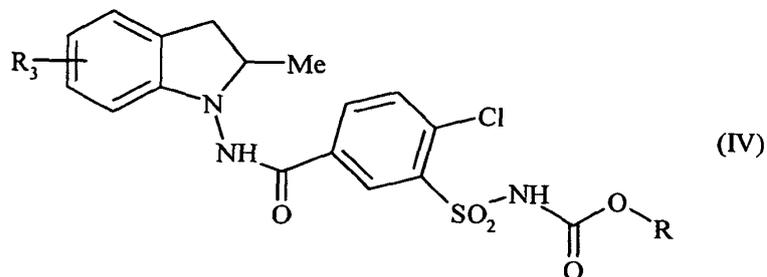


en la que R₃ tiene el significado definido en relación con la fórmula (I);

compuesto en el que se condensa un compuesto de fórmula (III):



en la que R tiene el significado definido en relación con la fórmula (I);
para obtener el compuesto de fórmula (IV):

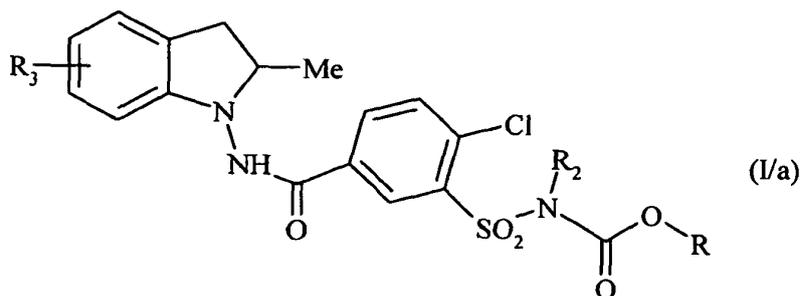


en la que R₃ y R tienen los significados anteriormente definidos;

5 compuesto en el que se condensa, en presencia de una base, el compuesto de fórmula (V):



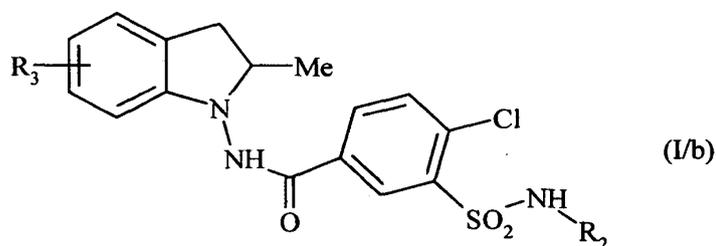
en la que R₂ tiene el significado definido en relación con la fórmula (I) y X representa un átomo de halógeno,
para obtener el compuesto de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



10 en la que R, R₂ y R₃ tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I),

puediendo obtenerse los compuestos de fórmula (I/a) también mediante condensación de un compuesto de fórmula Cl-(CH₂)_o-R₆, en la que o y R₆ tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I), en una función carboxílica o fosforamídica presente en el grupo G;

15 compuestos de fórmula (I/a) que se calientan opcionalmente en un medio ácido para obtener el compuesto de fórmula (I/b), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



en la que R₂ y R₃ tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I);

20 constituyendo los compuestos de fórmulas (I/a) y (I/b) el conjunto de los compuestos de fórmula (I) que, en caso dado, se purifican de acuerdo con técnicas de purificación clásicas, cuyos isómeros se separan eventualmente de acuerdo con técnicas de separación clásicas y que se transforman, si así se desea, en sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (II) tal como se han definido anteriormente se obtienen mediante reacciones clásicas de química orgánica, por ejemplo según el procedimiento descrito en la patente FR 2 003 311.

5 Los compuestos de la presente invención, en virtud de sus propiedades farmacológicas, son útiles en el tratamiento de la hipertensión y de patologías cardiovasculares y sus complicaciones, tales como retinopatía, accidentes cerebrales, demencia, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto de miocardio y nefropatía. Los compuestos según la invención son igualmente útiles en el caso de patologías cardiovasculares asociadas a aterotrombosis, tales como accidentes cerebrales y coronarios, arteritis y vasculopatías, y también en caso de complicaciones vasculares de numerosas enfermedades, tales como diabetes, obesidad, síndrome metabólico, cáncer, fibrosis hepática, etc. Los compuestos también son útiles en el caso de hipertensión de origen
10 pulmonar, ocular o portal.

La presente invención también tiene por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I), uno de sus isómeros ópticos o una de sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, solo o en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

15 Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se mencionarán más en particular aquellas que son convenientes para la administración oral, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), percutánea o transcutánea, intravaginal, rectal, nasal, perlingual, bucal, ocular o respiratoria.

20 Las composiciones farmacéuticas según la invención para la inyección parenteral comprenden, en particular, soluciones estériles acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones y polvos secos para la reconstitución de soluciones o dispersiones inyectables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención para la administración oral sólida comprenden, en particular, comprimidos simples o en grageas, comprimidos sublinguales, sobres, cápsulas, gránulos; y para la administración líquida oral, nasal, bucal u ocular comprenden en particular emulsiones, soluciones, suspensiones, gotas, jarabes y aerosoles.

25 Las composiciones farmacéuticas para la administración rectal o vaginal consisten preferentemente en supositorios y las composiciones farmacéuticas para la administración percutánea o transcutánea incluyen en particular polvos, aerosoles, cremas, pomadas, geles y parches.

Las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

30 Entre los excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, se pueden mencionar, a modo ilustrativo y no limitativo, diluyentes, disolventes, conservantes, humectantes, emulsionantes, dispersantes, aglutinantes, agentes de hinchamiento, agentes desintegrantes, retardantes, lubricantes, absorbentes, agentes de suspensión, colorantes, aromatizantes, etc.

35 La posología útil varía en función de la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la composición farmacéutica utilizada, la naturaleza y la gravedad de la afección y la toma de eventuales tratamientos asociados. La posología oscila de 0,1 mg a 1 g en una o varias tomas al día.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no la limitan en modo alguno. Los productos de partida utilizados son productos conocidos o preparados mediante procedimientos conocidos.

Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos han sido determinadas mediante las técnicas espectrofotométricas usuales (infrarrojo, RMN, espectrometrías de masas...).

40 Las siguientes preparaciones conducen a productos intermedios de síntesis útiles para la preparación de los compuestos de la invención.

Producto intermedio 1: Ácido 5-(benciloxi)-5-oxopentanoico

45 Se solubiliza anhídrido glutárico ($8,76 \cdot 10^{-2}$ mol) en diclorometano (300 ml) y se somete a agitación. Se añade 4-dimetilaminopiridina ($7,88 \cdot 10^{-2}$ mol) y alcohol bencilico ($7,88 \cdot 10^{-2}$ mol) y después se deja el medio de reacción a temperatura ambiente. Después de 4 horas y 30 minutos, el medio se hidroliza con una disolución acuosa al 5% de carbonato de sodio (200 ml). Las dos fases se separan por decantación. A continuación, la fase acuosa se acidifica con una disolución acuosa 1M de ácido clorhídrico y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida.

50 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido blanco, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

Producto intermedio 2: Pentanodioato de bencilo y clorometilo

Se solubiliza el producto intermedio 1 ($2,24 \cdot 10^{-2}$ mol) en diclorometano (75 ml), se añade agua (75 ml) y después se enfría a 0°C bajo agitación intensa. A continuación, se añade bicarbonato de sodio ($8,91 \cdot 10^{-2}$ mol) y sulfato de tetrabutilamonio ($2,24 \cdot 10^{-3}$ mol). Quince minutos después se añade gota a gota una solución de clorosulfato de clorometilo ($2,70 \cdot 10^{-2}$ mol) en diclorometano (20 ml). El medio de reacción se somete a agitación intensa a 0°C durante 1 hora y después se deja que vuelva a temperatura ambiente. Después de 1 hora y 30 minutos, las dos fases se separan por decantación. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite incoloro, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

10 Producto intermedio 3: Pentanodioato de bencilo y yodometilo

Se solubiliza yoduro de sodio ($2,70 \cdot 10^{-2}$ mol) en acetona (100 ml). Se somete a agitación y después se añade una solución del producto intermedio 2 ($2,25 \cdot 10^{-2}$ mol) en acetona (40 ml). El medio de reacción se calienta a 45°C . Después de 48 horas, el medio de reacción se filtra. El residuo sólido se enjuaga con acetona y después el filtrado se evapora en seco bajo presión reducida.

15 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un residuo marrón viscoso, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

Producto intermedio 4: Ácido 4-(benciloxi)-4-oxobutanoico

20 Se solubiliza anhídrido succínico (0,10 mol) en diclorometano (300 ml) y se dejan reaccionar. Se añade 4-dimetilaminopiridina ($8,3 \cdot 10^{-2}$ mol) y alcohol bencilico ($8,3 \cdot 10^{-2}$ mol) y después se deja el medio de reacción a temperatura ambiente. Después de 1 hora y 30 minutos, el medio se hidroliza con una disolución acuosa al 5% de carbonato de sodio (200 ml). Las dos fases se separan por decantación. A continuación, la fase acuosa se acidifica con una disolución acuosa 1M de ácido clorhídrico y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida.

25 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido blanco, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

Producto intermedio 5: Butanodioato de bencilo y clorometilo

30 Se solubiliza el producto intermedio 4 ($4,80 \cdot 10^{-3}$ mol) en diclorometano (15 ml), se añade agua (15 ml) y después se enfría a 0°C bajo agitación intensa. A continuación se añade bicarbonato de sodio ($1,90 \cdot 10^{-2}$ mol) y sulfato de tetrabutilamonio ($4,80 \cdot 10^{-4}$ mol). Quince minutos después se añade gota a gota una solución de clorosulfato de clorometilo ($5,76 \cdot 10^{-3}$ mol) en diclorometano (4 ml). El medio de reacción se somete a agitación intensa a 0°C durante 1 hora y después se deja que vuelva a temperatura ambiente. Después de 5 horas y 30 minutos, las dos fases se separan por decantación. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida. El producto bruto incoloro oleaginoso se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 80/20.

35 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite incoloro.

Producto intermedio 6: Butanodioato de bencilo y yodometilo

40 Se solubiliza yoduro de sodio ($4,67 \cdot 10^{-3}$ mol) en acetona (18 ml). Se somete a agitación y después se añade una solución del producto intermedio 5 ($3,89 \cdot 10^{-3}$ mol) en acetona (7,5 ml). El medio de reacción se calienta a 45°C . Después de 6 horas, el medio de reacción se filtra. El residuo sólido se enjuaga con acetona y después el filtrado se evapora en seco bajo presión reducida.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un residuo marrón viscoso, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

Producto intermedio 7: 2-(bromometil)benzoato de metilo

45 Se solubiliza 2-metilbenzoato de metilo ($3,33 \cdot 10^{-2}$ mol) en cloroformo (30 ml). Se añade N-bromosuccinimida ($3,50 \cdot 10^{-2}$ mol), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) ($3,65 \cdot 10^{-4}$ mol) y se calienta progresivamente hasta 65°C para permitir la iniciación de la reacción homolítica. A continuación, se calienta el medio de reacción a reflujo durante 5 horas. Entonces, el medio se enfría a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado formado. El filtrado se evapora en seco bajo presión reducida.

50 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite anaranjado, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

Producto intermedio 8: 4-cloro-N-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-3-sulfamoil-benzamida

El producto indicado en el título se obtiene después de efectuar una separación de 3-(aminosulfonil)-4-cloro-N-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzamida por cromatografía quiral preparativa.

Producto intermedio 9: 4-(2-bromoetil)benzoato de metilo

- 5 Se suspende ácido 4-(2-bromoetil)benzoico ($1,31 \cdot 10^{-2}$ mol) en metanol (40 ml). El medio se somete a agitación, se añade ácido sulfúrico (1 ml) y se calienta a 60°C. Después de aproximadamente 10 minutos, el medio está completamente nítido. La reacción finaliza después de 2 horas de calentamiento. Se deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y después se vierte sobre agua (100 ml). Se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida.

10 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite incoloro, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

Producto intermedio 10: 4-(1-bromoetil)benzoato de metilo

- 15 Se solubiliza ácido 4-(1-bromoetil)benzoico ($2,18 \cdot 10^{-3}$ mol) en metanol (12 ml). El medio se somete a agitación y después se añade lentamente ácido sulfúrico (0,5 ml). Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre agua (50 ml). Se extrae con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite incoloro, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

- 20 **Ejemplo 1: 3-[[[(2-cloro-5-[(2-metil-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil]amino]metil]benzoato de {{{(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono}amino}oxi}metilo**

Fase A: [(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)amino]carbonil)-fenil)sulfonil]carbamato de terc-butilo

- 25 Se pone en suspensión 3-(aminosulfonil)-4-cloro-N-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzamida ($1,37 \cdot 10^{-2}$ mol) en diclorometano (125 ml) y se somete a agitación intensa. Se añade trietilamina ($1,50 \cdot 10^{-2}$ mol), 4-dimetilaminopiridina ($1,36 \cdot 10^{-3}$ mol) y después una solución de dicarbonato de di-terc-butilo ($1,57 \cdot 10^{-2}$ mol) en diclorometano (50 ml). Se observa un desprendimiento gaseoso y rápidamente el medio de reacción se vuelve completamente claro. Después de 1 hora y 30 minutos, el medio de reacción se concentra en seco en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se recoge en acetato de etilo (50 ml) y después se lava con agua (200 ml). La fase acuosa se acidifica con una disolución 1N de ácido clorhídrico en agua y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida, para obtener el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo limón, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

Fase B: 3-((terc-butoxicarbonil)[(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)amino]carbonil]fenil)sulfonil]amino)metil]benzoato de metilo

- 35 Al compuesto obtenido en la Fase A ($1,29 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en acetonitrilo (6 ml) se añade diisopropiletamina ($1,54 \cdot 10^{-3}$ mol) y se somete a agitación. Se añade 3-bromometilbenzoato de metilo ($1,41 \cdot 10^{-3}$ mol) y el medio de reacción se calienta a 80°C. Después de 3 horas de calentamiento, el medio se evapora en seco en un evaporador rotatorio. El producto bruto obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla n-heptano/acetato de etilo 90/10 y después 75/25.

- 40 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo.

Fase C: Ácido 3-((terc-butoxicarbonil)[(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-1-il)amino]carbonil]fenil)sulfonil]-amino)metil]benzoico

- 45 El compuesto obtenido en la Fase B ($1,14 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en una mezcla acetonitrilo/agua (40 ml/8 ml). Se añade litina ($1,14 \cdot 10^{-2}$ mol) y se calienta a 50°C bajo agitación. Después de 2 horas de calentamiento, el medio de reacción se vierte sobre agua (100 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (50 ml). A continuación, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida.

Después de secado bajo una rampa de vacío se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido marrón, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

Fase D: 3-(((terc-butoxicarbonil)[(2-cloro-5-((2-metil-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)amino)carbonil]fenil)sulfonil]amino)metil)benzoato de (((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)oxi)metilo

El compuesto obtenido en la Fase C ($8,41 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en dimetilformamida (5 ml). Se somete a agitación bajo nitrógeno y después se añade una solución de *N*-[(*Z*)-(clorometoxi)-*NNO*-azoxi]-*N*-etiletanoamina ($9,25 \cdot 10^{-4}$ mol) en dimetilformamida (4 ml). Se añade de una sola vez carbonato de cesio ($8,41 \cdot 10^{-4}$ mol) y el medio de reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente. Dos horas después, el medio se vierte sobre agua (50 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida.

El producto bruto oleaginoso anaranjado obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 65/35 y después 50/50.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo.

10 *Fase E: 3-(((2-cloro-5-((2-metil-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil]amino)metil)benzoato de (((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)oxi)metilo*

El compuesto obtenido en la Fase D ($4,38 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en dioxano (25 ml). Se somete a agitación y después se añade ácido clorhídrico concentrado al 37% (3,5 ml) y se calienta a 70°C. Dos horas después, el medio de reacción se vierte en agua (50 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto bruto oleaginoso anaranjado obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 60/40.

Después de secado bajo una rampa de vacío a 60°C se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido ligeramente amarillo.

20 Punto de fusión: 85-86°C

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S
% teórico:	50,47	4,67	14,21	4,65
% experimental:	51,14	5,04	13,19	4,55

Ejemplo 2: 3-(((2-cloro-5-((2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)-sulfonil]amino)metil)benzoato de (((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)oxi)metilo

25 *Fase A: 3-(((terc-butoxicarbonil)[(2-cloro-5-((2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)amino)carbonil]fenil)sulfonil]amino)metil)benzoato de (((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)oxi)metilo*

El producto obtenido en la Fase C del Ejemplo 1 se somete a reacción con *N*-[(*Z*)-(clorometoxi)-*NNO*-azoxi]-*N*-etiletanoamina de acuerdo con las condiciones de procedimiento descritas en la Fase D del Ejemplo 1. Después de cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 65/35 se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo.

30 *Fase B: 3-(((2-cloro-5-((2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)-sulfonil]amino)metil)benzoato de (((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)oxi)metilo*

35 Procedimiento idéntico al de la Fase E del Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la Fase A. Después de cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 60/40 se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido blanquecino. A continuación se seca bajo una rampa de vacío a 60°C durante 24 horas.

Punto de fusión: 66-67°C

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S
% teórico:	53,99	5,16	13,03	4,97
% experimental:	54,76	5,50	12,20	4,98

Ejemplo 3: ((2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)-sulfonil)[(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino}oxi)metil]-carbamato de *terc*-butilo

El producto obtenido en la Fase A del Ejemplo 1 ($1,00 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en acetonitrilo (5 ml). La solución se somete a agitación. Se añade diisopropil-etilamina ($1,20 \cdot 10^{-3}$ mol) y después una solución de *N*-[(*Z*)-(clorometoxi)-*NNO*-azoxi]-*N*-etiletanoamina ($1,10 \cdot 10^{-3}$ mol) en acetonitrilo (2 ml). El medio de reacción se calienta a 70°C durante 2 horas y 30 minutos. Después se vierte sobre agua (20 ml) y se extrae 3 veces con acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco en un evaporador rotatorio. El producto bruto oleaginoso anaranjado obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 80/20. Se recupera un sólido amarillento. Después de filtración en gel sobre Séphadex LH-20 utilizando como eluyente una mezcla acetona/diclorometano 1/1 se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido anaranjado.

10 Punto de fusión: 80-81°C

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S
% teórico:	51,10	5,77	13,75	5,25
% experimental:	51,36	5,90	13,16	5,34

Ejemplo 4: *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-((2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)-sulfonil)glicinato de ((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono}amino}oxi)metilo

15 *Fase A: N-(terc-butoxicarbonil)-N-[(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)amino]carbonil]fenil)-sulfonil]glicinato de bencilo*

El compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 1 se somete a reacción con bromoacetato de bencilo de acuerdo con las condiciones de procedimiento descritas en la Fase B del Ejemplo 1. El producto bruto oleaginoso amarillento obtenido se somete a cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 80/20.

20 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido ligeramente amarillo.

Fase B: N-(terc-butoxicarbonil)-N-[(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)amino]carbonil]fenil)-sulfonil]glicina

25 El compuesto obtenido en la Fase A ($1,34 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en acetato de etilo (50 ml). Se añade catalizador paladio/carbono (10%, 82 mg) y después se dispone el medio de reacción a temperatura ambiente bajo hidrógeno a presión atmosférica. Veinticuatro horas después, el medio de reacción se filtra en celite y a continuación el filtrado se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo oleaginoso anaranjado obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente diclorometano y después una mezcla diclorometano/metanol 98/2, 95/5 y 90/10.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillento.

Fase C: N-(terc-butoxicarbonil)-N-((2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)-sulfonil)glicinato de ((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono}amino}oxi)metilo

30 El compuesto obtenido en la Fase B ($1,01 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en dimetilformamida (5 ml). Se somete a agitación y se añade una solución de *N*-[(*Z*)-(clorometoxi)-*NNO*-azoxi]-*N*-etiletanoamina ($2,23 \cdot 10^{-3}$ mol) en dimetilformamida (3 ml). A continuación se añade de una sola vez carbonato de cesio ($1,01 \cdot 10^{-3}$ mol). Dos horas después, el medio se vierte sobre agua (30 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 80/20 y después 70/30.

35 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido ligeramente amarillo.

Punto de fusión: 76-77°C

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S
% teórico:	50,26	5,57	12,56	4,79
% experimental:	50,34	5,74	12,36	4,65

Ejemplo 5: *N*-{(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil)glicinato de (((1*Z*)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)-amino)oxi)metilo

5 El compuesto obtenido en la Fase C del Ejemplo 4 ($4,06 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en diclorometano (12 ml). La solución se enfría a 0°C y se somete a agitación. Se añade ácido trifluoroacético ($4,06 \cdot 10^{-3}$ mol). Después de 1 hora, el medio de reacción se deja a temperatura ambiente. Tres días después, el medio se concentra en seco en un evaporador rotatorio. El producto bruto oleaginoso recuperado se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 60/40 y después 50/50.

Después de filtración en gel sobre Séphadex LH-20 utilizando como eluyente una mezcla acetona/diclorometano 1/1 se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo.

10 Punto de fusión: 68-69°C

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S
% teórico:	48,55	5,14	14,77	5,64
% experimental:	48,16	5,24	14,17	5,46

Ejemplo 6: Pentanodioato de [(terc-butoxicarbonil){(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil)amino]metilo y (((1*Z*)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)oxi)metilo

15 *Fase A: Pentanodioato de bencilo y [(terc-butoxicarbonil){(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil)amino]metilo*

20 El compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 1 ($2,15 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en acetonitrilo (10 ml) y la solución se somete a agitación. Se añade diisopropiletilamina ($2,57 \cdot 10^{-3}$ mol) y después una solución del producto intermedio 3 ($2,36 \cdot 10^{-3}$ mol) en acetonitrilo (10 ml). Durante la adición, el medio de reacción se vuelve rojizo y después se decolora rápidamente. Luego se calienta el medio a 60°C. Después de 1 hora y 30 minutos, el medio de reacción se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo sólido amarillo obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 80/20 y después 70/30.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo.

*Fase B: Ácido 5-[(terc-butoxicarbonil){(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil)amino]metoxi}-5-oxopentanoico*

25 El compuesto obtenido en la Fase A ($1,45 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en acetato de etilo (100 ml). Se añade catalizador paladio/carbono (10%, 100 mg) y después se dispone el medio de reacción a temperatura ambiente bajo hidrógeno a presión atmosférica. Treinta y seis horas después, el medio de reacción se filtra por celite y se vuelve a añadir catalizador paladio/carbono nuevo (10%, 100 mg). El medio se vuelve a disponer bajo hidrógeno en las mismas condiciones que las descritas más arriba durante otras 24 horas. La reacción termina, el medio se filtra por celite y a continuación el filtrado se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/metanol 98/2 y después 97/3.

30

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido de color crema.

*Fase C: Pentanodioato de [(terc-butoxicarbonil){(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil)amino]metilo y de (((1*Z*)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)oxi)metilo*

35 El compuesto obtenido en la Fase B ($9,23 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en dimetilformamida (10 ml). Se somete a agitación y se dispone bajo nitrógeno y después se añade una solución de *N*-[(*Z*)-(clorometoxi)-*NNO*-azoxi]-*N*-etiletanoamina ($1,11 \cdot 10^{-3}$ mol) en dimetilformamida (3 ml). A continuación se añade de una sola vez carbonato de cesio ($9,23 \cdot 10^{-4}$ mol). Después de 1 hora y 30 minutos, el medio de reacción se vierte sobre agua (100 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (75 ml). La fase orgánica se lava con agua y después con salmuera. A continuación se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo oleaginoso anaranjado obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 70/30 y después 60/40. Se requiere una segunda cromatografía en fase inversa en columna de Lichroprep RP-18. Las condiciones de elución son las siguientes: eluyente A: 1000 ml H₂O/25 ml CH₃CN; eluyente B: 25 ml H₂O/1000 ml CH₃CN) 10% de B durante 15 minutos, del 10 al 75% de B en 60 minutos, del 75 al 100% de B en 20 minutos.

40

45 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue ligeramente amarillento.

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S
% teórico:	50,89	5,74	11,13	4,25
% experimental:	50,83	5,74	11,16	3,99

Ejemplo 7: Butanodioato de [(terc-butoxicarbonil){2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil}sulfonil]amino]metilo y de ([(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino)oxi)metilo

5 *Fase A: Butanodioato de bencilo y de [(terc-butoxicarbonil){2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil}sulfonil]amino]metilo*

10 El compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 1 ($1,50 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en acetonitrilo (7 ml) y la solución se somete a agitación. Se añade diisopropiletilamina ($1,80 \cdot 10^{-3}$ mol) y después una solución del producto intermedio 6 ($1,65 \cdot 10^{-3}$ mol) en acetonitrilo (7 ml). Durante la adición, el medio de reacción se vuelve rojizo y después se decolora rápidamente. Luego se calienta el medio a 55°C. Aproximadamente 30 minutos después, el medio de reacción se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo sólido amarillo limón obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 80/20, 70/30 y después 60/40.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue amarillo.

Fase B: Ácido 4-[(terc-butoxicarbonil){2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil}sulfonil]amino]metoxi]-4-oxobutanoico

15 El compuesto obtenido en la Fase A ($1,08 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en acetato de etilo (75 ml). Se añade catalizador paladio/carbono (10%, 75 mg) y después se dispone el medio de reacción a temperatura ambiente bajo hidrógeno a presión atmosférica. Treinta y seis horas después, el medio de reacción se filtra por celite y se vuelve a añadir catalizador paladio/carbono nuevo (10%, 75 mg). El medio se vuelve a disponer bajo hidrógeno en las mismas condiciones que las descritas más arriba durante otras 24 horas. La reacción termina, el medio se filtra por celite y a continuación el filtrado se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/metanol 98/2.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido de color crema.

Fase C: Butanodioato de [(terc-butoxicarbonil){2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil}sulfonil]amino]metilo y de ([(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino)oxi)metilo

25 El compuesto obtenido en la Fase B ($8,30 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en dimetilformamida (9 ml). Se somete a agitación y se dispone bajo nitrógeno y después se añade una solución de *N*-[(Z)-(clorometoxi)-*NNO*-azoxi]-*N*-etiletanoamina ($9,96 \cdot 10^{-4}$ mol) en dimetilformamida (3 ml). A continuación se añade de una sola vez carbonato de cesio ($8,30 \cdot 10^{-4}$ mol). Después de 1 hora, el medio de reacción se vierte sobre agua (100 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (75 ml). La fase orgánica se lava con agua y después con salmuera. A continuación se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo oleaginoso anaranjado obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 70/30 y después 60/40. Se requiere una segunda cromatografía en fase inversa en columna de Lichrorep RP-18 (60x400 mm). Las condiciones de elución son las siguientes: (eluyente A: 1000 ml H₂O/25 ml CH₃CN; eluyente B: 25 ml H₂O/1000 ml CH₃CN) A/B: 40/60; caudal: 12 ml/min.

35 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue anaranjado.

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S
% teórico:	50,23	5,58	11,34	4,33
% experimental:	50,51	5,67	10,91	4,48

Ejemplo 8: 4-[(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)-sulfonil]amino]metil]benzoato de ([(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino)oxi)metilo

40 *Fase A: 4-[(terc-butoxicarbonil){2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil}sulfonil]amino]metil]benzoato de metilo*

El compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 1 ($1,72 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en acetonitrilo (8 ml) y la solución se somete a agitación. Se añade diisopropiletilamina ($2,06 \cdot 10^{-3}$ mol) y, después de 10 minutos de agitación, 4-

bromometilbenzoato de metilo ($2,57 \cdot 10^{-3}$ mol). El medio se calienta a 60°C . Después de 2 horas y 30 minutos, el medio de reacción se vierte sobre agua (30 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo oleaginoso anaranjado obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo de 90/10 a 75/25.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue amarillo.

Fase B: Ácido 4- $\{[(\text{terc-butoxicarbonil})\{2\text{-cloro-5-}[(2\text{-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil}]\text{fenil}\}\text{sulfonyl}]\text{amino}\}$ metil}benzoico

El compuesto obtenido en la Fase A ($1,30 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en una mezcla de acetonitrilo (45 ml) y agua (9 ml). Se añade litina ($1,30 \cdot 10^{-2}$ mol) y se calienta a 50°C bajo agitación. Después de 5 horas de calentamiento, el medio de reacción marrón oscuro se vierte sobre agua (100 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (50 ml). A continuación, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida.

Después de secado bajo una rampa de vacío se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue marrón, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

Fase C: 4- $\{[(\text{terc-butoxicarbonil})\{2\text{-cloro-5-}[(2\text{-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil}]\text{fenil}\}\text{sulfonyl}]\text{amino}\}$ metil}benzoato de ($\{[(1Z)\text{-2,2-dietil-1-oxidohidrazono}]\text{amino}\}$ oxi)metilo

El compuesto obtenido en la Fase B ($8,96 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en dimetilformamida (8 ml). Se somete a agitación bajo nitrógeno y después se añade una solución de *N*- $[(Z)\text{-}(\text{clorometoxi})\text{-}NNO\text{-}azoxi]\text{-}N\text{-etiletanoamina}$ ($1,17 \cdot 10^{-3}$ mol) en dimetilformamida (1 ml). Se añade de una sola vez carbonato de cesio ($9,41 \cdot 10^{-4}$ mol) y el medio de reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente. Dos horas después, el medio se vierte sobre agua (50 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida.

El producto bruto oleaginoso anaranjado obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 65/35.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo.

Fase D: 4- $\{[(\text{terc-butoxicarbonil})\{2\text{-cloro-5-}[(2\text{-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil}]\text{fenil}\}\text{sulfonyl}]\text{amino}\}$ metil}benzoato de ($\{[(1Z)\text{-2,2-dietil-1-oxidohidrazono}]\text{-amino}\}$ oxi)metilo

El compuesto obtenido en la Fase C ($4,74 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en 1,4-dioxano (5 ml). La solución se somete a agitación a temperatura ambiente y después se añade una solución de ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano (10 ml). El medio de reacción inicialmente amarillento se vuelve cada vez más oscuro hasta ser prácticamente negro. Después de 2 días de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo negro obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 50/50.

Después de recristalización en *n*-heptano se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: $96\text{-}97^{\circ}\text{C}$

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S
% teórico:	53,99	5,16	13,03	4,97
% experimental:	54,24	5,27	12,65	4,60

Ejemplo 9: 2- $\{[(\text{terc-butoxicarbonil})\{2\text{-cloro-5-}[(2\text{-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil}]\text{fenil}\}\text{sulfonyl}]\text{amino}\}$ metil}benzoato de ($\{[(1Z)\text{-2,2-dietil-1-oxidohidrazono}]\text{amino}\}$ oxi)metilo

Fase A: 2- $\{[(\text{terc-butoxicarbonil})\{2\text{-cloro-5-}[(2\text{-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil}]\text{fenil}\}\text{sulfonyl}]\text{amino}\}$ metil}benzoato de metilo

El compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 1 ($1,72 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en acetonitrilo (8 ml) y la solución se somete a agitación. Se añade diisopropiletilamina ($2,06 \cdot 10^{-3}$ mol) y, después de 10 minutos de agitación, se añade el producto intermedio 7 ($2,62 \cdot 10^{-3}$ mol). El medio se calienta a 60°C . Después de 5 horas, el medio de reacción se vierte sobre agua (30 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo oleaginoso marrón

anaranjado obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo de 90/10 a 65/35.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue amarillo.

5 *Fase B: Ácido 2-[[[(terc-butoxicarbonil){(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil]amino]metil]benzoico*

10 El compuesto obtenido en la Fase A ($1,26 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en una mezcla de acetonitrilo (45 ml) y agua (9 ml). Se añade litina ($1,26 \cdot 10^{-2}$ mol) y se calienta a 50°C bajo agitación. Después de 5 horas y 30 minutos de calentamiento, el medio de reacción marrón oscuro se vierte sobre agua (100 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (50 ml). A continuación, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida.

Después de secado bajo una rampa de vacío se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue marrón, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

Fase C: 2-[[[(terc-butoxicarbonil){(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil]amino]metil]benzoato de ([[[(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino]oxi]metilo

15 El compuesto obtenido en la Fase B ($8,25 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en dimetilformamida (8 ml). Se somete a agitación bajo nitrógeno y después se añade una solución de *N*-[(*Z*)-(clorometoxi)-*NNO*-azoxi]-*N*-etiletanoamina ($1,17 \cdot 10^{-3}$ mol) en dimetilformamida (2 ml). Se añade de una sola vez carbonato de cesio ($8,66 \cdot 10^{-4}$ mol) y el medio de reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente. Tres horas después, el medio se vierte sobre agua (50 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida.

25 El producto bruto oleaginoso marrón obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 70/30. Se requiere una segunda cromatografía en fase inversa en columna de Lichroprep RP-18. Las condiciones de elución son las siguientes: (eluyente A: 1000 ml H₂O/25 ml CH₃CN; eluyente B: 25 ml H₂O/1000 ml CH₃CN) 20% de B durante 15 minutos, del 20 al 83% de B en 60 minutos, del 83 al 100% de B en 15 minutos.

Después de recristalización en una mezcla de *n*-heptano/acetato de etilo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 79-81°C

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S
% teórico:	54,80	5,54	11,28	4,30
% experimental:	54,57	5,65	10,82	3,88

30 **Ejemplo 10: 4-[[[(2-cloro-5-[(2*R*)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbamoil]fenil)sulfonil]amino]metil]benzoato de ([[[(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino]oxi]metilo**

*Fase A: [[(2-cloro-5-[(2*R*)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbamoil]fenil)-sulfonil]carbamato de terc-butilo*

35 Se pone en suspensión el producto intermedio 8 ($6,0 \cdot 10^{-3}$ mol) en diclorometano (55 ml) y se somete a agitación intensa. Se añade trietilamina ($6,60 \cdot 10^{-3}$ mol), 4-dimetilaminopiridina ($6,0 \cdot 10^{-4}$ mol) y después una solución de dicarbonato de di-terc-butilo ($6,90 \cdot 10^{-3}$ mol) en diclorometano (20 ml). Se observa un desprendimiento gaseoso y rápidamente el medio de reacción se vuelve completamente claro. Después de 1 hora y 30 minutos, el medio de reacción se vierte sobre agua (100 ml). Se extrae 3 veces con diclorometano (50 ml). A continuación, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo limón, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

*Fase B: 4-[[[(terc-butoxicarbonil){(2-cloro-5-[(2*R*)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbamoil]fenil)sulfonil]amino]metil]benzoato de metilo*

45 El compuesto obtenido en la Fase A ($7,57 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en acetonitrilo (35 ml) y la solución se somete a agitación. Se añade diisopropiletilamina ($9,09 \cdot 10^{-3}$ mol) y, después de 10 minutos de agitación, 4-bromometilbenzoato de metilo ($1,15 \cdot 10^{-4}$ mol). El medio se calienta a 60°C. Después de una noche, el medio de reacción se vierte sobre agua (100 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo

obtenido se tritura en una mezcla de *n*-heptano/acetato de etilo, lo que provoca la precipitación de un sólido, recuperado por filtración.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido blanco.

5 **Fase C:** *Ácido 4-((terc-butoxicarbonil)[(2-cloro-5-((2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil]amino)metil)benzoico*

10 El compuesto obtenido en la Fase B ($5,03 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en una mezcla de acetonitrilo (175 ml) y agua (35 ml). Se añade litina ($5,03 \cdot 10^{-2}$ mol) y se calienta a 50°C bajo agitación. Después de 3 horas de calentamiento, el medio de reacción marrón oscuro se vierte sobre agua (200 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (150 ml). A continuación, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo oleaginoso obtenido se tritura en una mezcla de *n*-heptano/acetato de etilo, lo que provoca la precipitación de un sólido, recuperado por filtración.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido de color crema.

Fase D: *4-((terc-butoxicarbonil)[(2-cloro-5-((2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil]amino)metil)benzoato de (((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)oxi)metilo*

15 El compuesto obtenido en la Fase C ($2,90 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en dimetilformamida (30 ml). Se somete a agitación bajo nitrógeno y después se añade una solución de *N*-[(Z)-(clorometoxi)-*NNO*-azoxi]-*N*-etiletanoamina ($4,88 \cdot 10^{-3}$ mol) en dimetilformamida (3 ml). Se añade de una sola vez carbonato de cesio ($3,05 \cdot 10^{-3}$ mol) y el medio de reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente. Después de 3 horas y 30 minutos, el medio se vierte sobre agua (200 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida.

El producto bruto oleaginoso anaranjado obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 65/35.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo.

25 **Fase E:** *4-(((2-cloro-5-((2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil]amino)metil)benzoato de (((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)oxi)metilo*

30 El compuesto obtenido en la Fase D ($1,47 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en una solución de ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano (20 ml) y se somete a agitación. El medio de reacción, inicialmente amarillento, se vuelve cada vez más oscuro hasta ser prácticamente negro. Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo negro obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 50/50.

Después de recristalización en *n*-heptano se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: 78-79°C

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S
% teórico:	53,99	5,16	13,03	4,97
% experimental:	53,77	4,94	12,90	5,06

35 **Ejemplo 11:** *((2-cloro-5-((2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)-sulfonil)amidofosfato de hidrógeno y de (((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)oxi)metilo*

Fase A: *((2-cloro-5-((2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)-sulfonil)-amidofosfato de dietilo*

40 En un matraz de tres bocas con dos ampollas de adición se solubiliza 3-(aminosulfonil)-4-cloro-*N*-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzamida ($1,37 \cdot 10^{-2}$ mol) en una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (25 ml). La solución amarilla limón obtenida se somete a agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añade gota a gota una solución de clorofosfato de dietilo ($9,56 \cdot 10^{-2}$ mol) en tetrahidrofurano (50 ml) y simultáneamente una disolución acuosa 3N de hidróxido sódico (45 ml), de modo que el medio de reacción se mantiene perfectamente homogéneo. Una vez finalizada la adición, el medio se deja durante 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte sobre agua (200 ml) y se extrae 3 veces con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica a pH 4 y después se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se recogen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en seco bajo presión reducida.

45 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite anaranjado, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

Fase B: Ácido (2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil)fosforamídico

El compuesto obtenido en la Fase A ($1,22 \cdot 10^{-2}$ mol) se solubiliza en diclorometano (130 ml). La solución se somete a agitación a 0°C bajo nitrógeno. A continuación se añade gota a gota yoduro de trimetilsililo ($5,41 \cdot 10^{-2}$ mol). Una vez terminada la adición se deja que vuelva a la temperatura ambiente bajo agitación. Dieciocho horas después, el medio de reacción se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo marrón se recoge en una mezcla acetona/agua 25 ml/1 ml, se somete a agitación durante 15 minutos y después se evapora de nuevo en seco. El residuo marrón obtenido en forma de un merengue se purifica por cromatografía en fase inversa en columna Lichroprep RP-18. Las condiciones de elución son las siguientes: (eluyente A: 1000 ml H₂O/25 ml CH₃CN; eluyente B: 25 ml H₂O/1000 ml CH₃CN) 100% de A; 95/5 y después 90/10 de A/B.

10 Las fracciones que contienen el producto previsto se liofilizan.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo en copos.

Fase C: (2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil)-amidofosfato de hidrógeno y de ((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)metilo

15 El compuesto obtenido en la Fase B ($3,81 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en N,N'-dimetil-N,N'-propilurea (25 ml). Se añade trietilamina ($8,88 \cdot 10^{-3}$ mol) y después se somete a agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añade N-[(Z)-(clorometoxi)-NNO-azoxi]-N-etiletanoamina ($15,25 \cdot 10^{-3}$ mol), yoduro de sodio ($7,62 \cdot 10^{-3}$ mol) y el medio de reacción se calienta a 50°C. Después de una noche, el medio de reacción se vierte sobre dietil éter (200 ml). Se filtran los insolubles, que se recogen en acetonitrilo. El sólido que queda en suspensión se filtra y se elimina y el filtrado se evapora en seco bajo presión reducida.

20 El residuo obtenido se purifica mediante 3 cromatografías sucesivas en fase inversa en columna Lichroprep RP-18. Las condiciones de elución son las siguientes: (eluyente A: 1000 ml H₂O/25 ml CH₃CN; eluyente B: 25 ml H₂O/1000 ml CH₃CN) 5% de B durante 10 minutos, del 5 al 75% de B en 60 minutos, del 75 al 100% de B en 10 minutos. Las fracciones que contienen el producto previsto se liofilizan.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo en copos.

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S	Cl
% teórico:	42,68	4,78	14,22	5,43	6,00
% experimental:	42,58	5,24	13,20	5,13	5,62

25

Ejemplo 12: (4-(((2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil)amino)metil)fenil)acetato de ((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)metilo**Fase A: Ácido (4-((terc-butoxicarbonil)(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil)amino)metil)fenil)acético**

30 El compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 1 ($3,22 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en acetonitrilo (15 ml) y la solución se somete a agitación. Se añade diisopropiletilamina ($3,86 \cdot 10^{-3}$ mol) y después ácido 4-bromometil-fenilacético ($7,08 \cdot 10^{-3}$ mol). El medio se calienta a 65°C. Tres horas después, el medio de reacción se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo oleaginoso anaranjado obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla n-heptano/acetato de etilo 60/40 y después 50/50.

35 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido blanquecino.

Fase B: (4-((terc-butoxicarbonil)(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil)sulfonil)amino)metil)fenil)acetato de ((1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono)amino)metilo

40 El compuesto obtenido en la Fase A ($2,03 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en dimetilformamida (10 ml). Se somete a agitación bajo nitrógeno y después se añade una solución de N-[(Z)-(clorometoxi)-NNO-azoxi]-N-etiletanoamina ($2,64 \cdot 10^{-3}$ mol) en dimetilformamida (2 ml). Se añade de una sola vez carbonato de cesio ($2,13 \cdot 10^{-3}$ mol) y el medio de reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente. Dos horas después, el medio se vierte sobre agua (60 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida.

45 El producto bruto oleaginoso anaranjado obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla n-heptano/acetato de etilo 65/35.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue amarillo.

Fase C: 4-[[[2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil]-sulfonil]amino]metil]fenil]acetato de {{{(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino}oxi)metilo

5 El compuesto obtenido en la Fase B ($8,86 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en 1,4-dioxano (5 ml). La solución se somete a agitación a temperatura ambiente y después se añaden 10 ml de una solución de ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano. El medio de reacción inicialmente amarillento se vuelve cada vez más oscuro hasta ser prácticamente negro. Después de 36 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo negro obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 60/40.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue ligeramente amarillo.

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S
% teórico:	54,66	5,35	12,75	4,86
% experimental:	54,60	5,43	12,30	4,96

10

Ejemplo 13: 4-{2-[[2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]-fenil]sulfonil]amino]etil}benzoato de {{{(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino}oxi)metilo

Fase A: 4-{2-[(terc-butoxicarbonil){2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil]sulfonil]amino}etil}benzoato de metilo

15 El compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 1 ($1,04 \cdot 10^{-2}$ mol) se solubiliza en acetonitrilo (20 ml) y la solución se somete a agitación. Se añade diisopropiletilamina ($1,24 \cdot 10^{-2}$ mol) y, después de 10 minutos de agitación, se añade el producto intermedio 9 ($2,20 \cdot 10^{-2}$ mol) solubilizado en acetonitrilo (20 ml). El medio se calienta a 60°C. Cinco días después, el medio de reacción se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 75/25.

20 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue amarillo pálido.

Fase B: Ácido 4-{2-[(terc-butoxicarbonil){2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil]sulfonil amino}etil}benzoico

25 El compuesto obtenido en la Fase A ($5,10 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en una mezcla de acetonitrilo (18 ml) y agua (3 ml). Se añade litina ($5,10 \cdot 10^{-3}$ mol) y se calienta a 55°C bajo agitación. Después de 4 horas de calentamiento, el medio de reacción marrón oscuro se vierte sobre agua (100 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (75 ml). A continuación, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue marrón, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

30 *Fase C: 4-{2-[(terc-butoxicarbonil){2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil]sulfonil]amino}etil}benzoato de {{{(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino}oxi)metilo*

35 El compuesto obtenido en la Fase B ($4,0 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en dimetilformamida (3 ml). Se somete a agitación bajo nitrógeno y después se añade una solución de *N*-[(*Z*)-(clorometoxi)-*NNO*-azoxi]-*N*-etiletanoamina ($5,21 \cdot 10^{-4}$ mol) en dimetilformamida (2 ml). A continuación, se añade de una sola vez carbonato de cesio ($4,20 \cdot 10^{-4}$ mol). Una hora después, el medio se vierte sobre agua (50 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lava con agua y después con salmuera. A continuación se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo oleaginoso marrón obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 65/35.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue marrón anaranjado.

40 *Fase D: 4-{2-[[2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil]-sulfonil]amino]etil}benzoato de {{{(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]-amino}oxi)metilo*

45 El compuesto obtenido en la Fase C ($2,17 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en 1,4-dioxano (2 ml). La solución se somete a agitación a temperatura ambiente y después se añaden 4 ml de una solución de ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano. El medio de reacción, inicialmente amarillento, se vuelve cada vez más oscuro hasta ser prácticamente negro. Después de 40 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo negro obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 55/45. Se requiere una segunda cromatografía en fase inversa en columna Lichroprep RP-18. Las condiciones de elución son las siguientes: (eluyente A: 1000 ml H₂O/25 ml CH₃CN; eluyente B: 25 ml

H₂O/1000 ml CH₃CN) 10% de B durante 20 minutos, del 10 al 80% de B en 70 minutos, del 80 al 100% de B en 15 minutos.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue ligeramente amarillo.

<i>Microanálisis elemental:</i>	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
<i>% teórico:</i>	54,66	5,35	12,75	4,86
<i>% experimental:</i>	54,34	5,43	12,46	4,72

5 **Ejemplo 14:** 4-{2-[(2-cloro-5-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbamoil]fenil]sulfonil)amino]etil} benzoato de {{{(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino}oxi)metilo

El producto indicado en el título se obtiene a partir del producto intermedio 8 de acuerdo con el procedimiento descrito en las Fases A a D del Ejemplo 13.

10 **Ejemplo 15:** 4-{1-[(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbamoil]-fenil]sulfonil)amino]etil} benzoato de {{{(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino}oxi)metilo

Fase A: 4-{1-[(terc-butoxicarbonil)(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbamoil]fenil]sulfonil)amino]etil} benzoato de metilo

15 El compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 1 ($2,42 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en acetonitrilo (8 ml) y la solución se somete a agitación. Se añade diisopropiletilamina ($2,90 \cdot 10^{-3}$ mol) y, después de 10 minutos de agitación, el producto intermedio 10 ($3,38 \cdot 10^{-3}$ mol) solubilizado en acetonitrilo (2 ml). El medio se calienta a 60°C. Tres días después, el medio de reacción se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo oleaginoso amarillo obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 75/25.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue amarillo pálido.

20 *Fase B:* Ácido 4-{1-[(terc-butoxicarbonil)(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbamoil]fenil]sulfonil)amino]etil}benzoico

25 El compuesto obtenido en la Fase A ($1,58 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en una mezcla de acetonitrilo (60 ml) y agua (10 ml). Se añade litina ($1,58 \cdot 10^{-2}$ mol) y se calienta a 55°C bajo agitación. Después de 4 horas de calentamiento, el medio de reacción marrón oscuro se vierte sobre agua (200 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (100 ml). A continuación, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue marrón, que se utiliza sin ninguna purificación posterior.

Fase C: 4-{1-[(terc-butoxicarbonil)(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbamoil]fenil]sulfonil)amino]etil} benzoato de {{{(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino}oxi)metilo

30 El compuesto obtenido en la Fase B ($1,07 \cdot 10^{-3}$ mol) se solubiliza en dimetilformamida (6 ml). Se somete a agitación bajo nitrógeno y después se añade una solución de *N*-[(Z)-(clorometoxi)-*NNO*-azoxi]-*N*-etiletanoamina ($1,40 \cdot 10^{-3}$ mol) en dimetilformamida (2 ml). A continuación, se añade de una sola vez carbonato de cesio ($1,13 \cdot 10^{-3}$ mol). Después de 1 hora y 30 minutos, el medio de reacción se vierte sobre agua (50 ml). Se extrae 3 veces con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lava con agua y después salmuera. A continuación se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo oleaginoso marrón obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 65/35.

Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue anaranjado.

Fase D: 4-{1-[(2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbamoil]fenil]-sulfonil)amino]etil}benzoato de {{{(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]-amino}oxi)metilo

40 El compuesto obtenido en la Fase C ($7,07 \cdot 10^{-4}$ mol) se solubiliza en 1,4-dioxano (7 ml). La solución se somete a agitación a temperatura ambiente y después se añaden 15 ml de una solución de ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano. El medio de reacción inicialmente amarillento se vuelve cada vez más oscuro hasta ser prácticamente negro. Después de 2 días de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo negro obtenido se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla *n*-heptano/acetato de etilo 60/40.

45 Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue amarillo pálido.

<u>Microanálisis elemental:</u>	C	H	N	S
% teórico:	54,66	5,35	12,75	4,86
% experimental:	54,36	5,46	12,28	4,71

ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE LOS PRODUCTOS DE LA INVENCION

Ejemplo A: Efecto diurético***In vivo***

- 5 El efecto diurético se examina en ratas Wistar despiertas. Los animales se dejan en ayunas 18 horas antes del experimento y reciben una dieta hídrica 90 minutos antes del experimento. El producto a ensayar se administra oralmente por alimentación forzada. La rata se coloca en una jaula metabólica y el volumen urinario se mide después de 6 horas. El volumen se expresa con respecto al volumen medido en un grupo de ratas de control.

Resultados: El aumento del volumen urinario obtenido con los productos ensayados es superior o igual al 20%.

- 10 A modo de ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1 y 10 aumentan la excreción urinaria en un 108% y un 248%, respectivamente, con referencia a una dosis oral de 10 mg/kg.

Ejemplo B: Actividad de donador de NO***In vitro***

- 15 Se utilizan anillos de aorta sin endotelio. Después de una primera contracción inducida por KCl 60 mM para caracterizar la sensibilidad del anillo y lavado, se induce una contracción estable por noradrenalina (0,1-0,3 μ M) en presencia o no de ODQ. Se realiza un rango de concentración acumulado y se calcula la actividad del producto ensayado en base a la IC₅₀ (dosis que inhibe el efecto máximo en un 50%).

Resultados: Los compuestos según la invención presentan un efecto relajante totalmente significativo, con IC₅₀ inferiores a 1 μ M.

- 20 A modo de ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1 y 10 presentan una IC₅₀ de 0,12 y 0,04 μ M, respectivamente.

In vivo

El efecto como donador de NO de la molécula se evalúa mediante una bajada de presión provocada en ratas SD anestesiadas con pentobarbital. Después de la estabilización de la presión arterial, el producto a ensayar se administra vía i.v. en dosis crecientes.

- 25 Resultados: Se observa una disminución de al menos un 50% de la presión arterial con los compuestos de la invención con dosis inferiores o iguales a 0,3 mg/kg.

A modo de ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1 y 10 disminuyen, respectivamente, la presión arterial en un 56% y un 55% con una dosis i.v. de 100 μ g/kg.

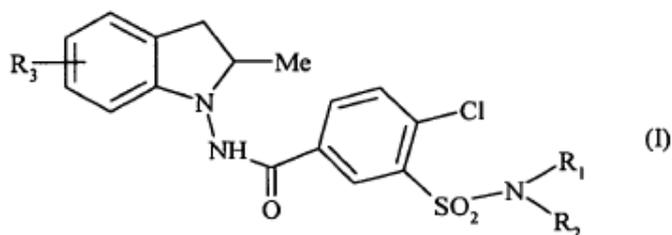
Ejemplo C: Composición farmacéutica

- 30 Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 100 mg de

3-{{{2-cloro-5-[(2-metil-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]-fenil}sulfonil}amino]metil}benzoato de {{{(1Z)-2,2-dietil-1-oxidohidrazono}amino}oxi}metilo (Ejemplo 1)	100 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g
Almidón de trigo	10 g
Lactosa	100 g
Estearato de magnesio	3 g
Talco	3 g

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):

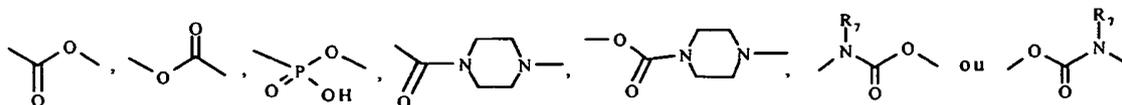


donde:

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -COOR, representando R un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o arilalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado;

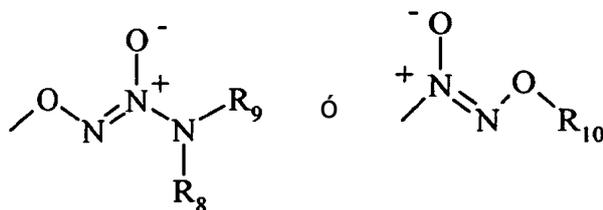
R₂ representa un grupo G o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido con un grupo G, representando G un grupo -(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-B-(CR₄R₅)_p-(CH₂)_o-R₆, en el que:

- n es igual a 0, 1, 2 o 3,
- m es igual a 0, 1, 2 o 3,
- p es igual a 0 o 1,
- o es igual a 0, 1 o 2;
- R₄ y R₅, iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, pudiendo uno de los grupos -CH₂- o -CR₄R₅- de la cadena G estar también sustituido, si así se desea, con un grupo fenileno, -PhC(O)- o -PhC(O)O- (siendo Ph fenilo);
- A y B, iguales o diferentes, representan en cada caso un enlace, -NH- o un grupo:



donde R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado;

- y R₆ representa un grupo



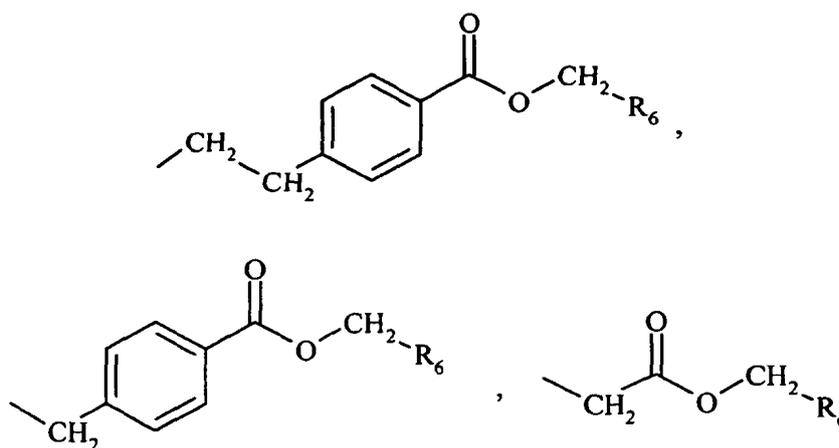
donde R₈, R₉ y R₁₀, iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con un grupo amino, o R₈ y R₉ forman juntos una cadena alquilen(C₁-C₆) lineal o ramificada;

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo NO₂;

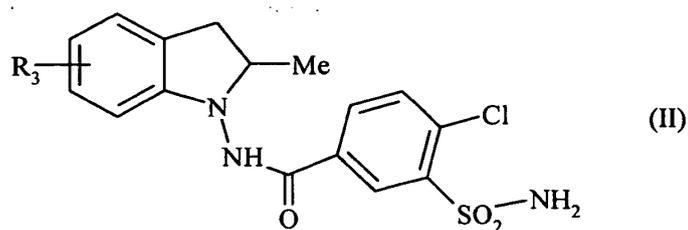
sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R₁ representa un átomo de hidrógeno, sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

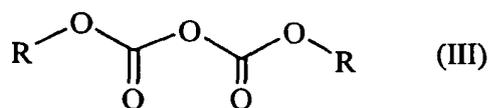
3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R₃ representa un átomo de hidrógeno, sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
4. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R₃ representa un grupo NO₂, sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R₂ representa un grupo:



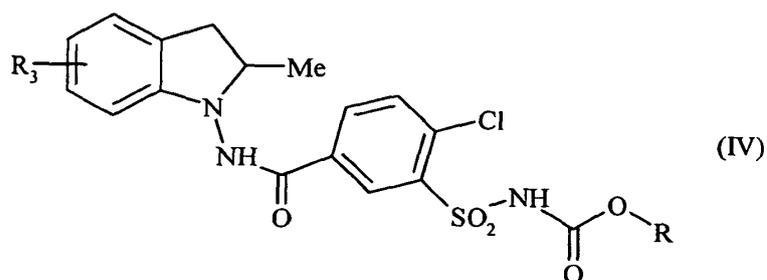
- 10 o -CH₂-R₆, teniendo R₆ el significado definido en la reivindicación 1, sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R₆ representa un grupo -O-N=N(O)-NR₈R₉, sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
7. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R₈ y R₉ representan un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal, sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es 3-[[[2-cloro-5-[(2-metil-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil]sulfonil]amino]metil]benzoato de [[[1Z]-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino]oxi]metilo, sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es 4-[[[2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil]sulfonil]amino]metil]-benzoato de [[[1Z]-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino]oxi]metilo, sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
10. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es 4-[[[2-cloro-5-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbamoil]fenil]sulfonil]amino]metil]-benzoato de [[[1Z]-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino]oxi]metilo, sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es 4-[2-[[[2-cloro-5-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbamoil]fenil]sulfonil]amino]etil]-benzoato de [[[1Z]-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino]oxi]metilo, sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es 4-[2-[[[2-cloro-5-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbamoil]fenil]sulfonil]amino]etil]-benzoato de [[[1Z]-2,2-dietil-1-oxidohidrazono]amino]oxi]metilo, sus enantiómeros y diastereoisómeros y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
13. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



en la que R_3 tiene el significado definido en relación con la fórmula (I);
 compuesto en el que se condensa un compuesto de fórmula (III):



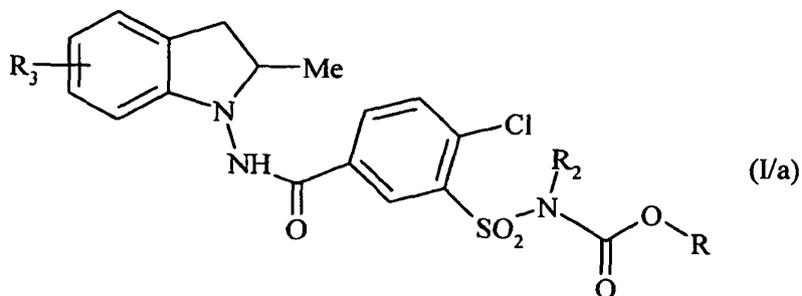
5 en la que R tiene el significado definido en relación con la fórmula (I);
 para obtener el compuesto de fórmula (IV):



en la que R_3 y R tienen los significados anteriormente definidos;
 compuesto en el que se condensa, en presencia de una base, el compuesto de fórmula (V):

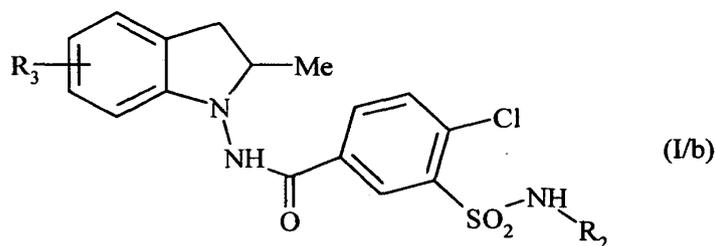


en la que R_2 tiene el significado definido en relación con la fórmula (I) y X representa un átomo de halógeno,
 para obtener el compuesto de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



15 en la que R, R_2 y R_3 tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I),
 pudiendo obtenerse los compuestos de fórmula (I/a) también mediante condensación de un compuesto de
 fórmula $Cl-(CH_2)_o-R_6$, en la que o y R_6 tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I), en una
 función carboxílica o fosforamídica presente en el grupo G;

compuestos de fórmula (I/a) que se calientan opcionalmente en un medio ácido para obtener el compuesto de fórmula (I/b), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



en la que R_2 y R_3 tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I);

- 5 constituyendo los compuestos de fórmulas (I/a) y (I/b) el conjunto de los compuestos de fórmula (I) que, en caso dado, se purifican de acuerdo con técnicas de purificación clásicas, cuyos isómeros se separan eventualmente de acuerdo con técnicas de separación clásicas y que se transforman, si así se desea, en sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
- 10 **14.** Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.
- 15 **15.** Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 14, que contienen al menos un principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y que son útiles, como medicamentos, para el tratamiento de hipertensión y patologías cardiovasculares y sus complicaciones, tales como retinopatía, accidentes cerebrales, demencia, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto de miocardio y nefropatía; para el tratamiento de patologías cardiovasculares asociadas a aterotrombosis tales como accidentes cerebrales y coronarios, arteritis y vasculopatías; para el tratamiento de complicaciones vasculares de numerosas enfermedades tales como diabetes, obesidad, síndrome metabólico, cáncer o fibrosis hepática; y para el tratamiento de la hipertensión de origen pulmonar, ocular o portal.