

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 080**

51 Int. Cl.:  
**C07D 209/40** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 3/00** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08845678 .5**  
96 Fecha de presentación: **14.08.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2188253**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

54 Título: **Derivados de indol-2-ona disustituidos en 3, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:  
**16.08.2007 FR 0705858**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.06.2012**

73 Titular/es:  
**SANOFI**  
**54 rue La Boétie**  
**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:  
**BARONI, Marco y**  
**PULEO, Letizia**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 384 080 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivados de indol-2-ona disustituidos en 3, su preparación y su aplicación en terapéutica

La presente invención tiene por objeto los derivados de indol-2-ona disustituidos en 3, su preparación y su aplicación en terapéutica.

- 5 La grelina es una hormona peptídica de 28 aminoácidos producida principalmente en el estómago mediante un proceso postraducciona después de la escisión de la preprogrelina (Kojima M, et al., Nature 1999; 402:656-60). La grelina es un ligando endógeno del receptor hipofisario de secretagogos de hormona del crecimiento (GHSR1a).

El GHS-R está codificado por dos exones: el exón 1 codifica los dominios transmembrana (TM) 1-5 y el exón 2 codifica TM6 y 7 del receptor acoplado a la proteína G (GPCR).

- 10 Se han identificado los dos transcritos en la glándula pituitaria y el cerebro: uno codifica el GPCR completo (GHS-R1a) y el otro codifica un receptor truncado (GHS-R1b) en el que faltan TM6 y 7. Sólo el subtipo GHS-R1a es activado por la grelina y los miméticos de grelina. El GHS-R1b está presente en el hígado y otros tejidos periféricos pero su función es desconocida (Smith R.G. et al., Trends in Endocrinology and Metabolism, 2005, 16 nº 9).

- 15 Es un receptor de tipo rodopsina, con siete dominios transmembrana de la familia A acoplado a Gq/fosfolipasa C. El receptor de grelina puede acoplarse también a las rutas de Gs/proteína quinasa A en ciertos tejidos (Ueno, N. et al., Endocrinology, 2004, 145, 4176-4184; Kim, M.S. et al., Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2004, 28:1264-1271). De forma interesante, el receptor de grelina presenta la característica poco común de presentar una actividad constitutiva independiente del ligando significativa (Barazzoni, R. et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2004, 288: E228-E235).

- 20 Se han documentado bajos niveles de expresión de grelina en tejidos variados tales como intestino, páncreas, riñones, sistema inmunitario, placenta, testículos, tejidos pituitarios e hipotálamo (Horm. Res. 2003; 59(3): 109-17).

- 25 Se ha demostrado que la grelina está implicada en el hambre en el momento de las comidas y en la iniciación de las comidas. Los niveles en circulación se reducen con la toma de alimentación y aumentan antes de las comidas, alcanzando concentraciones suficientes para estimular el hambre y la toma de alimento. Las ingestiones de grelina estimulan la toma de alimento rápidamente y de forma transitoria, aumentando principalmente los comportamientos de alimentación apetitiva y el número de comidas. La grelina estimula la toma de alimento a corto plazo de forma más eficaz que cualquier otra molécula, con excepción del neuropéptido Y, con el que es aproximadamente equipotente (Wren A.M., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001; 86: 5992-5.). Sin embargo, la grelina es única en su capacidad de ejercer este efecto, bien sea inyectada de forma periférica o central. Es igualmente la única sustancia de mamífero que ha demostrado su capacidad de aumentar el apetito y la ingesta alimentación cuando se administra a los humanos (Druce M.R., et al., Int. J. Obes., 2005; 29: 1130-6; Wynne K., et al., J. Am. Soc. Nephrol., 2005; 16: 2111-8 ).

- 30 Más allá de su papel en la iniciación de las comidas, la grelina cumple igualmente los criterios establecidos de una hormona ligada a la adiposidad implicada en la regulación de la masa corporal a largo plazo. Los índices de grelina oscilan en función de las reservas energéticas y manifiestan cambios compensatorios en respuesta a modificaciones de la masa corporal.

La grelina atraviesa la barrera hematoencefálica y estimula la toma de alimento al actuar sobre ciertos centros reguladores clásicos de la masa corporal tales como el hipotálamo, el cerebro posterior y el sistema compensatorio mesolímbico.

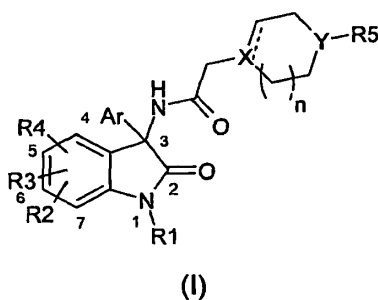
- 40 La administración crónica de grelina aumenta la masa corporal mediante diversas acciones concertadas sobre la toma de alimento, el gasto energético y la utilización de recursos. La eliminación congénita de la grelina o del gen del receptor de grelina provoca una resistencia a la obesidad inducida por la alimentación, y el bloqueo farmacológico de la grelina reduce la toma de alimento y la masa corporal.

- 45 Las pruebas existentes parecen favorecer el papel de la grelina tanto en la iniciación de las comidas a corto plazo como en la homeostasis energética a largo plazo, haciéndola así una diana atractiva como medicamento para tratar la obesidad y/o los trastornos de adelgazamiento. La grelina ejerce igualmente acciones a la vez fisiológicas y farmacológicas sobre el páncreas endocrino. La grelina bioactiva acilada se produce en las células -ε, recientemente descritas en los islotes pancreáticos (Prado, C.L., et al., 2004, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101: 2924-2929), proporcionando potencialmente una fuente local de grelina que actúa sobre las células β de los islotes. El bloqueo de esta función de la grelina endógena por el sesgo de un antagonista por sus receptores ha reducido las concentraciones de glucosa en ayunas de forma pronunciada, ha atenuado el movimiento glucémico y ha aumentado las respuestas a la insulina en ensayos de tolerancia a glucosa, sugiriendo para la grelina un papel inhibidor en el control de la secreción de insulina (Dezaki, K., et al. 2004, Diabètes, 53: 3142-3151). La supresión de la grelina en ratones (ratones grelina -/-) aumenta la secreción de insulina dependiente de la glucosa por las células β del páncreas mediante reducción de la expresión de Ucp2 y mejora la sensibilidad a la insulina periférica (Sun Y. et al., 2006, Cell Metabolism, 3: 379-386).

Los antagonistas del receptor de grelina podrían así regular el hambre, la toma de comidas y su frecuencia así como, a largo plazo, el peso, especialmente la ganancia de peso que sigue a regímenes dietéticos o terapéuticos. Además, en el marco de un tratamiento antidiabético, los antagonistas de la grelina podrían ser útiles para mantener el equilibrio entre la insulina y la glucosa y para controlar la hiperfagia diabética. Los antagonistas de grelina podrían utilizarse también como agentes anorexígenos y/o anti-obesidad o también en el tratamiento de diabetes y sus efectos.

La solicitud de patente WO 95/18105 describe los compuestos 5-cloro-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-[2-(4-metilpiperacina-1-il)acetamido]indol-2-ona y 5-cloro-3-(2-cloroacetamido)-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidroindol-2-ona como intermedios de síntesis de los derivados de 1, 3- dihidroindol-2-ona sustituidos en -3- con un grupo nitrogenado y que tienen una afinidad para la vasopresina y/o ocitocina.

La presente invención tiene como objeto los compuestos que responden a la fórmula (I) :

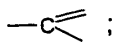


en la que :

---

representa un enlace sencillo o doble,

X representa -N<, -CH< o



Y representa >N- o >CH-, entendiéndose que al menos uno de X, Y representa N ;

Ar representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo C1-6, halogenoalquilo C1-6, perhalogenoalquilo C1-C3, alcoxi C1-6, perhalogenoalcoxi C1-3, arilo;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, -C(=O)-alquilo C1-C6 o -C(=O)-arilo;

R2, R3 y R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo de fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, CN, OH, un grupo alquilo C1-C6 eventualmente sustituido con un átomo de halógeno o un OH; perhaloalquilo C1-C3, alcoxi C1-6, perhaloalcoxi C1-C3, aminocarbonilo, alquil C1-C6-aminocarbonilo, dialquil C1-C6-aminocarbonilo, arilo, ariloxi heteroarilo; pudiendo estar eventualmente sustituidos el grupo arilo, ariloxi o heteroarilo con un átomo de halógeno, CN, OH o un grupo alquilo C1-C6, perhaloalquilo C1-C3 o alcoxi C1-C6; entendiéndose que al menos uno de R2, R3 y R4 es diferente de H y que el grupo arilo, ariloxi o heteroarilo puede estar eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, CN, OH o un grupo alquilo C1-C6, perhaloalquilo C1-C3 o alcoxi C1-C6;

R5 representa un grupo alquilo C1-C6 o alqueno C2-C6; y

n representa 1 ó 2; con la excepción de 5-cloro-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-[2-(4-metilpiperacina-1-il)acetamido]indol-2-ona .

Los compuestos de fórmula (I) constan de uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

En el contexto de la presente invención, se entiende por :

- 5
- un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo ;
  - un grupo alquilo: grupo alifático saturado, lineal o ramificado. A modo de ejemplos, se pueden citar un grupo alquilo C1-C6 que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, más particularmente alquilo C1-C4 que puede representar un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o *terc*-butilo;
- 10
- un grupo alqueno: un grupo alifático mono- o poliinsaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones y comprende de 2 a 6 átomos de carbono;
  - un grupo haloalquilo con un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno; por ejemplo un fluoroalquilo: un grupo alquilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido con un átomo de flúor;
- 15
- un grupo perhaloalquilo: un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno; por ejemplo un perfluoroalquilo: un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;
  - un grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
  - un grupo perhaloalcoxi: un radical -O-perhaloalquilo en el que el grupo perhaloalquilo es tal como se define anteriormente, a modo de ejemplo puede citarse el trifluorometoxi;
- 20
- un grupo arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. A título de ejemplos de grupos arilos, se pueden citar fenilo o naftilo;
  - un grupo heteroarilo : un grupo aromático cíclico que comprende entre 2 y 10 átomos de carbono y que comprende entre 1 y 3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. A modo de ejemplos de grupos heteroarilo, se pueden citar los grupos furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, oxadiazolilo, oxazolilo,
- 25
- isoxazolilo, furazanilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo así como los grupos correspondientes resultantes de la fusión con un grupo fenilo tales como, por ejemplo, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, ...

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

- 30
- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo C1-C6, perhalogenoalquilo C1-C3, alcoxi C1-C6, arilo;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, -C(=O)-alquilo C1-C6 o -C(=O)-arilo;

- 35
- R2, R3 y R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo de fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, CN, OH, un grupo alquilo C1-6, perhaloalquilo C1-C3, alcoxi C1-6, perhaloalcoxi C1-C3, aminocarbonilo alquil C1-C6-aminocarbonilo, dialquil C1-C6-aminocarbonilo, arilo, ariloxi o heteroarilo, entendiéndose que al menos uno de R2, R3 y R4 es diferente de H;

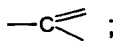
R5 representa un grupo alquilo C1-C6;

- 40
- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :



representa un enlace sencillo o doble, y/o

X representa -N<, -CH< o



45

y/o

Y representa >N- o >CH- ; y o

entendiéndose que al menos uno de X, Y representa N ; y/o

5 Ar representa un grupo arilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, preferentemente cloro o bromo, y los grupos alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6, arilo, trifluorometilo, trifluorometoxi ; y/o

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)-alquilo C1-C6 o -C(=O)-arilo; alquilo C1-C6;y/o

R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, o un grupo alquilo C1-C6 o trifluorometilo, entendiéndose que al menos uno de R2, R3, R4 es diferente de H ; y/o

10 R5 representa un grupo alquilo C1-C6; y/o

n representa 1 ó 2 ;

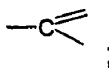
en forma de base o de sal de adición a un ácido.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, otro grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

15 

representa un enlace sencillo o doble, y/o

X representa -N<, -CH< o



y/o

20 Y representa >N- o >CH- ; y o

entendiéndose que al menos uno de X, Y representa N ; y/o

Ar representa un grupo fenilo o naftilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, preferentemente cloro o bromo, y los grupos metoxi, metilo, terc-butilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi ; y/o

25 R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)metilo, -C(=O)fenilo, metilo ; y/o

R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, o un grupo metilo o trifluorometilo, entendiéndose que al menos uno de R2, R3, R4 es diferente de H ; y/o

R5 representa un grupo metilo, etilo o 2-propilo; y/o

30 n representa 1 ó 2 ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, otro grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

35 Ar representa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo C1-C6, perhalogenoalquilo C1-C3, alcoxi C1-C6, arilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

(+) N-[5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida

(+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetamida

40 N-[4,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida

N-[4-trifluorometil-6-ciano-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

(+) N-[1-Benzoil-5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida  
 3-(4-Cloro-fenil)-3-[2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetilamino]-2-oxo-4-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxamida  
 N-[6-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida

5 (+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidro-pirid-4-il)-acetamida ;

N-[4,6-Dicloro-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(3-fluoro-4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-1-etil-3-(2-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetamida

10 N-[4,6-Dicloro-1-etil-3-(2-metil-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro -1 H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperazin-1-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

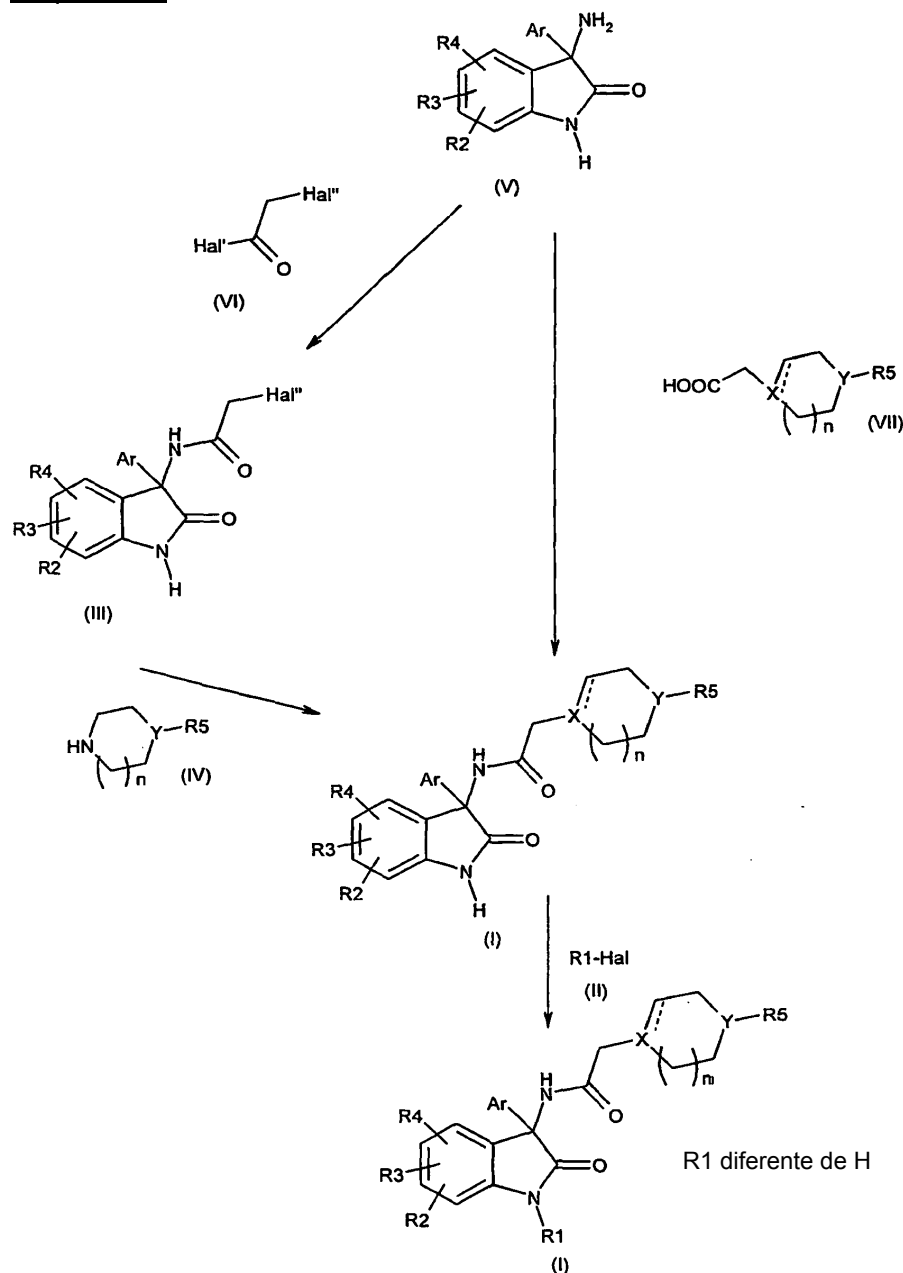
en forma de base o de sal de adición a un ácido.

15 En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Se dan ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección en "Protective Groups in Organic Synthesis", Green et al., 2ª Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

20 En el texto que sigue, se entiende por grupo saliente un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Por ejemplo, este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Se dan ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

Según la invención, pueden prepararse los compuestos de la fórmula general (I) según el procedimiento siguiente:

Esquema 1:



El compuesto de fórmula (I), en la que R1 es diferente de H y



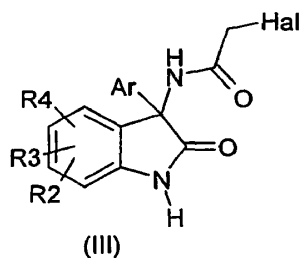
R2, R3, R4, R5, Ar, X, Y y n son tal como se definen en la fórmula general (I) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que R1=H con un compuesto de fórmula (II) :



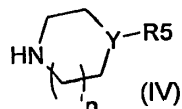
en la que R1, diferente de H, se define como en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, según métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, en presencia de una base tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaH,  $\text{t-BuO}^-\text{K}^+$ , en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), tetrahydrofurano (THF), dimetoxietano, dimetilsulfóxido (DMSO).

El compuesto de fórmula general (I) en la que R1=H puede prepararse según una de las variantes siguientes :

Cuando  $\text{X}=\text{N}<$ , el compuesto de fórmula general (I) en la que R1=H, es decir, el compuesto de fórmula general (II) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula general (III) :

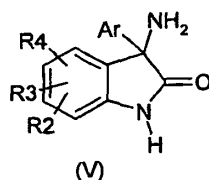


con un compuesto de fórmula general (IV):

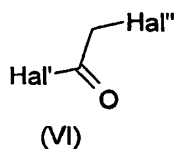


5 en las que Y, R2, R3, R4, R5, Ar, n son tales como se han definido en la fórmula general (I). Esta reacción se efectúa generalmente mediante una base, orgánica o mineral, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, piridina o 4-dimetilaminopiridina, en presencia de NaI o KI, en un disolvente inerte tal como DMF, diclorometano, THF, dimetoxietano o tolueno.

El compuesto de fórmula general (III) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula general (V):



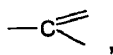
10 y un compuesto de fórmula general (VI):



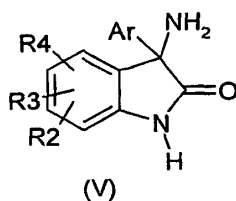
en las que R2, R3, R4, R5, Ar son tales como se han definido en la fórmula general (I) y Hal' y Hal'', idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de halógeno, preferentemente cloro.

15 Esta reacción se efectúa generalmente mediante piridina o 4-dimetilaminopiridina en un disolvente tal como tolueno, benceno o diclorometano, preferiblemente a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Cuando X=-CH, -N< o

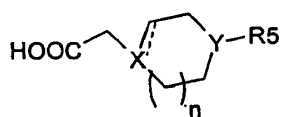


20 El compuesto de fórmula general (I) en la que R1=H puede prepararse igualmente a partir de un compuesto de fórmula general (V):



y un compuesto de fórmula general (VII):





(VII)

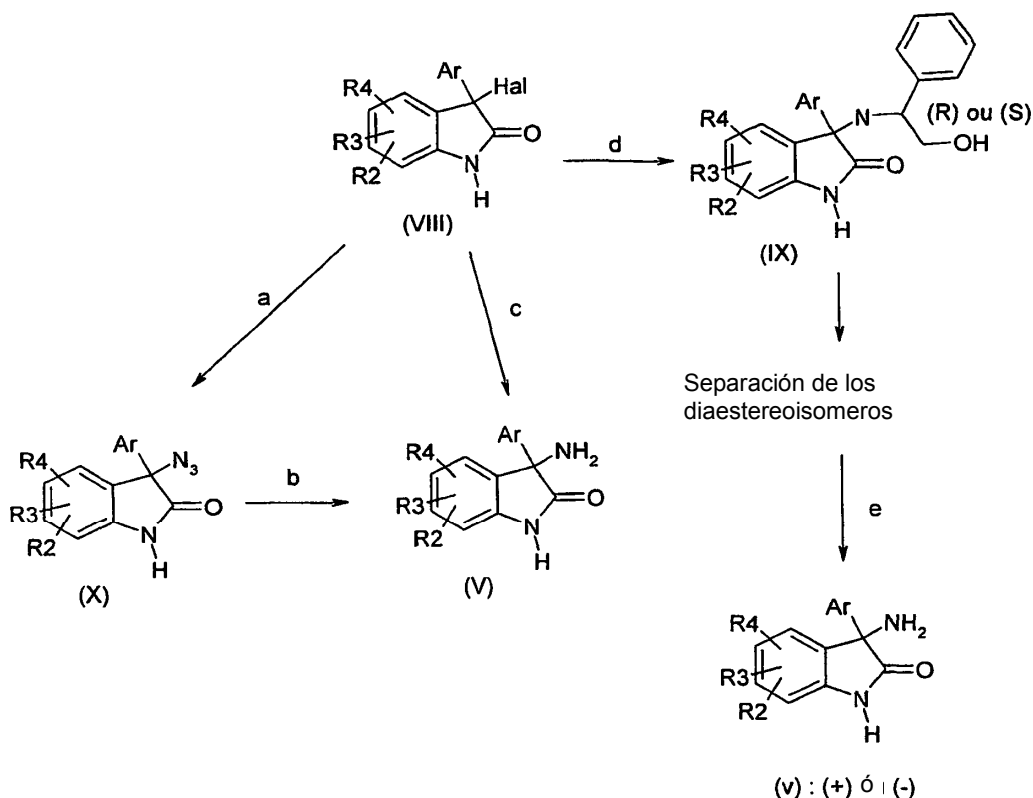
en las que



- 5 R2, R3, R4, R5, Ar, X, Y y n son tales como se han definido en la fórmula general (I). Esta reacción se efectúa generalmente mediante un agente de halogenación, tal como un agente de cloración, por ejemplo, cloruros de fósforo, principalmente  $\text{PCl}_5$ , o también  $\text{PCl}_3$  o  $\text{POCl}_3$ . La reacción se realiza generalmente en presencia de piridina o 4-dimetilaminopiridina en un disolvente tal como diclorometano o DMF.

Los intermedios de fórmula general (V) son conocidos y pueden prepararse según los procedimientos ilustrados por el esquema siguiente:

Esquema 2:



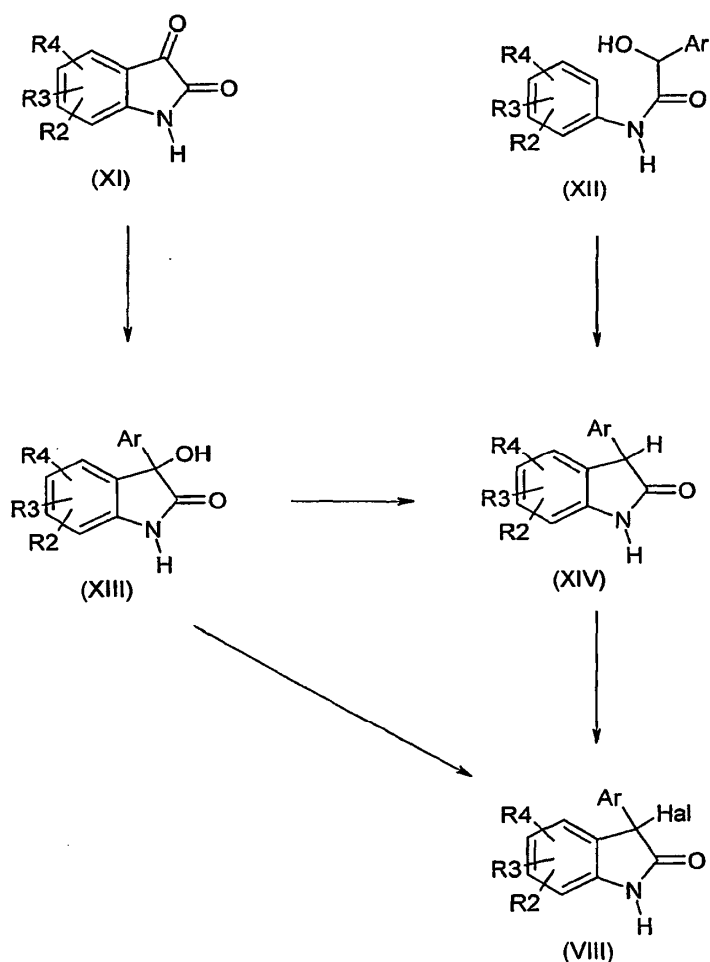
- 10 en el que R2, R3, R4 y Ar son tales como se han definido en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro.

En la etapa c del esquema 2, se prepara un compuesto de fórmula (V) a partir de un compuesto de fórmula (VIII) mediante burbujeo de amoníaco gaseoso según el método descrito en la solicitud FR 2.714.378.

- 15 Puede prepararse también el mismo compuesto mediante reducción de un compuesto de fórmula (X) según métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo mediante cinc en un disolvente tal como metanol. Se describe la preparación de un compuesto de fórmula (X) de la etapa en la solicitud FR 2.714.378.

Un compuesto de fórmula (V) ópticamente puro puede sintetizarse según las etapas d y e del Esquema 3, tales como se describen en la solicitud WO 03/008407.

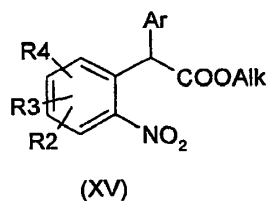
- 20 Los intermedios de fórmula general (VIII) pueden prepararse según los procedimientos descritos en la solicitud WO 03/008407 e ilustrados en el esquema 3 :

Esquema 3:

en el que R2, R3, R4 y Ar son tales como se han definido en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro.

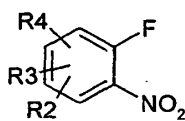
5 Los compuestos de fórmula general (XIV) pueden prepararse igualmente por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos en Journal of Heterocyclic Chemistry, 43(4), 1031-1035; 2006.

Así, los compuestos de fórmula general (XIV) pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (XV):



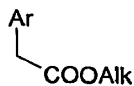
10 en la que R2, R3, R4 y Ar son tales como se han definido en la fórmula general (I) y Alk representa un grupo alquilo, por ejemplo, un grupo metilo, etilo o butilo. Generalmente, esta reacción se realiza mediante hierro, en medio ácido, por ejemplo, mediante ácido acético.

El compuesto de fórmula general (XV) puede obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula (XVI):



(XVI)

en la que R2, R3 y R4 son tales como se han definido en la fórmula general (I) con un compuesto de fórmula (XVII) :



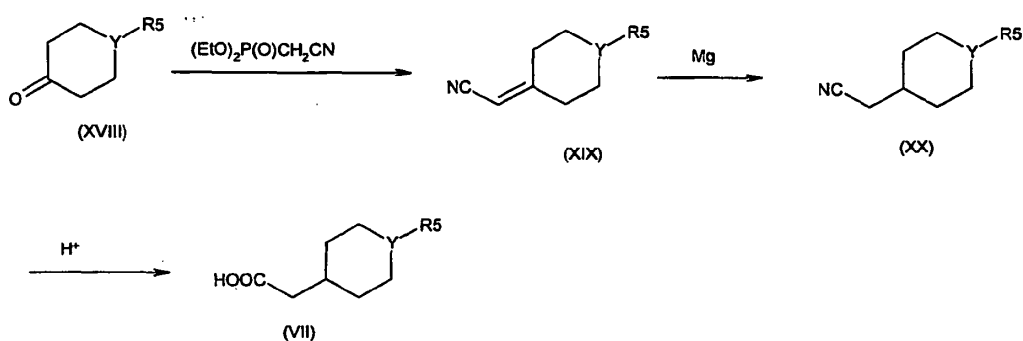
(XVII)

- 5 en la que Ar es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y Alk representa un grupo alquilo, por ejemplo, un grupo metilo, etilo o butilo, según los métodos conocidos por el experto en la técnica y descritos en Journal of Heterocyclic Chemistry, 43(4), 1031-1035; 2006, por ejemplo, en presencia de una base tal como t-BuOK o NaH.

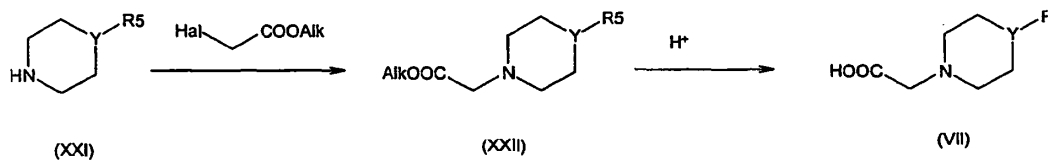
El compuesto de fórmula general (VII) puede prepararse según uno de los métodos siguientes, ilustrados en el esquema 4 :

Esquema 4:

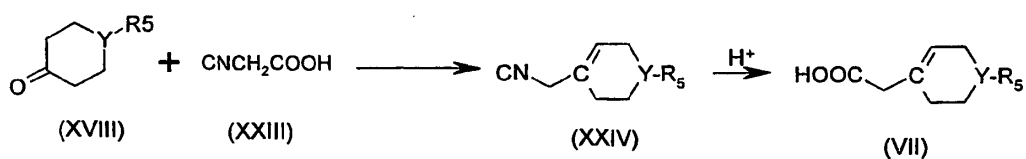
1)  $X = -CH<$



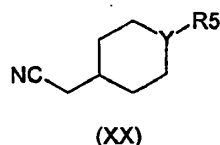
2)  $X = -N<$



3)  $X = -C<$

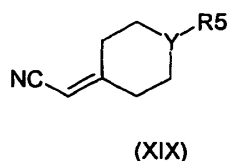


Según el primer modo de realización, cuando  $X = -CH<$ , el compuesto de fórmula (VII) puede prepararse por hidrólisis de un compuesto de fórmula (XX) :



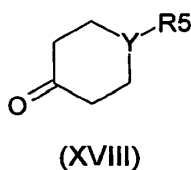
- 5 en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I), en medio ácido; por ejemplo por medio de ácido clorhídrico concentrado.

El compuesto de fórmula general (XX) puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (XIX) :



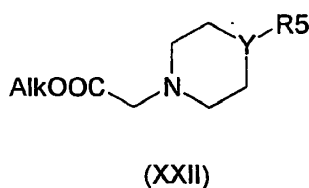
en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I), por ejemplo, mediante magnesio. Esta reacción se efectúa generalmente en un disolvente tal como metanol o etanol.

- 10 El compuesto de fórmula general (XIX) puede prepararse por reacción de Wittig-Hörner a partir del compuesto de fórmula general (XVIII)



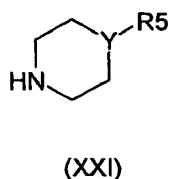
- 15 en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I). Generalmente, esta reacción se realiza mediante un derivado fosfonato apropiado, tal como dietilo (cianometilo)fosfonato. Se opera ventajosamente en presencia de una base tal como  $K_2CO_3$  en un disolvente tal como THF o dimetoxietano.

Según el segundo modo de realización, cuando  $X = -N<$ , el compuesto de fórmula (VII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXII) :



- 20 en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I) y Alk representa un grupo alquilo, por ejemplo, un grupo metilo, etilo o butilo. Esta reacción se efectúa generalmente en medio ácido, por ejemplo, mediante ácido clorhídrico concentrado.

El compuesto de fórmula general (XXII) puede prepararse por condensación de un compuesto de fórmula general (XXI) :

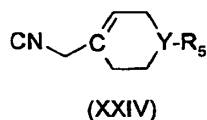


- 25 en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I), con un compuesto halogenado correspondiente, tal como  $Hal'''CH_2COOAlk$ , en el que  $Hal'''$  representa un átomo de halógeno, tal como cloro y Alk representa un grupo alquilo, tal como etilo. Esta reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente tal como tolueno o benceno o dioxano.

Según el tercer modo de realización, cuando X=

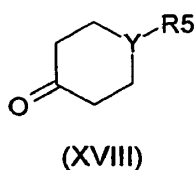


el compuesto de fórmula (VII) se puede preparar por hidrólisis de un compuesto de fórmula (XXIV) :



- 5 en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I), en medio ácido, por ejemplo, mediante ácido clorhídrico concentrado.

El compuesto de fórmula general (XXIV) puede prepararse por reacción a partir del compuesto de fórmula general (XVIII)



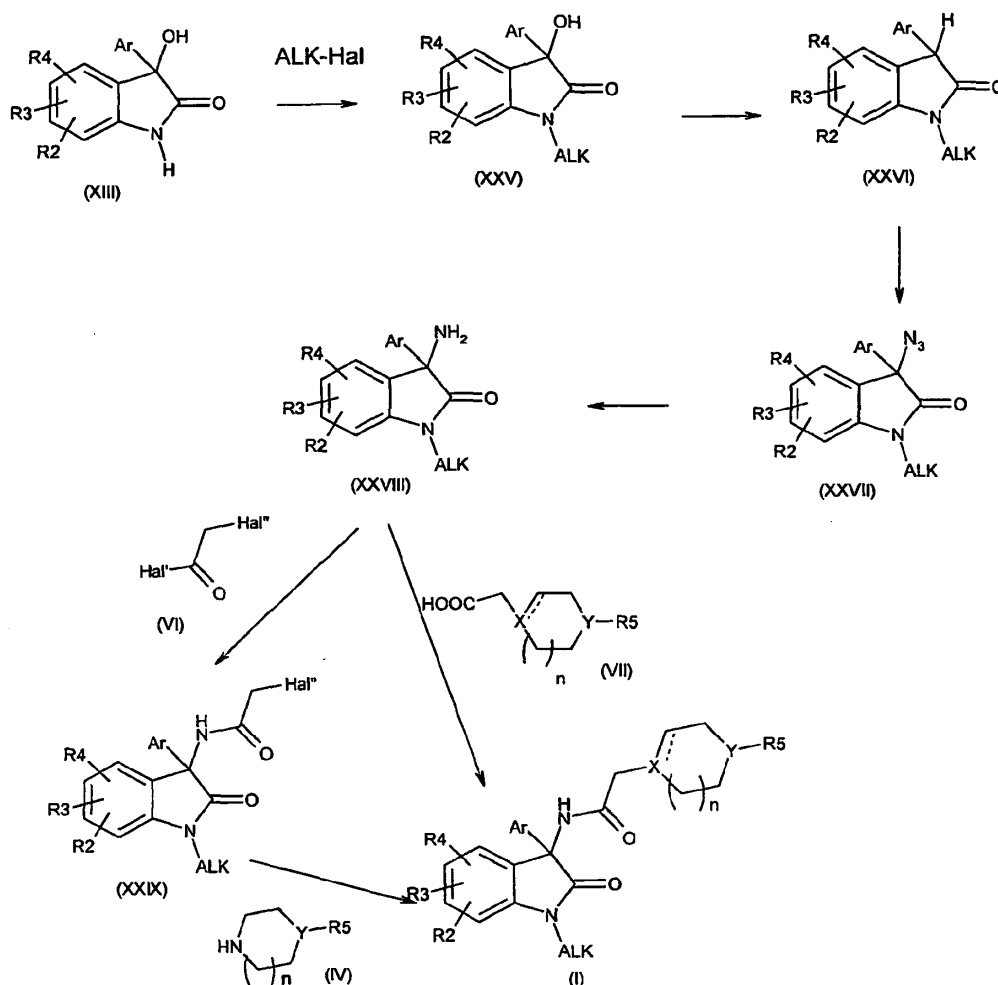
- 10 en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I), mediante el compuesto de fórmula general (XXIII) :



Generalmente, esta reacción se realiza en un disolvente tal como THF.

- 15 Según otro modo de realización, los compuestos de fórmula general (I) en la que R1 representa un grupo alquilo y R2, R3, R4, R5, Ar, X, Y y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) pueden prepararse igualmente según el esquema 5 siguiente:

Esquema 5:



El compuesto de fórmula general (XXV) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XIV)

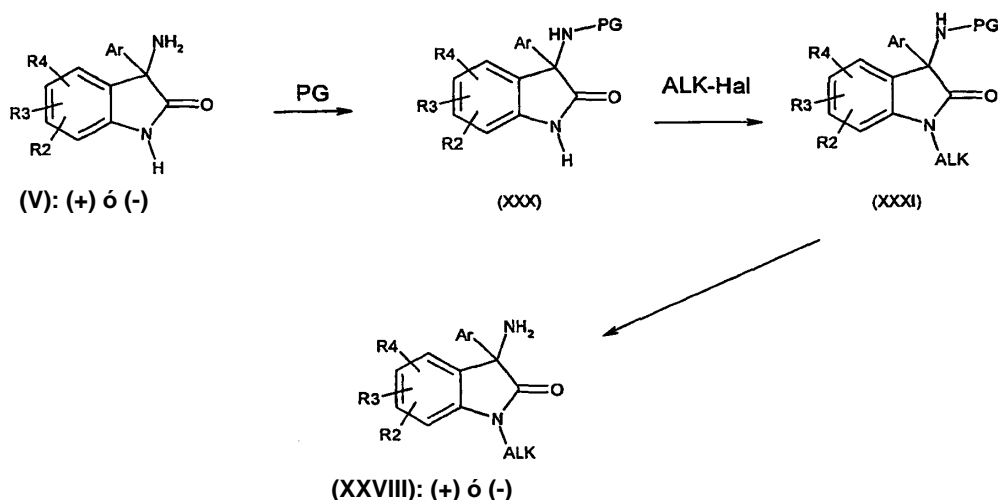


- 5 en la que ALK representa un grupo alifático saturado lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro según los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, en presencia de una base tal como  $K_2CO_3$ , NaH,  $t-BuO^+K^-$  en un disolvente tal como DMF, THF, dimetoxietano, DMSO.

- 10 Los compuestos de fórmula general (XXVIII) pueden prepararse según métodos análogos a los descritos anteriormente.

Los compuestos de fórmula general (XXVIII) pueden prepararse igualmente según el esquema 6 siguiente :

Esquema 6:



Según este esquema, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un grupo protector PG para proporcionar el compuesto de fórmula (XXX). Como grupo protector PG de la amina, se puede utilizar, por ejemplo, bencimina o carbamato de t-butilo. Se introducen estos últimos según métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, en presencia de una base tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$  o trietilamina, en un disolvente tal como dioxano, THF o DMSO.

El compuesto de fórmula general (XXXI) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XXX) con un compuesto de fórmula (XIV),



en la que ALK representa un grupo alifático saturado lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro.

Se obtiene el compuesto de fórmula general (XXVIII) a partir de un compuesto de fórmula (XXXI) por eliminación del grupo protector según métodos muy conocidos, por ejemplo, en medio ácido con  $\text{HCl}$  o ácido trifluoroacético.

Operando a continuación por aplicación de los métodos descritos anteriormente para los compuestos de fórmula general (XIII), (XIV), (X), (V), (III) y (I) de los esquemas 1, 2 y 3 se obtienen los compuestos de fórmula general (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) y (I).

Opcionalmente, se transforma el compuesto de fórmula (I) en una de sus sales de adición a un ácido. El procedimiento según la invención puede comprender opcionalmente la etapa que consiste en aislar el producto de fórmula general (I) deseado.

En los esquemas 1, 2, 3, 4, 5 y 6, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que se describen allí, o que son conocidos por el experto en la técnica.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmula (III), con la excepción de 5-cloro-3-(2-cloroacetamido)-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidroindol-2-ona. Estos compuestos son útiles como intermediarios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Entre los compuestos de fórmula (III) objeto de la invención, un grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

Ar representa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo C1-C6, perhalogenoalquilo C1-C3, alcoxi C1-C6, arilo.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmula (XXVIII) y (XXIX). Estos compuestos son útiles como intermediarios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los que se dan en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Las medidas físico-químicas se han efectuado de la siguiente forma: Los puntos de fusión se han medido con un aparato Buchi B-540.

- 5 Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) se han registrado a 500 MHz con un aparato Bruker equipado con una consola Avance III. Los desplazamientos químicos se indican en ppm con relación a la frecuencia del TMS. Todos los espectros se han registrado a la temperatura de 40°C. Las abreviaturas utilizadas para caracterizar las señales son las siguientes:

s = singlete, sb = singlete ancho, m = multiplete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete.

\* = no integrable a causa de la interferencia con un pico ancho debido al agua.

\*\* = no integrable a causa de la interferencia con un pico debido al disolvente de RMN.

- 10 La HPLC se ha efectuado por medio de un sistema ThermoElectron Surveyor equipado con un detector de espectrometría de masas de trampa de iones así como un detector de barra de diodos. Las condiciones de análisis por cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas (CL/UV/EM) son las siguientes: Para la parte de la cromatografía líquida se han utilizado tres sistemas cromatográficos diferentes:

- sistema cromatográfico A

- 15
- Eluyente A =  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,005% de TFA
  - Eluyente B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ .
  - Gradiente de 95% de A a 90% de B en 17 minutos, y luego elución con 90% de B durante 5 minutos.
  - Caudal 0,3ml/minuto
- 20
- Inyección de 2  $\mu\text{l}$  de disolución a 0,1 mg/ml en una mezcla de  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $\text{H}_2\text{O}$  = 9 : 1

- sistema cromatográfico B

- 25
- Eluyente A =  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,01% de TFA
  - Eluyente B =  $\text{CH}_3\text{CN}$
  - Gradiente de 98% de A a 95% de B en 10 minutos, y luego elución con 95% de B durante 5 minutos.
  - Caudal 0,5ml/minuto; temperatura 40°C
  - Inyección de 2  $\mu\text{l}$  de disolución a 0,1 mg/ml en una mezcla de  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $\text{H}_2\text{O}$  = 9:1

- sistema cromatográfico C

- 30
- Eluyente A =  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,005 M Acetato de Amonio pH 6,5
  - Eluyente B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Gradiente de 95% de A a 90% de B en 17 minutos, después elución con 90% de B durante 5 minutos.
  - Caudal 0,3ml/minuto
  - Inyección de 2  $\mu\text{l}$  de disolución a 0,1 mg/ml en una mezcla de  $\text{CH}_3\text{CN}$ :  $\text{H}_2\text{O}$  = 9 : 1

Las columnas utilizadas son:

- 35
- columna Waters XTerra MS C18 2,1 x 50 mm 3,5  $\mu\text{m}$  n°186000400
  - columna Waters XBridge C18 2,1x50 mm 2,5  $\mu\text{m}$  n°186003085
  - columna Phenomenex Gemini C18 2,1x100 mm 5,0  $\mu\text{m}$  n°00D-4435-B0
  - columna Waters Sunfire C18 2,1x100 mm 3,5  $\mu\text{m}$  n°186002534

Los productos se detectan en UV a 220 nm.

- 40 Para la parte de espectrometría de masas:



- Modo de ionización: electropulverización positiva (API-ES polaridad +)
- Exploración de 100 a 1200 uma

5 La cromatografía en capa fina se ha efectuado sobre placas CCM de gel de sílice de Merck. El gel de sílice para la cromatografía sobre columna ultrarrápida es comercializado por Biotage. Todos los disolventes utilizados son de pureza de "grado reactivo" o "grado HPLC".

Las medidas de alfa D se han efectuado en un polarímetro Perkin Elmer modelo PE341 utilizando una celda con un paso óptico de 1 dm.

En los ejemplos y preparaciones:

AcOH y AcOEt representan respectivamente ácido acético y acetato de etilo.

10 MeOH, EtOH y *tert*-BuOH representan respectivamente metanol, etanol y *tert*-butanol.

Pf representa punto de fusión.

### **Preparación 1:**

#### **Ácido (1-metil-piperidin-4-il) acético**

##### **(i) (1-Metil-piperidin-4-iliden)-acetonitrilo**

15 En un matraz, equipado con un agitador magnético y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 9,36 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 8,89 ml de dietilo(cianometilo)fosfonato en 12 ml de THF y se deja reaccionar 15 minutos a temperatura ambiente y se lleva a reflujo durante 20 minutos. Se deja enfriar y se añaden gota a gota 6,5 ml de 1-metil-4-piperidona. Se deja a reflujo durante 16 horas. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se obtienen 6,8 g de aceite.

##### **20 (ii) (1-Metil-piperidin-4-il)-acetonitrilo.**

En un matraz, equipado con un agitador magnético, se carga 1 g del producto obtenido en la etapa anterior en 70 ml de metanol. A 0°C, se añaden en pequeñas partes 7,2 g de magnesio. Se deja con agitación durante 4 horas. Se filtra para eliminar las partículas sólidas de magnesio y se evaporan las aguas de filtración. Se recoge el resto con una disolución saturada de NaCl y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se obtienen 450 mg de aceite. CCM: AcOEt 9 / MeOH 1, R<sub>f</sub>=0,2

##### **(iii) Ácido (1-metil-piperidin-4-il) acético**

En un matraz, equipado con un agitador magnético, se cargan 3,65 g del producto obtenido en la etapa (ii) 47 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se deja a reflujo durante 20 horas. Se diluye con agua y se extrae con diclorometano para eliminar las impurezas. Se lleva la fase acuosa a pH 5-6 y se extrae con diclorometano. Se evapora la fase acuosa en vacío y se aísla un sólido blanco. Se recoge con etanol para separar el producto de las sales. Se evaporan las aguas de filtración para aislar 3,6 g de sólido amarillo claro. CCM :MeOH 99/ NH<sub>4</sub>OH 1, R<sub>f</sub>=0,2

### **Preparación 2:**

#### **Ácido (1-etil-piperidin-4-il) acético**

35 Operando como se describe en la Preparación 1 pero utilizando 1-etilo-4-piperidona en lugar de 1-metilo-4-piperidona se obtiene el compuesto del título. CCM :100% MeOH, R<sub>f</sub>=0,15 ;

### **Preparación 3:**

#### **Ácido (4-etilpiperazin-1-il)acético**

##### **(i) (4-Etilpiperazin-1-il)acetato de etilo**

40 Se cargan 8,9 ml de etilpiperazina en 91,5 ml de tolueno en un matraz. Se añade gota a gota una disolución de 4,1 ml de bromoacetato de etilo en 11,6 ml de tolueno. Se deja reaccionar a reflujo a 110°C durante una hora, se concentra a poco volumen y se deja en la nevera durante 3 horas. Se forma un precipitado blanco que se filtra y se lava con diclorometano. Se evaporan las aguas de filtración Se obtienen 7 g del producto bruto esperado. CCM :AcOEt 1/ MeOH 1, R<sub>f</sub>=0,45

**(ii) Ácido (4-etilpiperazin-1-il)acético**

Se añaden 7 g del producto obtenido en la etapa precedente a 190 ml de HCl 6 N y se deja reaccionar 4 horas a reflujo. Se evapora hasta sequedad, se lava con una mezcla de AcOEt 1 / EtOH 1 y se seca el sólido blanco obtenido. Se obtienen 7 g del producto bruto esperado. CCM : 100% MeOH, Rf=0,2

**5 Preparación 4:****Ácido (4-metil-piperacina-1-il) acético**

Operando como se describe en la Preparación 3 pero utilizando 1-metilpiperacina en lugar de 1-etilpiperacina se obtiene el compuesto del título. CCM :100% MeOH, Rf= 0,25 ;

**Preparación 5:****10 (+) 3-Amino-5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona****(i) 5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona****A) (4-Clorofenil)-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)-acetato de metilo**

Se añaden bajo flujo de nitrógeno a una suspensión a -10°C de 2,85 g de NaH al 60% en 45 ml de DMF una disolución de 5 g de 1,2-dicloro-4-fluoro-5-nitro-benceno y 4,4g de metil-4-cloro-fenilacetato en 70 ml de DMF y se mantiene la temperatura a -5°C. Se deja reaccionar durante 2 horas dejando que la temperatura suba a temperatura ambiente. Se vierte sobre hielo, se añade una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl al 10% y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra. Se obtienen 30 g de aceite marrón que se purifica en columna con Hex. y con una mezcla Hex. /AcOEt 95/5 para obtener 3,18 g de aceite.

**B) 5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona**

20 En un matraz equipado con un agitador mecánico, bajo flujo de nitrógeno, se cargan 4,6 g del producto de la etapa A, 60 ml de metanol, 15 ml de AcOH, 2,7 g de hierro y se deja a reflujo durante 1h30. Se vierte sobre hielo y se añade una disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% hasta pH básico. Se añade acetato de etilo y se filtra. Se separa la fase orgánica que se seca, se filtra y se concentra. Se obtiene un sólido que se recoge con isopropiléter y se filtra. Se obtienen 2,75 g de sólido blanco. Pf : 214-215°C

**25 (ii) 5,6-dicloro-[[[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]amino]1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona isómero A e isómero B****A) 3-bromo-5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona**

30 Bajo flujo de nitrógeno, se disuelven 2,75g del producto de la etapa B anterior en 100 ml de diclorometano. Se enfría en un baño de hielo y se añade gota a gota una disolución de 3,93 g de PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub> en 100 ml de diclorometano. Se deja reaccionar durante 3 horas y se deja que la temperatura suba progresivamente a temperatura ambiente. Se lava con ácido clorhídrico 1M y con agua. Se seca, se filtra y se concentra. Se obtienen 3,7 g de aceite.

**B) 5,6-dicloro-[[[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]amino]1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona isómero A e isómero B**

35 Bajo flujo de nitrógeno, se mezclan 3,4 g del compuesto de la etapa anterior en 50 ml de cloroformo y 2,9 g de R-fenilglicinol. Se deja reaccionar 2 horas a temperatura ambiente, se añaden 1,6 ml de DIPEA y se deja actuar a temperatura. Se filtra el sólido formado, las aguas de filtración se evaporan a sequedad y se purifican en columna con el eluyente Hex. /AcOEt 7:3].

Se obtienen 1,8 g del producto menos polar, isómero A (pf=79,8-80,5°C) y 2,2 g del isómero más polar B (pf=213,2°C)

**(iii) (+) -3-Amino-5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)indol-2-ona**

40 Se ponen a reaccionar 1,8 g del producto obtenido en la etapa anterior en una mezcla de 28 ml de diclorometano y 12 ml de metanol. Se añaden 1,9 g de Pb(OAc)<sub>4</sub> y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evapora hasta sequedad, se recoge con acetato de etilo y se lava entonces con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra. Se recoge con una mezcla de 36 ml de ácido clorhídrico 3 N y 3,7 ml de metanol y se deja con agitación durante una noche. Se concentra y se diluye con una mezcla de agua y diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución de ácido clorhídrico 1 N. Las fases acuosas se reúnen, se llevan a pH básico con una disolución de NH<sub>3</sub> acuoso y se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra para obtener 540 mg de producto sólido blanco. Pf=221°C ; Alfa D=+32,5°, c=0,5 %p MeOH

**Preparación 6:****(-) 3-Amino-5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona**

5 Operando como se describe en la Preparación 5 (iii) pero utilizando el isómero B más polar obtenido en la preparación 5(ii) en lugar del isómero A de la misma preparación, se obtiene el compuesto del título. Alfa D= -23,6°, c=0,35 %p MeOH.

**Preparación 7:****3-Amino-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona****(i) 4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona****a) 4-cloro-O-acil-mandélico-cloruro**

10 En un matraz con dos bocas equipado con un agitador magnético, se cargan 10 g de ácido 4-cloro-dl-mandélico, 88 ml de diclorometano, 4,2 ml de cloruro de acetilo. Se hace reaccionar a 50° durante 3 horas. Se añaden 7,8 ml de cloruro de tionilo. Se deja reaccionar a reflujo durante 2 horas. Se evapora en vacío y se obtienen 13,7 g de un líquido opaco.

**b) 4-cloro-N-3,5-fenil-mandelamida**

15 En un matraz con tres bocas equipado con un agitador mecánico y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 4,04 g de 3,5-dicloroanilina, 50 ml de tolueno. Se lleva a 0°C. Se añaden 9,6 g de carbonato de potasio. Se añaden lentamente 6,8 g del producto obtenido en la etapa anterior diluido en 10 ml de tolueno. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante una hora y se añaden 4,15 mL de metanol. Se deja reaccionar a 80° durante 2 horas, se vierte una disolución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora en vacío. Se  
20 obtienen 5,7 g de sólido.

**c) 4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona**

En un matraz equipado con un agitador magnético, se cargan 22 ml de ácido sulfúrico al 96% y 5 ml de ácido sulfúrico fumante. Se enfría en un baño de hielo y se añaden en pequeñas partes 5,7 g del producto obtenido en la etapa anterior. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierte la reacción en un baño de hielo  
25 y se lleva a pH básico con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> y con una disolución de sosa concentrada. Se extrae con diclorometano, se separa la fase orgánica que se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en vacío para obtener 7,5 g de un sólido que se recoge en éter etílico. Se filtra y se obtienen 4,2 g de polvo.

**(ii) 3-Azido-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona****A) 3-bromo-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona**

30 Se obtiene este producto operando como se ha descrito en el punto (ii) de la Preparación 5 pero utilizando el compuesto obtenido en la etapa anterior.

**B) 3-Azido-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona**

En un matraz con tres bocas equipado con un agitador mecánico y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 550 mg del compuesto obtenido en la etapa anterior, en 17 ml de acetonitrilo y 270 mg de NaN<sub>3</sub>. Se lleva a reflujo durante 2  
35 horas y se recoge con acetato de etilo y se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio. Se separa la fase orgánica, que se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en vacío para obtener 320 mg de una resina que se purifica por cromatografía flash con el eluyente ciclohexano/acetato de etilo 85/15. Se evapora la fase que contiene el producto para obtener 220 mg de un sólido blanco.

**(iii) 3-Amino-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona**

40 En un matraz con dos bocas equipado con un agitador mecánico, se cargan 220 mg del producto obtenido en la etapa anterior en 5 ml de THF, 10 ml de metanol, 170 mg de NH<sub>4</sub>Cl, 80 mg de cinc. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtra y el resto se evapora en vacío. Se recoge con acetato de etilo y se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio. Se separa la fase orgánica, que se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se obtienen 200 mg de aceite que se purifica por cromatografía flash con el eluyente  
45 ciclohexano/acetato de etilo 8/2. Se obtienen 74 mg de producto esperado].CCM: Ciclohexano 6/ AcOEt 4, Rf=0,3

**Preparación 8:****(+) 3-Amino-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-trifluorometilfenil)-indol-2-ona****(i) 3-Hidroxi-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-trifluorometilfenil)-indol-2-ona**

5 En un matraz equipado con un agitador mecánico y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 1,8 g de magnesio para Grignard en 19 ml de éter etílico anhidro. Se añade una mezcla de 8,9 ml de 4-bromotrifluorometilbenceno en 46 ml de éter etílico anhidro. Se deja con agitación durante una hora y se añade una disolución de 5,7 g de 4,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona en 100 mL de THF anhidro. Se deja agitar a temperatura ambiente durante 4 horas y media. Se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica que se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en vacío. Se recoge con acetato de etilo y se lava con una disolución de sosa 1 N. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se recoge el sólido con éter etílico y se filtra. Se obtienen 4,7 g del producto esperado.

**(ii) 3,5,6-tricloro-1,3-dihidro-3-(4-trifluorometilfenil)-indol-2-ona**

15 En un matraz equipado con un agitador magnético y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 1,2 g del producto de la etapa anterior, en 8 ml de diclorometano. A 0°C, se añaden 0,47 ml de piridina y una mezcla de 0,34 ml de SOCl<sub>2</sub> en 4 ml de diclorometano. Se deja reaccionar a temperatura ambiente y se vierte entonces en una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se separa la fase orgánica, que se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. CCM:Hex.1/ AcOEt 1, Rf=0,85

**(iii) 4,6-dicloro-[ [(1S)-2-hidroxi-1-feniletil] amino] 1,3-dihidro -3-(4-trifluorometil -fenil)-indol-2-ona isómero A e isómero B**

20 Operando como se describe en la etapa (ii) A y B de la Preparación 5 pero utilizando el compuesto de la etapa anterior y el (S) fenilglicinol en lugar del (R) fenilglicinol se obtienen los compuestos del título. CCM:AcOEt 4/ ciclohexano 6, Rf=0,5 (isómero A), Rf=0,2 (isómero B)

**(iv) (+) 3-Amino-5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-trifluorometilfenil)-indol-2-ona**

25 Se obtiene este compuesto operando como se describe en la etapa (ii) B de la Preparación 5. Alfa D= +60°, c=0,25 %p en MeOH

**Preparación 9:****3-Amino-1,5-dimetil-6-cloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona****(i) 6-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-1,5-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona**

30 Se prepara este compuesto a partir de 3-Hidroxi-5-metil-6-cloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona (compuesto obtenido según el procedimiento descrito en el punto (i) de la Preparación 8), disolviendo 1,2 g en 8 ml de DMF. Se añaden a 0°C, bajo flujo de nitrógeno, 167 mg de NaH al 60%. Se añaden 260 µl de CH<sub>3</sub>I y se deja reaccionar durante 30 minutos. Se vierte en agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra. Se purifica en columna con el eluyente Hex. /AcOEt 9/1 CCM: AcOEt 1/ Hex. 1, Rf=0,7

**(ii) 6-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-1,5-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona**

35 Se mezcla 1 g del producto obtenido en la etapa anterior en 4 ml de TFA y 1,3 ml de HSiEt<sub>3</sub> y se deja reaccionar durante una hora a 80°C. Se vierte en agua y se lleva a pH básico con una disolución acuosa de NH<sub>3</sub>. Se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra. Se recoge con éter etílico y se filtra. Se obtienen 688 mg de un sólido blanco. CCM: AcOEt 4/ Hex. 6, Rf=0,7

**(iii) 3-Amino-1,5-dimetil-6-cloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona**

40 Operando como se describe en la Preparación 7 en los puntos (ii) y (iii) pero utilizando el producto de la etapa anterior en lugar del producto obtenido en la etapa (i) de la Preparación 7 se obtiene el compuesto del título. CCM:AcOEt 1/ Hex. 1, Rf=0,5

**Preparación 10:****Ácido (1-etil-1,2,3,6-tetrahidropirid-4-il) acético****(i) (1-etil-1,2,3,6-tetrahidropirid-4-il)-acetónitrilo.**

45 En un matraz, equipado con un agitador magnético y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 2,9 g de 1-etil-4-piperidona, 3,3 g de ácido cianoacético y 36 ml de tolueno. Se lleva a reflujo durante 4 horas eliminando el agua mediante un aparato de Markusson. Se evapora en vacío. Se obtienen 4,2 g de aceite.

**(ii) Ácido (1-etil-1,2,3,6-tetrahidro-pirid-4-il) acético**

Operando como se describe en la Preparación 1 (iii) pero utilizando el producto de la etapa anterior en lugar del producto de la Preparación 1 (ii), se obtiene el compuesto del título. CCM :MeOH 99/ NH<sub>4</sub>OH 1, R<sub>f</sub>=0,2RMN <sup>1</sup>H : α (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 1,09 (t, J= 7,2Hz, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,62 (q, J= 7,2Hz, 2H), 2,68 - 2,76 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 3,11 (sb, 2H), 5,49 (m, 1 H).

**Preparación 53:****(+) 3-amino-1-isopropil-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(3,4-diclorofenil)-indol-2-ona****(i) (+)3-amino-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(3,4-diclorofenil)-indol-2-ona**

Se obtiene el compuesto operando como se describe en la Preparación 5 pero utilizando en la etapa (i) 3,4-dicloro-bromobenceno en lugar de 4-bromotrifluorometilbenceno.

**(ii) (+)3-bencimino-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(3,4-diclorofenil)-indol-2-ona**

Se cargan en un matraz 215 mg del producto obtenido en la etapa anterior así como 120μl de benzaldehído. Se calienta a 100°C durante 5 min en un reactor con microondas. Se obtiene un sólido que se seca en vacío para eliminar el benzaldehído.

**(iii) (+)3-bencimino-1-isopropil-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(3,4-diclorofenil)-indol-2-ona**

Se cargan en un matraz 144mg del producto obtenido en la etapa anterior en DMF (800 μl) y en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49mg) y de bromuro de isopropilo (30 μl). Se calienta a 140°C durante 5 min en un reactor con microondas. Se filtra y se utiliza el producto bruto para la etapa siguiente.

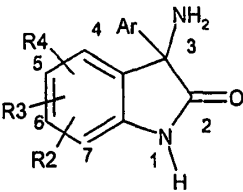
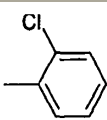
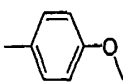
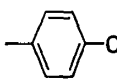
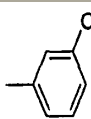
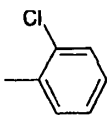
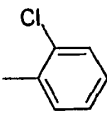
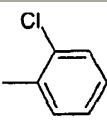
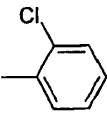
**(iv) (+)3-amino-1-isopropil-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(3,4-diclorofenil)-indol-2-ona**

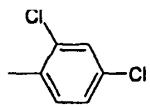
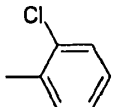
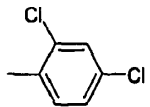
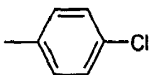
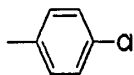
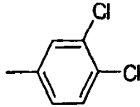
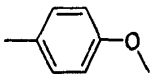
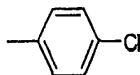
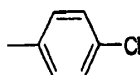
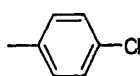
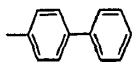
Se disuelve el producto obtenido en la etapa anterior (157mg) en metanol (550 μl) y se añaden 2,7 ml de una disolución 3N de ácido HCl. Después de 5 horas a temperatura ambiente, se neutraliza con amoníaco y se extrae con acetato de etilo. Se seca y se evapora. Se obtiene un producto semi-sólido (112mg).

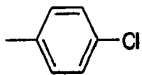
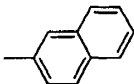
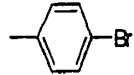
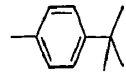
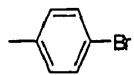
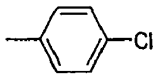
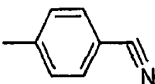
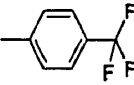
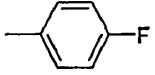
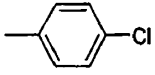
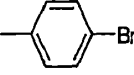
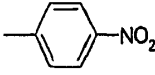
Los siguientes intermedios de fórmula general (V) en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y Ar son tal como se definen en la Tabla 1, se han preparado igualmente con los métodos utilizados para las Preparaciones 5, 6, 7, 8 y 9. La tabla 1 que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunas preparaciones según la invención. En esta tabla:

- en la columna « isómero », « rac » representa una mezcla racémica y (+) o (-) representa uno de los dos estereoisómeros,
- - Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu e i-Bu representan respectivamente los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo e isobutilo, y
- - Ph y Bn representan respectivamente los grupos fenilo y bencilo.

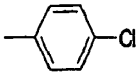
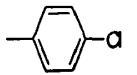
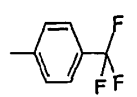
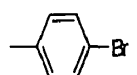
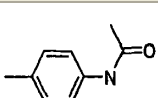
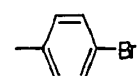
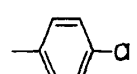

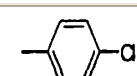
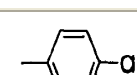
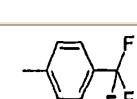
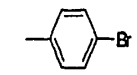
TABLA 1

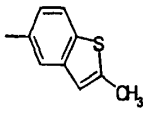
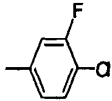
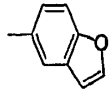
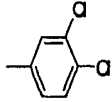
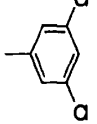
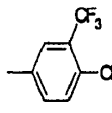
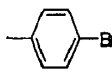
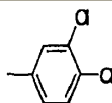
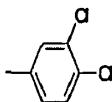
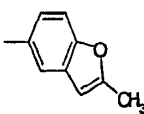
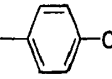
						
Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
11		6-Cl	5-Me	H	rac	$(M+H)^+ = 307$
12		6-Cl	5-Cl	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,27
13		6-Cl	5-Me	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
14		6-Cl	5-Me	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
15		6-CF3	H	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
16		H	5-Me	4-Cl	rac	Pf=220°C $(M+H)^+ = 307$
17		H	5-Me	4-Me	rac	Pf=200°C $(M-FH)^+ = 287$
18		6-Cl	H	H	rac	Pf=251°C $(M+H)^+ = 293$

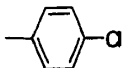

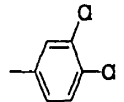
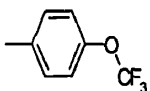
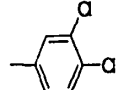
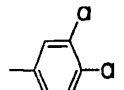
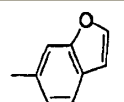
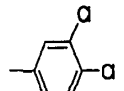
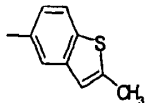
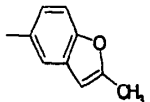
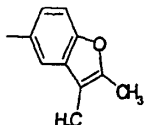
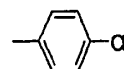
19		6-Cl	5-Me	H	rac	Pf=255°C M <sup>+</sup> =339
20		H	5-Me	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
21		7-Br	6-Cl	5-Me	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
22		6-Cl	5-Me	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
23		H	5-Me	4-Cl	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
24		6-Cl	5-Me	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
25		6-Cl	5-Me	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,27
26		6-Me	5-Cl	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
27		6-Cl	5-Cl	H	rac	(M+H) <sup>+</sup> = 327
28		6-I	H	4-CF <sub>3</sub>	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
29		6-Cl	5-Cl	H	rac	Hexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,45

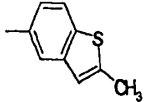
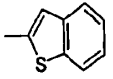
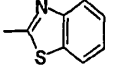
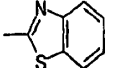


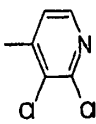
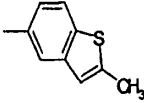
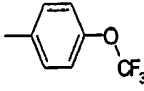
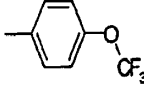
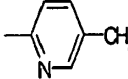
30		6-Cl	5-Cl	4-Cl	rac	Pf=246°C M <sup>+</sup> =359
31		6-Cl	5-Cl	H	rac	Hexano 1 /AcOEt 1 Rf=0,5
32		6-Cl	5-Cl	H	rac	(M+H) <sup>+</sup> = 369
33		6-Cl	5-Cl	H	rac	Hexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,45
34		6-Cl	5-Cl	H	(-)	Pf= 240°C Alfa D= -43°, c=0,25% in MeOH
35		7-Cl	6-H	5-Cl	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
36		6-Cl	5-Cl	H	rac	Pf=180°C
37		6-Cl	5-Cl	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,45
38		6-Cl	5-Cl	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
39		6-CN	5-H	4-CF <sub>3</sub>	rac	M <sup>-</sup> =350
40		6-Cl	5-H	4-Cl	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
41		6-Cl	5-Cl	H	(+)	Alfa D=+28°, c=0,25% en MeOH



42		6-Cl	H	H	(+)	Alfa D=+19°, C=0,26% en MeOH
43		6-Cl	H	H	(-)	Alfa D=-23°, c=0,64% en MeOH
44		6-Cl	5-H	4-Cl	(+)	Alfa D=+60°, c=0,25% en MeOH
45		6-Cl	5-Cl	H	(+)	Alfa D=+42°, c=0,25% en MeOH
46		6-Cl	5-Cl	H	(+)	M <sup>r</sup> =348
47		6-F	5-H	4-F	(+)	Alfa D=+45°, c=0,25% en MeOH M <sup>r</sup> =339
48		6-Cl	5-H	4-Cl	(+)	Alfa D=+99,2°, c=0,5% en MeOH
49		6-Cl	5-H	4-Cl	(+)	Alfa D=+92°, c=0,25% en MeOH
50		6-Cl	5-Me	H	(-)	Alfa D=-91°, c=0,16% en HCl 3N
51		6-Cl	5-Me	H	(+)	Alfa D=+104°, c=0,16% en HCl 3N
52		6-Cl	5-Cl	H	(+)	Pf=231 °C Alfa D=+12,4°, c=0,5% in MeOH
53		6-CF3	H	4-Cl	(+)	Alfa D=+88°, c=20% en MeOH

54		6-Cl	H	4-Cl	(+)	$(M+H)^+ = 363$
55		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alfa D=+96°, c=0,15% en MeOH
54		6-Cl	H	4Cl	(+)	Hexano 6/AcOEt 4, Rf=0,25
55		6-Cl	H	4Cl	(+)	$(M+H)^+ = 361$
56		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alfa D=+89°, c=0,10% en MeOH
57		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alfa D=+79°, c=0,10% en MeOH
58		6-OMe	H	4CF3	(+)	Alfa D=+62°, c=0,50% en MeOH
59		6-Cl	5-F	4Cl	rac	Ciclohexano 7/ AcOEt 1, Rf=0,4
60		6-Cl	H	4Cl	rac	Ciclohexano 7/ AcOEt 1, Rf=0,4
61		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alfa D=+62°, c=0,50% en MeOH
62		6-Br	H	H	(+)	$(M-NH_3)^+ = 320$

63		6- 	H	H	(-)	Alfa D=-32°, c=0,17% en MeOH
64		6-Cl	H	H	(+)	(M-NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> = 310
65		6-Cl	H	4Cl	(+)	(M+H) <sup>+</sup> = 377
66		6-Br	H	H	rac	Hexano 6/AcOEt 4, Rf=0,4
67		6-Br	H	H	(+)	Hexano 6/AcOEt 4, Rf=0,4
68		6-Cl	H	4Cl	(+)	Hexano 1/AcOEt 1, Rf=0,5
69		6-Cl	H	4Cl	(+)	(M+H) <sup>+</sup> = 359
70		6-Cl	H	4Cl	rac	(M+H) <sup>+</sup> = 363
71		6-Cl	H	H	(+)	(M+H) <sup>+</sup> = 313
72		6-Cl	H	4Cl	(+)	(M+H) <sup>+</sup> = 361
73		5-Br	H	H	(+)	(M+H) <sup>+</sup> = 337

74		6-Br	H	H	(+)	$(M-NH_3)^+ = 356$
75		6-Cl	H	4Cl	(+)	Diclorometano 7/ AcOEt 3, Rf=0,85
76		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alfa D=+81°, c=0,11 en MeOH
77		6-Cl	H	4Cl	(-)	Alfa D=-82°, c=0,10 en MeOH
78		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alfa D=+154°, c=0,25 en MeOH
79		6-Cl	H	4Cl	(-)	Alfa D=-216°, c=0,25 en MeOH
80		6-Cl	H	4Cl	(-)	Alfa D=-116°, c=0,10 en MeOH
81		6-Cl	H	H	(+)	$(M+H)^+ = 327$
82		6-Cl	H	H	(+)	$(M-NH_3)^+ = 326$
83		6-Br	H	H	(+)	$(M+H)^+ = 385$
84		6-Cl	H	H	rac	$(M+H)^+ = 274$

**Ejemplo 1:****(+) N-[5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida****(i) 2-Cloro-N-[5,6-dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-acetamida :**

En un matraz equipado con un agitador magnético y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 1,3 g del producto obtenido en la Preparación 5, 47 ml de tolueno, 0,32 ml de piridina y 0,31 ml de cloruro de cloroacetilo. Se deja reaccionar a 110°C durante 4 horas y se vierte entonces la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se obtienen 900 mg de sólido beige, que se purifica en columna por cromatografía flash mediante la mezcla ciclohexano 8/ acetato de etilo 2 para obtener 400 mg del producto esperado. CCM:Hex. 1/ AcOEt 1, R<sub>f</sub>=0,5

**(ii) (+) N-[5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida:**

En un matraz equipado con un agitador magnético, se cargan 0,4 g del producto de la etapa anterior, 0,11 ml de N-metilpiperacina (d 0,903), 0,14 g de carbonato de potasio, 0,07 g de yoduro de sodio en 8 ml de DMF. Se deja reaccionar a 60°C durante 4 horas y se vierte entonces la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se obtienen 240 mg de aceite que se recogen con éter etílico para obtener 140 mg de sólido blanco. Las aguas de filtración se purifican por cromatografía flash mediante el eluyente acetato de etilo 9 / metanol 1 y acetato de etilo 7 / metanol 3, para aislar 40 mg de sólido blanco. P.f.= 207,1-207,6°C [ $\alpha_D$ ]= +141°, c=0,25 %p MeOH; <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 2,37 (sb, 3H), 2,50 – 2,74 (m, \*\*), 2,94 – 3,16 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,70 (s, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 467 uma

**Ejemplo 2:****(+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetamida**

1) Bajo flujo de nitrógeno, se añaden en 4,4 ml de diclorometano anhidro enfriado en un baño de hielo, 172,84 mg de PCl<sub>5</sub> y después se añaden lentamente 142,13 mg del ácido de la Preparación 2. Se deja agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 3 horas.

2) Por otra parte, se suspenden bajo flujo de nitrógeno 100 mg del producto de la preparación 8, en 4,4 ml de diclorometano y se añaden 0,1 ml de piridina. Se enfría en baño de hielo. Se añade gota a gota la disolución preparada en 1) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

Se vierte el medio de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se obtienen 145 mg de sólido naranja, que se purifica en columna por cromatografía flash mediante el eluyente acetato de etilo 1 / metanol 1 para obtener 85 mg de producto recogido con isopropiléter para obtener 75 mg de producto sólido blanco/rosado. P.f.= 158-162°C [ $\alpha_D$ ]= +194°, c=0,125 %p en MeOH; ; RMN <sup>1</sup>H :  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 0,97 (t, J= 7,1Hz, 3H), 1,07 – 1,23 (m, 2H), 1,47 – 1,67 (m, 3H), 1,71 – 1,85 (m, 2H), 2,07 – 2,22 (m, 2H), 2,27 (q, J= 7,1Hz, 2H), 2,78 (m, 2H), 6,90 (sb, 1H), 7,18 (sb, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 9,15 (s, 1H), 10,74 (sb, 1H); LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 514 uma

**Ejemplo 3:****N-[4,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida**

Operando como se describe en el ejemplo 2 pero utilizando el compuesto de la Preparación 4 en lugar del compuesto de la Preparación 2 y el compuesto de la Preparación 7 en lugar del compuesto de la Preparación 5 se obtiene el compuesto del título. P.f.=248-251°C; LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 467 uma; RMN <sup>1</sup>H :  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 2,16 (s, 3H), 2,24 – 2,42 (m, 4H), 2,43 – 2,57 (m, \*\*), 2,98 – 3,12 (m, 2H), 6,92 (d, J= 1,8Hz, 1H), 7,18 (d, J= 1,8Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 10,78 (s, 1H)

**Ejemplo 4 :****N-[4-trifluorometil-6-ciano-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida**

Operando como se describe en el ejemplo 1 pero utilizando el producto de la Preparación 28 en lugar del producto de la Preparación 5 y N-etilpiperacina en lugar de N-metilpiperacina se obtiene el compuesto del título. P.f.= 260-262°C; LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 506 uma; RMN <sup>1</sup>H :  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 0,98 (t, J= 7,3Hz, 3H), 2,23 – 2,42 (m, 6H), 2,42 – 2,61 (m, \*\*), 2,87 – 3,17 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,59 (sb, 1H), 7,91 (sb, 1H), 8,91 (s, 1H), 11,12 (sb, 1H).

**Ejemplo 5:****(+) N-[1-Benzoi-5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida**

5 En un matraz equipado con un agitador magnético y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 0,14 g del compuesto del ejemplo 1 en 9 ml de DMF. A 0°C, se añaden 0,01 g de NaH al 60%. Después, se vierte gota a gota PhCOCl y se deja agitar a temperatura ambiente durante 2h. Se vierte el medio de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se obtienen 120 mg de aceite, que se purifica en columna por cromatografía flash mediante el eluyente acetato de etilo 95 / metanol 5, para aislar 20 mg de sólido blanco. P.f.=92-94°C; <sup>1</sup>H RMN: δ (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 2,16 (s, 3H), 2,24 – 2,40 (m, 4H), 2,40 – 2,50 (m, \*\*), 2,94 – 3,16 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,58 – 7,66 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 9,14 (s, 1H); LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 571 uma

**Ejemplo 6:****3-(4-Cloro-fenil)-3-[2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetilamino]-2-oxo-4-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxamida**

15 En un matraz equipado con un agitador magnético, se cargan 0,16 g del producto obtenido en el ejemplo 4, 0,47 g de potasa y 7 ml de tBu-OH. Se deja reaccionar a 50°C durante 5 horas. Se filtra sobre celita y se lava con THF. Se evapora el filtrado en vacío que se recoge con acetato de etilo y que se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se aíslan 100 mg de un aceite que se purifica por cromatografía flash con el eluyente acetato de etilo 8/ metanol 2. Se aíslan 10 mg de sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN: δ (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 0,99 (t, J= 7,2Hz, 3H), 2,25 – 2,42 (m, 6H), 2,42 – 2,62 (m, \*\*), 2,92 – 3,16 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,55 (sb, 1H), 7,64 (sb, 1H), 7,84 (sb, 1H), 8,24 (sb, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,95 (sb, 1H); LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 571 uma

**Ejemplo 7****N-[6-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida**

25 Operando como se describe en el ejemplo 1, pero utilizando el producto de la Preparación 9 en lugar del producto de la Preparación 5, se obtiene el compuesto del título. P.f.= 217-219°C; RMN: <sup>1</sup>H: δ (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 2,26 – 2,35 (m, 6H), 2,44 – 2,64 (m, \*\*), 2,89 – 3,15 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 7,25 – 7,33 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 8,71 (sb, 1H). LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = m/z 461 uma

**Ejemplo 8****(+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidro-pirid-4-il)-acetamida**

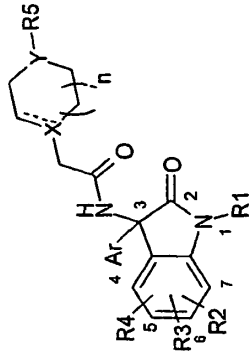

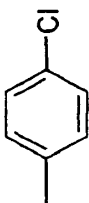
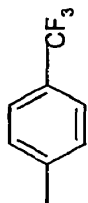
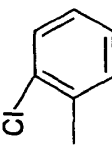
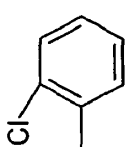
30 Operando como se describe en el ejemplo 2, pero utilizando el producto de la Preparación 10 en lugar del producto de la Preparación 2, se obtiene el compuesto del título.

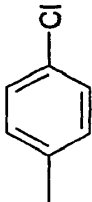
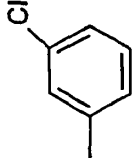
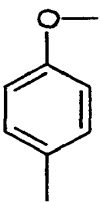

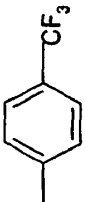
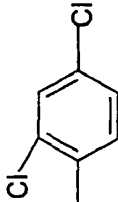
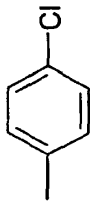
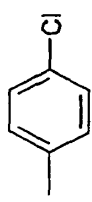
35 P.f. = 155-156°C; RMN <sup>1</sup>H : δ (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 1,03 (t, J= 7,2Hz, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,31 – 2,65 (m, \*\*), 2,80 – 3,05 (m, 4H), 5,46 (sb, 1H), 6,91 (d, J= 1,7Hz, 1H), 7,20 (d, J= 1,7Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 9,3 (s, 1H), 10,8 (s, 1H). LCMS:(M+H)<sup>+</sup> = m/z 459uma

La tabla 2 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla:

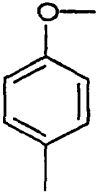
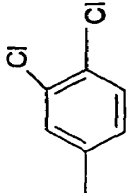
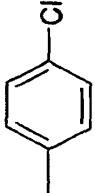
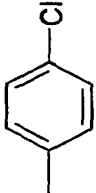
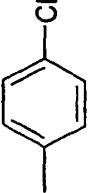
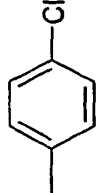
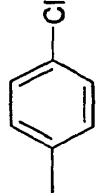
- en la columna « estereoisómero », « rac » representa una mezcla racémica y (+) o (-) representa uno de los dos estereoisómeros,
- en la columna « sal », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloreuro y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base),
- - Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu e i-Bu representan respectivamente los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo e isobutilo, y
- - Ph y Bn representan respectivamente los grupos fenilo y bencilo.

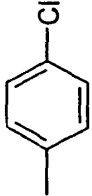
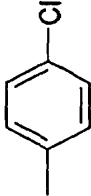
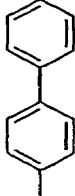
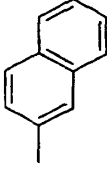
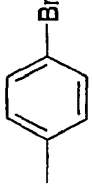
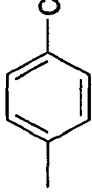
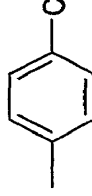
TABLA 2

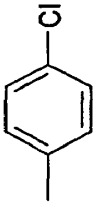
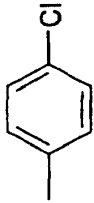
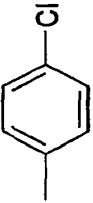
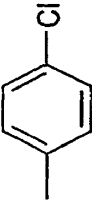
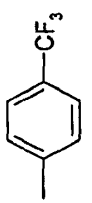
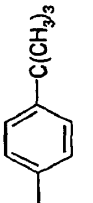
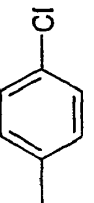
												
Nº de Ej.		Y	Ar	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	sal	isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
1	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(+)	167-168°C
2	-CH<	>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Et	1	-	(+)	158-162°C
3	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	256-258°C
4	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	2	-	rac	130°C

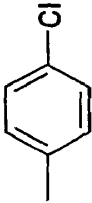
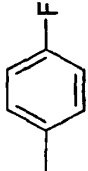
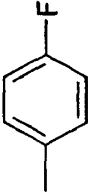
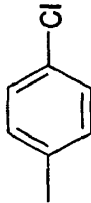
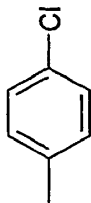
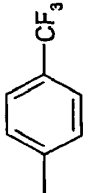
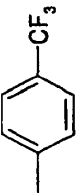
5	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	m/z = 447
6	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	m/z = 447
7	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	263°C
8		>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Et		-	(+)	m/z = 512
9	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	144 °C
10	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	(+)	152-153°C
11	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	(-)	185°C

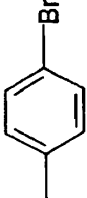
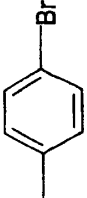
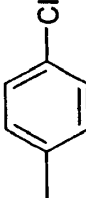
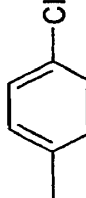
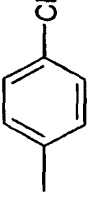
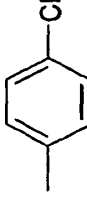
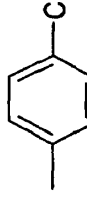


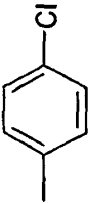
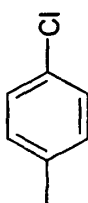
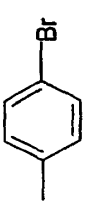
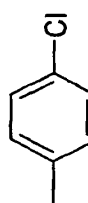
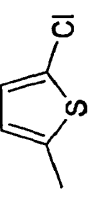
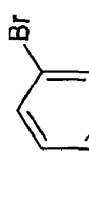
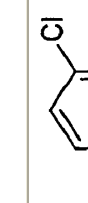
12	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	256°C
13	-N<	>N-		H	H	5-Me	4-Cl	Me	1	-	rac	282-284°C
14	-N<	>N-		H	6-Cl .	5-Me	H	Me	1	-	rac	229-232°C
15	-N<	>N-		H	6-Me	5-Cl	H	Me	1	-	rac	267-269°C
16	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Et	1	-	rac	223-224°C
17	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	2	-	rac	214-216°C
18	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(-)	188-190°C

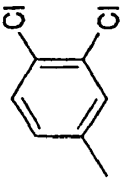
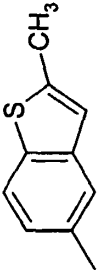
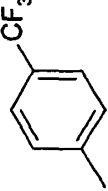
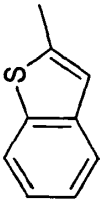
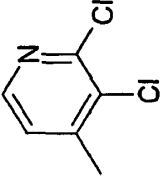
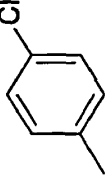
19	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	4-Cl	Me	1	-	rac	276-278°C
20	-N<	>N-		H	6-I	H	4-CF <sub>3</sub>	Me	1	-	rac	231-232°C
21	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	181-182°C
22	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	237-238°C
23	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	291-294°C
24	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	293-294°C
25	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	rac	227-229°C

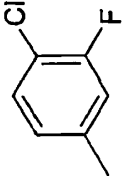
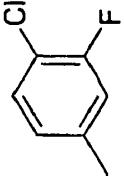
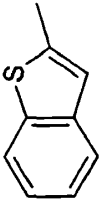

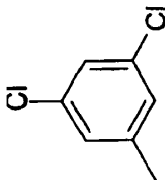
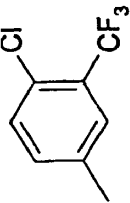
26	-N<	>CH-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	261-262°C
27	-N<	>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Me	1	-	rac	248-251°C
28	-N<	>N-		H	7-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	260-261°C
29	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	2	-	rac	189-190°C
30	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	267-269°C
31	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	207-209°C
32	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Et	1	-	(+)	158-159°C

33	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	(+)	160-163°C
34	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	282-284°C
35	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	rac	274-275°C
36	-N<	>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Me	1	-	(+)	157-158°C
37	-N<	>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Et	1	-	(+)	155 °C
38	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(+)	255-256°C
39	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	CH(Me) <sub>2</sub>	1	-	(+)	221°C

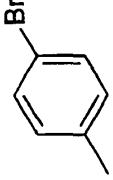
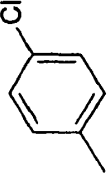
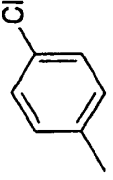
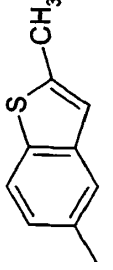
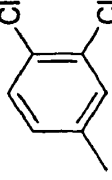
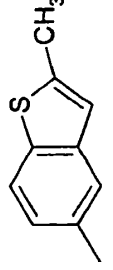
40	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(+)	292-294°C
41	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	(+)	198-201°C
42	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	2	-	(+)	214-216°C
43	-N<	>N-		$\text{—C—Ph}$ $\parallel$ $\text{O}$	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(+)	92-94°C
44	-N<	>N-		$\text{—C—Ph}$ $\parallel$ $\text{O}$	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	198°C
45	-N<	>N-		$\text{—C—CH}_3$ $\parallel$ $\text{O}$	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	225°C
46	-N<	>N-		-Me	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	217-219°C

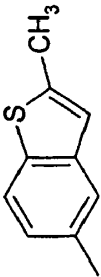
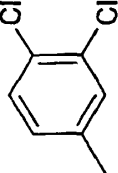

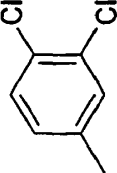
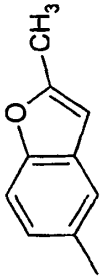
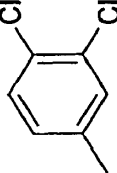
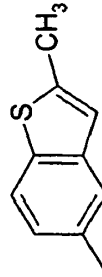
47	-N<	>N-		$\text{---C---CH}_3$ $\parallel$ O	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	rac	93-94°C
48	-N<	>N-		$\text{---C---Ph}$ $\parallel$ O	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	rac	194-195°C
49	-N<	>N-		$\text{---C---CH}_3$ $\parallel$ O	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	223-224°C
50	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	293-294°C
51	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z = 486
52	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-CF3	H	Et	1	-	(+)	m/z = 558
53	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z = 515

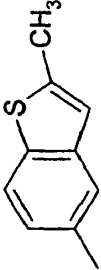
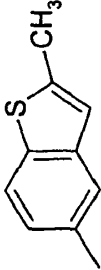
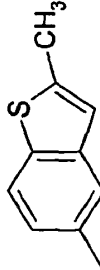
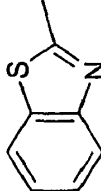
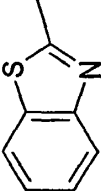
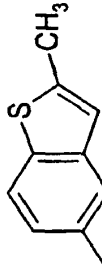
54	>N- -CH<		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	211-213°C
55	>N- -CH<		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z = 516
56	>N- -CH<		$\text{—C—CH}_3$ $\parallel$ O	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	162-163°C
57	>N- -CH<		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z = 502
58	>N- -CH<		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	177°C
59	>N- -CH<		-Me	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	rac	293°C

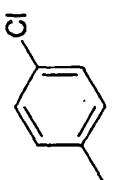
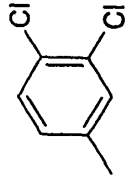
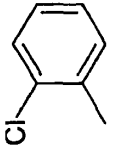
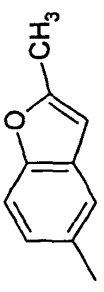
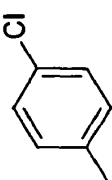
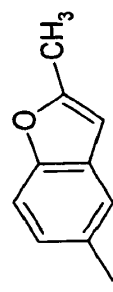
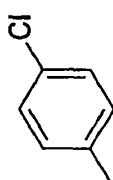

60	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	196-200°C
61	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z = 499
62	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z = 503
63	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	163-166°C
64	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	140-142°C
65	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	HCl	(+)	150-156°C

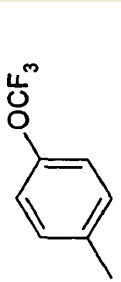
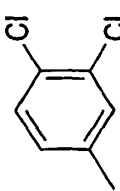
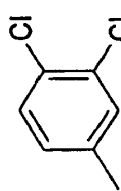
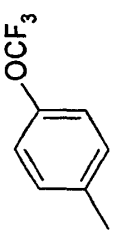
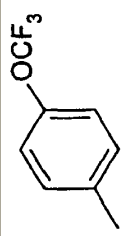
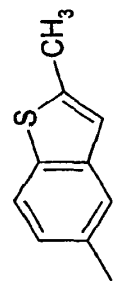


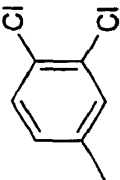
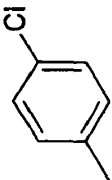
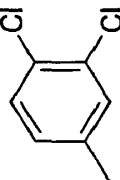
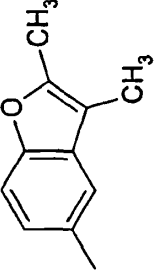
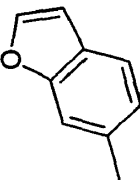
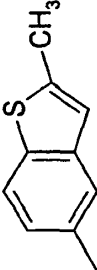
66	-N<	>N-		H	4-CF3	6-OMe	H	Et	1	-	(+)	m/z = 555
67	-CH<	>N-		-Me	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(-)	Alfa D= -205°, c=0,135 en MeOH
68	-CH<	>N-		-Me	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	Alfa D= +145°, c= 0,28 en MeOH
69	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	180-182°C
70	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	5-F	Et	1	-	(+)	148-150°C
71	-CH<	>N-		i-Pr	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	rac.	163-165°C

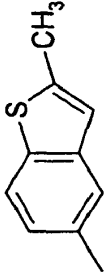
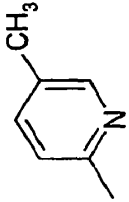
72	-CH<	>N-		Et	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	rac.	154-156°C
73	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H		1	-	(+)	m/z = 527
74	-CH<	>N-		i-Pr	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	115-116°C
75	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	140-142°C
76	-CH<	>N-		Et	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	HCl	(-)	218-220°C
77	-CH<	>N-		i-Pr	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	Alfa D= -244°, c= 0,11 en MeOH

78	-CH<	>N-		i-Pr	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(-)	Alfa D= -226°, c= 0,10 en MeOH
79	-CH<	>N-		Et	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	Alfa D= +242°, c=0,11 en MeOH
80	-CH<	>N-		Et	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(-)	Alfa D= -250°, c= 0,10 en MeOH
81	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	147-148°C
82	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(-)	m/z = 504
83	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Me	1	-	(+)	m/z = 503

84	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Et	1	-	(+)	176-178°C
85	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Me	2	Oxalato	(+)	176-180°C
86	-N<	>N-		$\text{—C—CH}_3$ $\parallel$ O	5-Me	6-Cl	H	Et	1	Oxalato	(+)	137-141°C
87	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Me	1	Oxalato	(+)	202-204°C
88	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Me	1	-	(+)	186-187°C
89	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	168°C
90	-N<	>N-		H	H		H	Et	1	-	(+)	350°C

91	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	135-137°C
92	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	197 °C
93	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Me	1	-	(+)	176°C
94	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Et	1	Oxalato	(+)	161°C
95	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z = 497
96	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Me	2	Oxalato	rac	205°C

97	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Et	1	Oxalato	(+)	190°C
98	-N<	>N-		H	H	5-Br	H	Et	1	-	(+)	123°C
99	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Me	1	Oxalato	(+)	188°C
100	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	195°C
101	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	Oxalato	(+)	167 °C
102	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Et	1	Oxalato	(+)	189 °C

10 3	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z = 483
10 4	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	Oxalato	rac	m/z = 428

**Ejemplo 53:**

RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 0,86-1,15 (m; 3H); 2,52-2,78 (m; \*\*); 3,02-3,19 (m; \*); 6,93 (d; J=1,5 Hz; 1H); 7,06 (dd, Ja= 8 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7,21 (d ; J=1,5 Hz; 1H); 7,56 (d ; J= 2 Hz; 1H); 7,67 (d ; J= 8 Hz; 1H); 8,96 (bs; 1H); 10,88 (s; 1H).

5 **Ejemplo 61:**

RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 1,08-1,37 (m; 3H); 2,55-3,50 (m; \*\* ; \*); 6,94 (d; J= 2 Hz; 1H); 6,98 (dd, Ja= 8 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7,21 (d ; J= 2 Hz; 1H); 7,33 (dd, Ja= 10 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7,63 (m; 1H); 8,99 (s; 1H); 9,83 (bs; 1H); 10,88 (s; 1H).

**Ejemplo 65:**

10 RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 1,14-1,28 (m; 3H); 2,55-2,80 (m; 2H); 2,80-3,74 (m; \*); 6,96 (d; J= 2 Hz; 1H); 7,24 (d ; J= 2 Hz; 1H); 7,36 (dd, Ja= 8 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7,75 (d ; J= 8 Hz; 1H); 7,84 (d ; J= 2 Hz; 1H); 9,27 (s; 1H); 9,90 (bs; 1H); 10,96 (s; 1H).

**Ejemplo 72:**

15 RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 0,96-1,14 (m; 6H); 1,14-1,46 (m; 4H); 1,49-1,63 (m; 1H); 1,63-1,83 (m; 2H); 2,16 (dd, Ja= 13 Hz ; Jb= 7 Hz; 1H); 2,23 (dd, Ja= 13 Hz ; Jb= 7 Hz; 1H); 2,55 (s; 3H); 2,81-3,12 (m; 2H); 3,65 (m→q; J= 7 Hz; 2H); 7,08-7,19 (m; 2H); 7,22 (d ; J= 1,8 Hz; 1H); 7,30 (d ; J= 1,8 Hz; 1H); 7,57 (d ; J= 2Hz; 1H); 7,86 (d ; J= 9 Hz; 1H); 9,16 (s; 1H).

**Ejemplo 75:**

20 RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 0,98 (t; J= 7 Hz; 3H); 2,29 (m→q; J= 7 Hz; 2H); 2,33-2,41 (m; 4H); 2,44 (s; 3H); 2,52-2,63 (m; \*\*); 3,01 (d; J= 15 Hz; 1H); 3,07 (d ; J= 15Hz; 1H); 6,61 (s; 1H); 6,91 (d ; J= 2 Hz; 1H); 7,11 (dd, Ja= 8 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7,18 (d ; J= 2 Hz; 1H); 7,37 (d ; J= 2 Hz; 1H); 7,52 (d ; J= 8 Hz; 1H); 8,60 (s; 1H); 10,69 (bs ; 1H).

**Ejemplo 79:**

25 RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 0,98 (t; J= 7 Hz; 3H); 2,30 (m→q; J= 7 Hz; 2H); 2,33-2,58 (m; \*\*); 3,02 (d; J= 15 Hz; 1H); 3,08 (d ; J= 15Hz; 1H); 6,92 (d ; J= 1,6 Hz; 1H); 7,20 (d ; J= 1,6 Hz; 1H); 7,33-7,41 (m; 2H); 7,41-7,47 (m; 2H); 8,78 (bs; 1H); 10,79 (bs ; 1H).

**Ejemplo 91:**

30 RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 0,99 (t; J= 7 Hz; 3H); 1,07 (t; J= 7 Hz; 3H); 1,12-1,29 (m; 2H); 1,47-1,57 (m; 1H); 1,57-1,72 (m; 2H); 1,81-1,98 (m; 2H); 2,12 (dd, Ja= 13 Hz ; Jb= 7 Hz; 1H); 2,22 (dd, Ja= 13 Hz ; Jb= 7 Hz; 1H); 2,26-2,40 (m; 2H); 2,55 (s; 3H); 2,76-2,91 (m; 2H); 3,64 (m→q; J= 7Hz; 2H); 7,07-7,18 (m; 2H); 7,22 (bs; 1H); 7,29 (bs; 1H); 7,57 (bs; 1H); 7,83 (d ; J= 9 Hz; 1H); 9,13 (bs; 1H).

Los compuestos según la invención han sido objeto de estudios in vivo.

**Ensayo in vivo**

Se alojaron ratas macho Crl CD BR (Charles River, Italia) de 150-175 g de peso en una cámara de temperatura (22±1°C) y humedad (55 ± 10%) controladas y con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas durante al menos 7 días antes de su utilización. El alimento y el agua estaban disponibles a voluntad. Se retiró la alimentación 18 horas antes del sacrificio de los animales. Se sacrificaron las ratas mediante dislocación cervical, se extirpó quirúrgicamente el estómago, se abrieron a lo largo de la curvatura menor y se dispusieron en disolución de Krebs (de composición (mM): NaCl 118,4; KCl 4,7 ; CaCl<sub>2</sub> 2,5; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 3,7; MgSO<sub>4</sub> 1,2; NaHCO<sub>3</sub> 25; glucosa 5,6). Se efectuaron el cuidado y sacrificio de los animales según el código ético internacional de Sanofi-Aventis y los principios internacionales que rigen el cuidado y tratamiento de los animales de laboratorio (Directiva CEE 86/609, DJL358, 1, 12 de diciembre de 1987). Se cortaron bandas de aproximadamente 1 cm (5 mm de anchura) de fondo gástrico a lo largo del eje longitudinal, se suspendieron en 20 ml de baño relleno con disolución de Krebs a 37°C y se gasificaron con una mezcla gaseosa de 95% de O<sub>2</sub>-5% de CO<sub>2</sub>. Se mantuvieron las bandas a una carga en reposo de 1 g y, después de lavar se añadieron colina (precursor de acetilcolina) 10 µM e indometacina 10 µM (inhibidor de prostaglandina sintetas) al medio para reducir las contracciones fásicas espontáneas (Depoortere et al., *Eur. J. Pharmacol.* 515, 1-3, 160-168, 2003; Dass et al., *Neurosciences* 120, 443-453, 2003). Se evocaron contracciones isotónicas mediante estimulación por campo eléctrico. Se dispusieron dos electrodos de hilo de platino en la superficie y el fondo del baño de órganos y se realizó la estimulación por campo eléctrico mediante un estimulador Power Lab (AD Instruments Pty Ltd. Castle Hill, Australia) acoplado a un propulsor de impulsión múltiple (Ugo Basile, Varese, Italia) (Fukuda et al., *Scand. J. Gastroenterol.*, 12, 1209-1214, 2004). Se aplicó la estimulación supramáxima para crear contracciones máximas (20 Hz, longitud de pulsación: 2 milisegundos; 5 voltios; trenes cada 2 minutos, 150 mA). A continuación, se redujo la corriente para obtener una estimulación submáxima (50% de reducción de la respuesta contráctil máxima). Se registraron las contracciones informáticamente con un sistema de registro y de



análisis de datos (Power Lab, gráfico 5) ligado a transductores isotónicos (Ugo Basile, Varese, Italia) mediante preamplificadores (Octal Bridge Amp). Después de la estabilización, se trazaron curvas acumulativas de concentración-respuesta de grelina (0,1 nM-1  $\mu$ M) con y sin incubación (tiempo de contacto: 30 min) de moléculas antagonistas. Se utilizó la estimulación por campo eléctrico supramáxima para cada banda como referencia (100%) para clasificar las respuestas por sustancia de ensayo. Se calculó la concentración de agonista que produce un 50% de efecto máximo (CE50) utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros según Ratkovsky y Reedy (*Biometrics*, 42, 575-582, 1986) con ajuste por regresión no lineal y utilizando el algoritmo de Levenberg-Marquard en el software Everstat. Se calcularon los valores de pKB de los antagonistas de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff (Kenakin et al. *Competitive Antagonism, Pharmacologic Analysis of Drug-Receptor Interaction*, 3ª edición, 331-373, Filadelfia, Nueva York; Raven: Lippincott, 1997).

Los compuestos de fórmula (I) presentan una actividad antagonista del receptor de la grelina con  $CI_{50}$  que varían de  $10^{-6}$  a  $10^{-11}$  M. Por ejemplo, los compuestos n° 1 y 2 han mostrado una  $CI_{50}$  de respectivamente  $5 \cdot 10^{-8}$  M y  $1 \cdot 10^{-9}$  M

Parece por tanto que los compuestos según la invención tienen actividad antagonista del receptor de grelina.

Los compuestos según la invención pueden por lo tanto utilizarse para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos destinados a prevenir o a tratar cualquier patología en la que está implicado el receptor de la grelina. Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable. Así, los compuestos según la invención pueden utilizarse, en el ser humano o el animal, en el tratamiento o la prevención de diferentes afecciones dependientes de la grelina. Así, los compuestos según la invención pueden utilizarse como agentes anorexígenos, para regular el apetito, la toma de comidas y su frecuencia, así como a largo plazo el peso, especialmente la ganancia de peso que sigue a regímenes dietéticos o terapéuticos. Los compuestos según la invención son por tanto particularmente útiles para la prevención o el tratamiento de la obesidad, de los trastornos del apetito, la diabetes, el sobrepeso y/o sus efectos. Según otros de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la materia. En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, se puede administrar en forma unitaria de administración, en mezcla con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos, para la profilaxis o el tratamiento de trastornos o enfermedades anteriores. Las formas unitaria de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tal como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Por vía oral, la dosis de principio activo administrada por día puede alcanzar 0,1 a 100 mg/kg, en una o varias tomas. Por vía parenteral, puede alcanzar 0,01 a 10 mg/Kg/día. Puede haber casos particulares en que sean apropiadas dosis más elevadas o más bajas ; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

**Asociaciones posibles**

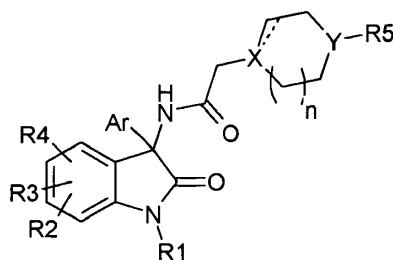
La presente invención se refiere también a las combinaciones de uno o varios compuestos según la invención de fórmula general (I) con uno o varios ingredientes activos.

- 5 A modo de ingredientes activos que convienen para dichas combinaciones, pueden citarse especialmente los agentes anti-obesidad y antidiabéticos, así como rimonabant, metformina o sulfonilureas.

La presente invención se refiere también, según otro de sus aspectos, a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de las patologías anteriormente indicadas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que responde a la fórmula (I):



(I)

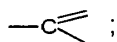
en la que :



5

representa un enlace sencillo o doble,

X representa -N<, -CH< o



Y representa >N- o >CH-, entendiéndose que al menos uno de X, Y representa N ;

10 Ar representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, perhalogenoalquilo C1-C3, alcoxi C1-C6, perhalogenoalcoxi C1-C3, arilo;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, -C(=O)-alquilo C1-C6 o -C(=O)-arilo;

15 R2, R3 y R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo de fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, CN, OH, un grupo alquilo C1-C6 eventualmente sustituido con un átomo de halógeno o un OH; perhaloalquilo C1-C3, alcoxi C1-6, perhaloalcoxi C1-C3, aminocarbonilo, alquil C1-C6-aminocarbonilo, dialquil C1-C6-aminocarbonilo, arilo, ariloxi heteroarilo; pudiendo estar eventualmente sustituidos el grupo arilo, ariloxi o heteroarilo con un átomo de halógeno, CN, OH o un grupo alquilo C1-C6, perhaloalquilo C1-C3 o alcoxi C1-C6; entendiéndose que al menos uno de R2, R3 y R4 es  
20 diferente de H y que el grupo arilo, ariloxi o heteroarilo puede estar eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, CN, OH o un grupo alquilo C1-C6, perhaloalquilo C1-C3 o alcoxi C1-C6;

R5 representa un grupo alquilo C1-C6 o alqueno C2-C6; y

n representa 1 ó 2 ;

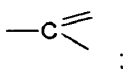
25 en forma de base o de sal de adición a un ácido ; con la excepción de 5-cloro-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-[2-(4-metilpiperacina-1-il)acetamido]indol-2-ona .

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 tal que en la fórmula general (I):



representa un enlace sencillo o doble ;

X representa -N<, -CH< o



30

Y representa >N- o >CH- ; entendiéndose que al menos uno de X, Y representa N ;

Ar representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alcoxi C1-C6, arilo, perhalogenoalquilo C1-C3, alquilo C1-C6 ;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)-alquilo C1-C6 o -C(=O)-arilo; alquilo C1-C6;

R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados sobre una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6, perhalogenoalquilo C1-C3, CN, arilo, heteroarilo, OH, alcoxi C1-C6, perhalogenoalcoxi C1-C3, aminocarbonilo, alquil C1-C6-aminocarbonilo, dialquil C1-C6-aminocarbonilo, entendiéndose que al menos uno de R2, R3, R4 es diferente de H ;

R5 representa un grupo alquilo C1-6;

n representa 1 ó 2 ;

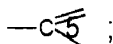
en forma de base o de sal de adición a un ácido.

10 3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 tal que en la fórmula general (I):



representa un enlace sencillo o doble ;

X representa -N<, -CH< o ;



15 Y representa >N- o >CH- ;

entendiéndose que al menos uno de X, Y representa N ;

Ar representa un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomo de halógeno y los grupos alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6, arilo, trifluorometilo, trifluorometoxi ;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)-alquilo C1-C6 o -C(=O)-arilo; alquilo C1-C6;

20 R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo de fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6 o trifluorometilo, entendiéndose que al menos uno de R2, R3 y R4 es diferente de H;

R5 representa un grupo alquilo C1-C6 ;

n representa 1 ó 2 ;

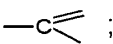
25 en forma de base o de sal de adición a un ácido.

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes tal que en la fórmula general (I):



representa un enlace sencillo o doble ;

X representa -N<, -CH< o ;



30 Y representa >N- o >CH- ; entendiéndose que al menos uno de X o Y representa N ;

Ar representa un grupo fenilo o naftilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos metoxi, metilo, terc-butilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi ;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)metilo, -C(=O)fenilo, metilo ;

35 R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo, entendiéndose que al menos uno de R2, R3, R4 es diferente de H ;

R5 representa un grupo metilo, etilo o 2-propilo;

n representa 1 ó 2 ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 tal que en la fórmula general (I):

Ar representa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alcoxi C1-C6, arilo, perhalogenoalquilo C1-C3, alquilo C1-C6.

5 6. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores elegido entre los siguientes compuestos :

(+) N-[5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacina-1-il)-acetamida

(+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-piperidina-4-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacina-1-il)-acetamida

10 N-[4-trifluorometil-6-ciano-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacina-1-il)-acetamida

(+) N-[1-Benzil-5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacina-1-il)-acetamida

3-(4-Cloro-fenil)-3-[2-(4-etil-piperacina-1-il)-acetilamino]-2-oxo-4-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxamida

N-[6-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacina-1-il)-acetamida

15 (+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-4-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacina-1-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(3-fluoro-4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacina-1-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacina-1-il)-acetamida

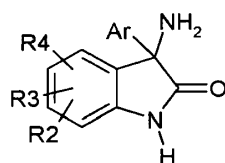
N-[4,6-Dicloro-1-etil-3-(2-metil-benzotiofen-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-piperidina-4-il)-acetamida

20 N-[4,6-Dicloro-1-etil-3-(2-metil-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacina-1-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacina-1-il)-acetamida

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende una etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (V) :



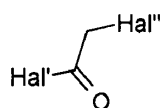
(V)

25

en la que R2, R3, R4, Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Procedimiento según la reivindicación 7 que comprende las etapas que consisten en :

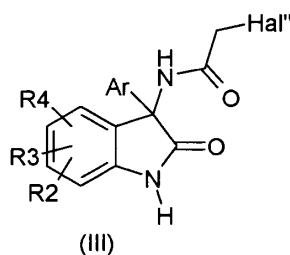
- hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula general (V) con un compuesto de fórmula general (VI):



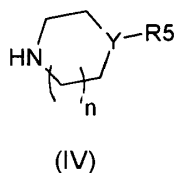
(VI)

30 en la que Hal' y Hal'', idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de halógeno;

- hacer reaccionar entonces el compuesto de fórmula general (III) obtenido



con un compuesto de fórmula general (IV):



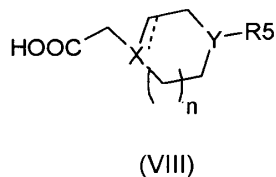
5 en las que R2, R3, R4, R5, Y, Ar, n son tales como se han definido en la fórmula general (I), y Hal'' representa un átomo de halógeno ;

- seguido opcionalmente de la etapa que consiste en hacer reaccionar el producto de fórmula (I) obtenido en la que X representa -N< y R1 es igual a H, con un compuesto de fórmula (II) :



en la que R1, diferente de H, se define como en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

10 **9.** Procedimiento según la reivindicación 7 que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula general (V) con un compuesto de fórmula general (VIII) :



en la que

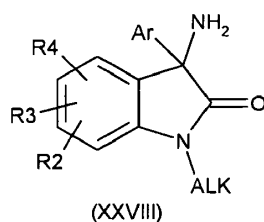


15 X, Y, R5 y n se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seguida opcionalmente de la etapa que consiste en hacer reaccionar el producto de fórmula (I) obtenido en la que R1 es igual a H, con un compuesto de fórmula (II) :



en la que R1, diferente de H, se define como en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

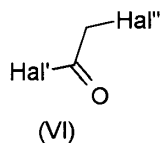
20 **10.** Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende una etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (XXVIII) :



25 en la que R2, R3, R4, Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y ALK representa un grupo alquilo.

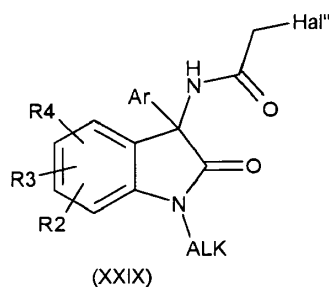
11. Procedimiento según la reivindicación 10 que comprende las etapas que consisten en :

- hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula general (XXVIII) con un compuesto de fórmula general (VI) :

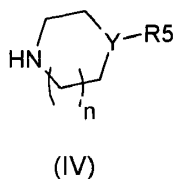


en la que Hal' y Hal'', idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de halógeno;

5 - y hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (XXIX) obtenido

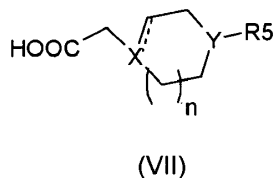


con un compuesto de fórmula general (IV):



10 en las que R2, R3, R4, R5, Y, Ar, n son tales como se han definido en la fórmula general (I), y Hal'' representa un átomo de halógeno.

12. Procedimiento según la reivindicación 10 que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula general (XXVIII) con un compuesto de fórmula general (VII) :



en la que

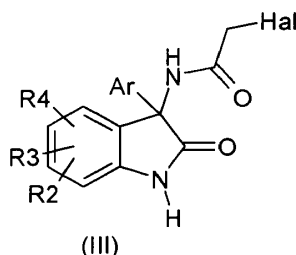


15

X, Y, R5 y n se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12 que comprende la etapa posterior que consiste en separar el compuesto de fórmula general (I) deseado.

14. Compuesto de la fórmula (III):

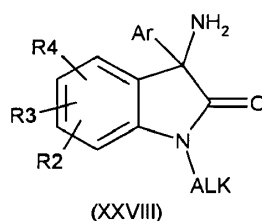


en la que R2, R3, R4, Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y Hal representa un átomo de halógeno, con la excepción de 5-cloro-3-(2-cloroacetamido)-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidroindol-2-ona.

**15.** Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 14 en la que :

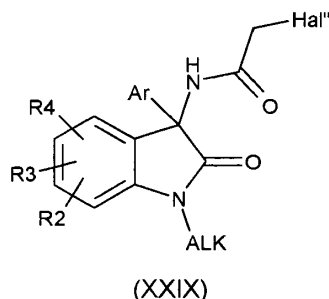
- 5 Ar representa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alcoxi C1-C6, arilo, perhalogenoalquilo C1-C3, alquilo C1-C6.

**16.** Compuesto de fórmula general (XXVIII) :



- 10 en la que R2, R3, R4, Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y ALK representa un grupo alquilo.

**17.** Compuesto de fórmula general (XXIX) :



en la que R2, R3, R4, Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, ALK representa un grupo alquilo y Hal'' representa un átomo de halógeno.

- 15 **18.** Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable.

**19.** Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal aceptable farmacéuticamente.

- 20 **20.** Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de la obesidad, diabetes, trastornos del apetito y sobrecarga ponderal.

**21.** Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la prevención o el tratamiento de la obesidad, diabetes, trastornos del apetito y sobrecarga ponderal.

- 25 **22.** Combinación que comprende uno o varios compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con uno o varios ingredientes activos.