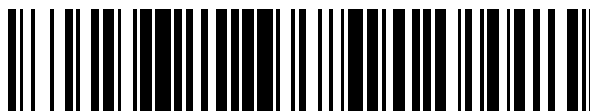


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 111**

51 Int. Cl.:

C07D 209/10 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 215/58 (2006.01)

C07D 223/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2006 E 06793207 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 1926711**

54 Título: **Nuevos derivados heterobíciclicos útiles como inhibidores de carnitina palmitoiltransferasa del hígado**

30 Prioridad:

15.09.2005 EP 05108468

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.03.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**ACKERMANN, JEAN;
BLEICHER, KONRAD;
CECCARELLI, SIMONA MARIA;
CHOMIENNE, ODILE;
MATTEI, PATRIZIO y
SCHULZ-GASCH, TANJA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

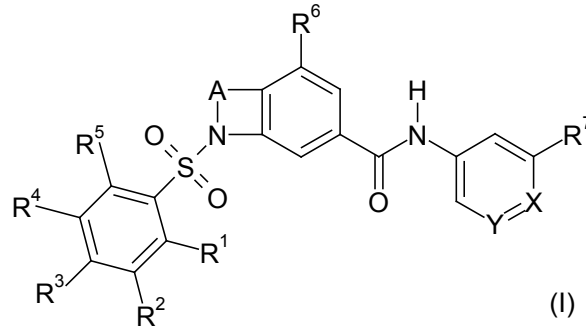
ES 2 398 111 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados heterocíclicos útiles como inhibidores de carnitina palmitoiltransferasa del hígado

5 Esta invención se refiere a nuevos derivados heterocíclicos de la fórmula (I)



en la que

X es N o CR⁸;

Y es N o CR⁹;

10 A es -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)C(R¹⁶R¹⁷)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)C(R¹⁶R¹⁷)-C(R¹⁸R¹⁹)- o -C(R¹⁰)=C(R¹¹)-;

15 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-C(O)-NH, alquilo inferior-C(O)-N(alquilo inferior), alquilo inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂ o N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O) o alcoxi inferior-C(O), en los que alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo o hidroxilo-alquilo inferior;

20 R⁷ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

R⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-C(O)-NH, alquilo inferior-C(O)-N(alquilo inferior), alquilo inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂, N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O), alcoxi inferior-C(O), COOH, 1H-tetrazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]tiadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-tiona, 3H-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il-2-óxido, SO₃H, 3-hidroxilo-isooxazolilo, 3-hidroxilo-piran-4-on-ilo o P(O)(OCH₂CH₃)OH, en los que alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂ y en los que fluor-alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

30 R⁹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo-alquilo inferior o ciano;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos recién mencionados, a preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos así como al uso de estos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.

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

50 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben la actividad de la carnitina-palmitoil-transferasa 1 del hígado (L-CPT1). Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como agentes farmacéuticamente

activos, que son útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades moduladas por los inhibidores de la L-CPT1, en particular de enfermedades que guardan relación con la hiperglucemia y/o los trastornos de tolerancia de glucosa. Tales enfermedades incluyen p.ej. la diabetes y las patologías asociadas, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (también llamada diabetes de tipo II), la obesidad, la hipertensión, el síndrome de resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la enfermedad del hígado graso, la aterosclerosis, el fallo cardíaco congestivo y el fallo renal.

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

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

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

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

El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ilustra también con resto del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior están opcionalmente sustituidos por hidroxilo, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquilo inferior})$ o $\text{N}(\text{alquilo inferior})_2$. A menos que se mencione explícitamente, son preferidos los grupos alquilo inferior sin sustituir. El término "hidroxilo-alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior que está sustituido con hidroxilo.

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

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

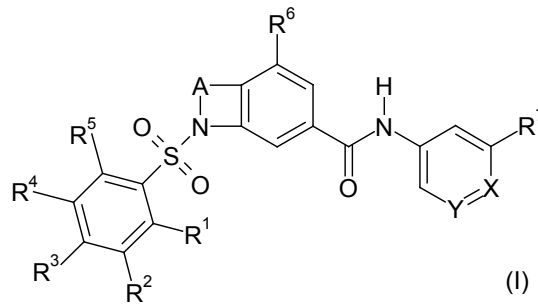
El término "fluor-alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}''-\text{O}-$, en el que R'' es fluor-alquilo inferior. Son ejemplos de fluor-alcoxi inferior el CFH_2-O , $\text{CF}_2\text{H}-\text{O}$, CF_3-O , $\text{CF}_3\text{CH}_2-\text{O}$, $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2-\text{O}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}-\text{O}$ y $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2-\text{O}$.

El término "isómero de ácido" se refiere a grupos que tienen propiedades estéricas y electrónicas similares a las de un ácido carboxílico o que, por la técnica, se sabe que imitan el ordenamiento espacial y las propiedades electrónicas de un ácido carboxílico. Son ejemplos de isómeros de ácido el 1H-tetrazolilo, en particular el 1H-tetrazol-5-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]tiadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-tiona, 3H-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il-2-óxido, SO_3H , 3-hidroxil-isooxazol, 3-hidroxil-piran-4-ona, en particular el 3-hidroxil-piran-4-on-5-ilo o $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{OH}$.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases. Son ejemplos de este tipo de sales las sales alcalinas, alcalinotérricas y amónicas, p.ej. la sal Na , K , Ca y de trimetilamonio.

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca a los derivados de los compuestos de la fórmula (I), en los que un grupo carboxi se ha convertido en un grupo éster. Son ejemplos de ésteres idóneos los ésteres de alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- o di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazino-alquilo inferior y aralquilo. Son ésteres preferidos los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo. El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca además a los compuestos de la fórmula (I), en la que los grupos hidroxilo se han convertido en los correspondientes grupos éster por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como el ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

La presente invención se refiere en concreto a los compuestos de la fórmula (I)



en la que

X es N o CR⁸;

Y es N o CR⁹;

5 A es -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)C(R¹⁶R¹⁷)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)C(R¹⁶R¹⁷)C(R¹⁸R¹⁹)- o -C(R¹⁰)=C(R¹¹)-;

10 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-C(O)-NH, alquilo inferior-C(O)-N(alquilo inferior), alquilo inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂ o N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O) o alcoxi inferior-C(O), en los que alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo o hidroxilo-alquilo inferior;

15 R⁷ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

R⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-C(O)-NH, alquilo inferior-C(O)-N(alquilo inferior), alquilo inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂, N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O), COOH, 1H-tetrazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]tiadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-tiona, 3H-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il-2-óxido, SO₃H, 3-hidroxilo-isooxazolilo, 3-hidroxilo-piran-4-on-ilo o P(O)(OCH₂CH₃)OH, en los que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂ y en los que fluor-alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

25 R⁹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo-alquilo inferior o ciano;

y a las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Los compuestos de la fórmula (I) son preferidos a título individual y sus sales fisiológicamente aceptables son preferidas a título individual y sus ésteres farmacéuticamente aceptables son preferidos a título individual, siendo preferidos en especial los compuestos de la fórmula (I).

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

40 Los compuestos preferidos de la fórmula (I) descritos anteriormente son aquellos, en los que R⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-C(O)-NH, alquilo inferior-C(O)-N(alquilo inferior), alquilo inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂, N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O), COOH, 1H-tetrazol-2-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]tiadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-tiona, 3H-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il-2-óxido, SO₃H, 3-hidroxilo-isooxazol, 3-hidroxilo-piran-4-ona o P(O)(OCH₂CH₃)OH, en los que alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂ y en los que fluor-alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo.

45 Son compuestos preferidos de la fórmula (I), descritos antes, aquellos en los que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior. Con mayor preferencia R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o alcoxi inferior.

50 En una forma preferida de ejecución, R¹ es hidrógeno o alcoxi inferior, con mayor preferencia hidrógeno o metoxi. Hidrógeno y metoxi constituyen a título individual formas de ejecución separadas y preferidas. En otra forma de ejecución, R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o fluor-alquilo inferior, con mayor preferencia hidrógeno, Cl, CH₃ o CF₃. Hidrógeno, Cl, CH₃ y CF₃ constituyen a título individual formas de ejecución separadas y preferidas. En otra forma preferida de ejecución, R³ es hidrógeno o halógeno, con mayor preferencia hidrógeno o Cl. Hidrógeno y

Cl constituyen a título individual formas de ejecución separadas y preferidas. En otra forma de ejecución, R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o fluor-alquilo inferior, con mayor preferencia hidrógeno, Cl, CH₃ o CF₃. Hidrógeno, Cl, CH₃ y CF₃ constituyen a título individual formas de ejecución separadas y preferidas. En otra forma preferida de ejecución, R⁵ es hidrógeno o alcoxi inferior, con preferencia hidrógeno o metoxi. Hidrógeno y metoxi constituyen a título individual formas de ejecución separadas y preferidas.

Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos, en los que R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, con preferencia en los que R⁶ es hidrógeno o alcoxi inferior, con mayor preferencia en los que R⁶ es hidrógeno. Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, en la que R⁷ es hidrógeno, halógeno o fluor-alquilo inferior, con preferencia en la que R⁷ es hidrógeno o halógeno, con mayor preferencia hidrógeno, F o Cl. Hidrógeno, F y Cl constituyen a título individual formas de ejecución separadas y preferidas.

Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, en la que X es CR⁸ y R⁸ tiene los significados definidos antes. R⁸ es con preferencia hidrógeno, halógeno, COOH, 1H-tetrazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona o fluor-alquilo inferior que está sustituido por hidroxilo. R⁸ es con preferencia hidrógeno, halógeno, COOH, 1H-tetrazol-5-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona o fluor-alquilo inferior, que está sustituido por hidroxilo. R⁸ es con preferencia hidrógeno, halógeno, COOH, 1H-tetrazol-2-ilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona o fluor-alquilo inferior que está sustituido por hidroxilo. Con mayor preferencia, R⁸ es COOH o 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona. COOH y 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona constituyen a título individual formas de ejecución separadas y preferidas.

Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos, en los que Y es CR⁹ y R⁹ tiene los significados definidos antes. R⁹ es con preferencia hidrógeno, halógeno o fluor-alquilo inferior. Con mayor preferencia, R⁹ es hidrógeno o halógeno, con preferencia todavía mayor es hidrógeno, F o Cl. Hidrógeno, F y Cl constituyen a título individual formas de ejecución separadas y preferidas.

Los compuestos preferidos, descritos antes, son aquellos en los que A es -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)C(R¹⁶R¹⁷)- o -C(R¹⁰)=C(R¹¹)- y R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ tienen los significados definidos anteriormente. Con preferencia R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior. Son preferidos los compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, en la que A es -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)- o -C(R¹⁰)=C(R¹¹)-, y R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ tienen los significados definidos anteriormente. R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son con preferencia hidrógeno. Los grupos -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)C(R¹⁶R¹⁷)- y -C(R¹⁰)=C(R¹¹)- constituyen a título individual formas de ejecución separadas y preferidas.

Son compuestos preferidos en particular los compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos como compuestos individuales así como sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

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

ácido 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(4-difluormetoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 2-fluor-4-[[1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 [4-(1H-tetrazol-5-il)-3-trifluormetil-fenil]-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 ácido 2-fluor-4-[[4-metoxi-1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;

2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 5 ácido 4-[[4-metoxi-1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-trifluormetoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 10 ácido 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 (4-cloro-fenil)-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 fenilamida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 ácido 4-[[1-(bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 15 [4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 [4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 20 ácido 2-cloro-4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(4-difluormetoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 25 ácido 2-cloro-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-fluor-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 2-fluor-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 30 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 4-[[1-(4-difluormetoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 2-fluor-4-[[1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 35 [4-(1H-tetrazol-5-il)-3-trifluormetil-fenil]-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 40 ácido 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico; y
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

45 ácido 2-cloro-4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-fluor-4-[[1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 50 [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-fluor-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 55 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico; y
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

60 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino]-benzoico;
 65 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino]-2-fluor-

benzoico;

ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino]-benzoico;

ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;

5 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;

ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;

ácido 4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;

ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico; y

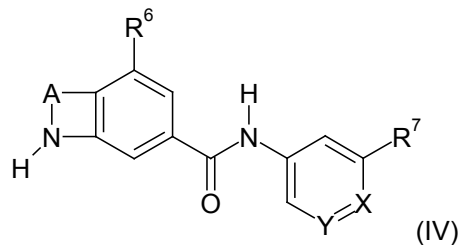
10 ácido 4-[[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

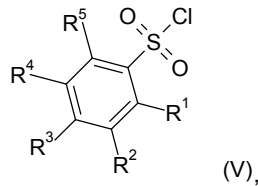
Se apreciará que los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención pueden derivatizarse en uno de sus grupos funcionales para dar lugar a derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en el compuesto original.

15 La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) ya definidos antes, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)

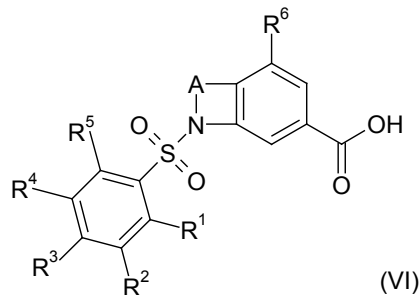


20 con un compuesto de la fórmula (V)

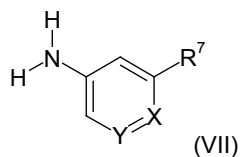


o

25 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI)



con un compuesto de la fórmula (VII)



30 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A, X e Y tienen los significados definidos anteriormente.

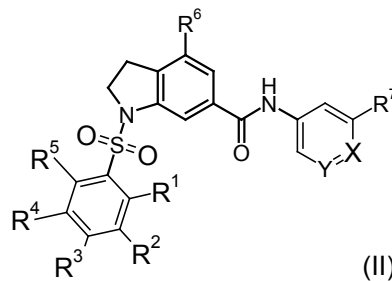
La reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) puede realizarse en condiciones que los expertos en la materia conocen perfectamente. Tales reacciones de un compuesto de la fórmula (IV) pueden realizarse de modo conveniente por ejemplo mezclando un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la

fórmula (V) en disolventes anhidros p.ej. diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno y mezclas de los mismos, a temperaturas apropiadas, comprendidas entre 0°C y 110°C, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina o piridina.

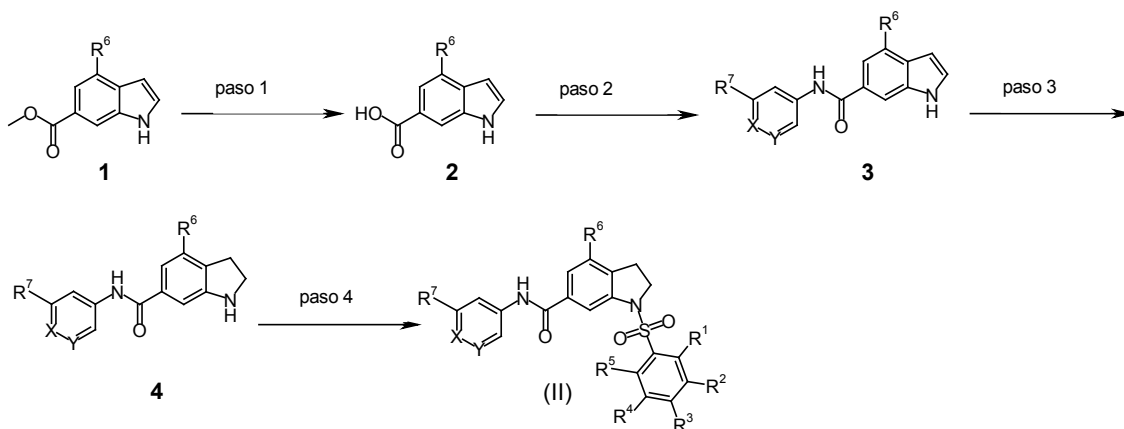
5 La reacción de un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VII) puede efectuarse en condiciones que los expertos en la materia conocen bien. Tales reacciones pueden llevarse a cabo de modo conveniente por ejemplo mezclando un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VII) en disolventes apróticos, del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 60°C en presencia o ausencia de una base, por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, y un agente de condensación y opcionalmente en presencia de un catalizador de acilación del tipo 4-(dimetilamino)piridina. Los agentes de condensación apropiados pueden ser por ejemplo el tetrafluorborato de O-(7-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), la N,N'-diclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio u otros bien conocidos de los expertos en la materia. Como alternativa puede realizarse la reacción en dos casos, que implica una primera formación del derivado haluro de acilo del compuesto de la fórmula (VI) y posterior reacción de adición con amina de la fórmula (VII) en presencia de una base. Los reactivos típicos empleados para la formación del cloruro de acilo son el cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro de cianurilo, y se lleva a cabo la reacción en general en ausencia de disolventes o en presencia de un disolvente aprótico del tipo diclorometano, tolueno o acetona. Opcionalmente puede añadirse una base, por ejemplo piridina, trietilamina, diisopropil-etil-amina o N-metil-morfolina. El cloruro de acilo obtenido puede aislarse o puede hacerse reaccionar tal cual con una amina apropiada de la fórmula (VII) en un disolvente aprótico, del tipo diclorometano, tetrahidrofurano o acetona, en presencia de una base. Las bases típicas son la trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, diisopropil-etil-amina o dimetilaminopiridina o mezclas de las mismas.

25 Los compuestos de las fórmulas (I), (IV), (V), (VI) y (VII) por métodos ya conocidos de la técnica o por los métodos descritos a continuación o de modo similar a ellos. A menos que se indique lo contrario, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A, X e Y tienen los significados definidos anteriormente.

30 Los compuestos de la fórmula (I), en la que A es -CH₂-CH₂- pueden representarse mediante la fórmula (II)

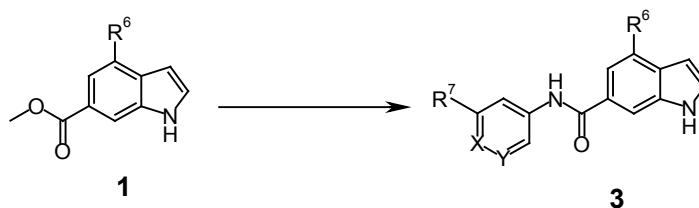


Los compuestos de la fórmula (II) pueden obtenerse con arreglo al siguiente esquema general (esquema 1):

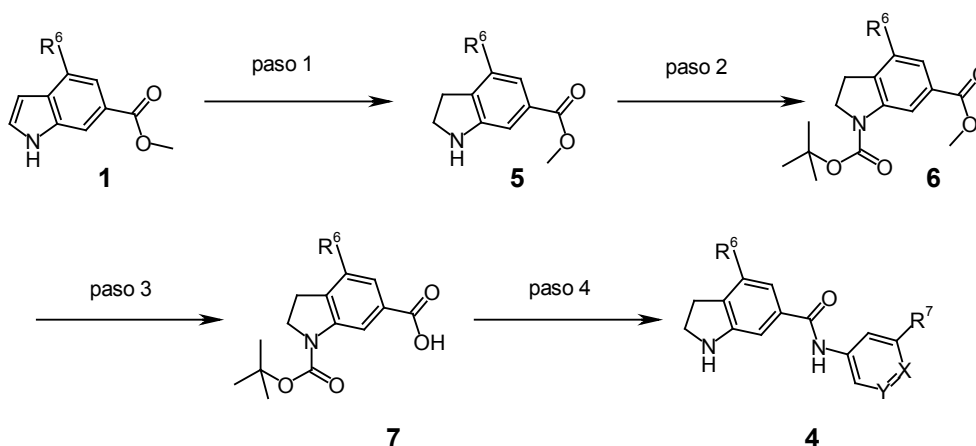


35 En el paso 1 se convierte el indol-6-carboxilato de metilo sustituido 1 en el correspondiente ácido carboxílico 2 aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. una hidrólisis del éster mediada por una base.

- La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes, del tipo agua, metanol, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos, a temperaturas entre -20°C y 120°C . Los reactivos típicos son el hidróxido de litio acuoso o anhidro, hidróxido de litio monohidratado, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato potásico. En el paso 2 se convierte el derivado del ácido carboxílico 2 por reacción con los derivados de amina apropiados en las correspondientes amidas de la fórmula 3, aplicando método bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. formación de amida empleando un reactivo de adición. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes apróticos, del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 60°C , en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietilamina o diisopropiletilamina y opcionalmente en presencia de un catalizador de acilación, del tipo 4-(dimetilamino)-piridina. Los agentes de adición típicos que pueden emplearse son la N,N'-diclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio. En el paso 3 del esquema 1 se convierte el compuesto obtenido de la fórmula 3 en el correspondiente 2,3-dihidroindol de la fórmula 4, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. la reducción del indol. Esta reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes próticos, del tipo ácido acético, ácido trifluoroacético o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 30°C . Los agentes reductores típicos que pueden utilizarse son el cianoborhidruro sódico, triacetoxiborhidruro sódico y borhidruro sódico. En el paso 4 se convierten los compuestos obtenidos de la fórmula general 4 en las sulfonamidas correspondientes de la fórmula general 5, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. sulfonilación de aminas con cloruro de sulfonilo. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes anhidros, del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno y mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 110°C , opcionalmente en presencia de una base del tipo trietilamina, diisopropiletilamina o piridina.
- En una variación del esquema 1 se puede acceder también a los compuestos intermedios de la fórmula general 3 por aminólisis del indol-carboxilato de metilo 1 con arreglo al esquema 2:

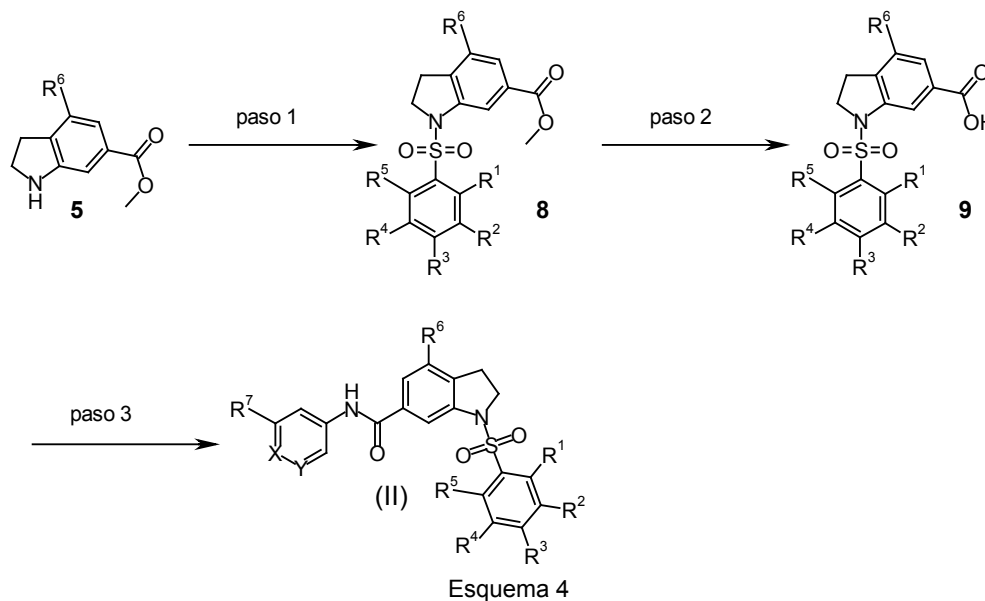


- Esta reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes apróticos, del tipo tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano y mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre -20°C y 150°C , aplicando eventualmente una irradiación de microondas. Los reactivos típicos son el trimetil-aluminio, trietil-aluminio y tripropil-aluminio.
- En otra variante del esquema 1 se puede acceder también a los compuestos de la fórmula general 4 por el método descrito en el esquema 3.



- En el paso 1 del esquema 3 se convierte el indol-6-carboxilato de metilo sustituido 1 en el correspondiente 2,3-dihidroindol de la fórmula 5, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. la reducción del indol. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes próticos tales como el ácido acético o el ácido trifluoro-

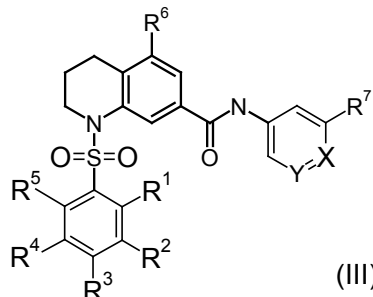
acético o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 30°C. Los agentes reductores típicos que se emplean son el cianoborhidruro sódico, triacetoxiborhidruro sódico y borhidruro sódico. En el paso 2 del esquema 3 se convierte el compuesto obtenido de la fórmula 5 en el carbamato de tert-butilo correspondiente de la fórmula 6, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. protección del carbamato de tert-butilo en condiciones básicas. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes apróticos, por ejemplo acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dioxano o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 20°C y 100°C. Las bases típicas que se utilizan son hidruro sódico, hidruro potásico, metóxido sódico, tert-butoxido potásico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y carbonato potásico. En el paso 3 del esquema 3 se convierte el compuesto de la fórmula 6 obtenido en el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula 7, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. hidrólisis de un éster mediada por una base. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes del tipo agua, metanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre -20°C y 120°C. Los reactivos típicos son el hidróxido de litio anhidro o acuoso, hidróxido de litio monohidratado, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato potásico. El paso 4 del esquema 3 es un proceso de dos pasos, en el que se convierte el derivado ácido carboxílico de la fórmula 7 mediante los derivados amina apropiados en la amida correspondiente y se elimina el grupo carbamato de tert-butilo, obteniéndose los compuestos de la fórmula 4, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. formación de amida empleando un reactivo de adición y desprotección con eliminación del carbamato de tert-butilo por acción de un ácido. El primer paso (formación de amida) se lleva a cabo de forma típica en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 60°C, en presencia o ausencia de una base del tipo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Los agentes de adición típicos que se emplean son la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio. El segundo paso (desprotección del carbamato de tert-butilo) se lleva a cabo de forma típica con o sin disolventes, por ejemplo diclorometano, dioxano y tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperatura comprendida entre 0°C y 60°C. Los ácidos típicos que se emplean son el cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico concentrado o ácido trifluoroacético. Se convierten los compuestos obtenidos de la fórmula 4 en los compuestos de la fórmula general II con arreglo al método ilustrado en el esquema 1. Como alternativa se puede acceder a los compuestos de la fórmula (II) del modo ilustrado en el esquema 4.



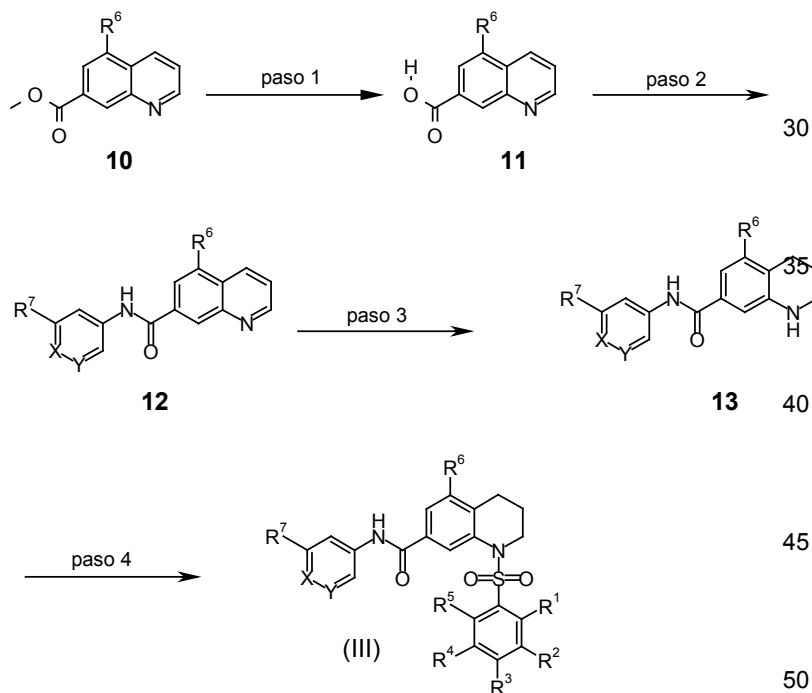
En el paso 1 del esquema 4 se convierten los 2,3-dihidroindoles de la fórmula 5 en sus correspondientes sulfonamidas de la fórmula general 8, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. sulfonilación de aminas con cloruros de sulfonilo. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes anhidros del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 110°C, opcionalmente en presencia de una base del tipo trietilamina, diisopropiletilamina o piridina. En el paso 2 del esquema 4 se convierte el compuesto obtenido de la fórmula 8 en el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula 9, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. hidrólisis de un éster mediada por una base. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes del tipo agua, metanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre -20°C y 120°C. Los reactivos típicos son el hidróxido de litio anhidro o acuoso, hidróxido de litio monohidratado, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato potásico. En el paso 3 del esquema 4 se convierten los derivados ácido carboxílico de la fórmula 9 por reacción con los derivados amina correspondientes en la amida

correspondiente, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. formación de amida mediante un reactivo de adición. Esta reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 60°C, en presencia o ausencia de una base del tipo trietilamina o N,N-diisopropil-etilamina, y opcionalmente en presencia de un catalizador de acilación, como pueda ser la 4-(dimetilamino)piridina. Los agentes de adición típicos que se emplean son la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio. Como alternativa, tal reacción puede llevarse a cabo en dos pasos, a saber una primera formación del derivado haluro de acilo de 9 y posterior reacción de adición con una amina apropiada en presencia de una base. Los reactivos típicos que se emplean para la formación del cloruro de acilo son el cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro de cianurilo, y la reacción se lleva a cabo en general en ausencia de disolventes o en presencia de un disolvente aprótico del tipo diclorometano, tolueno o acetona. Puede añadirse opcionalmente una base, por ejemplo piridina, trietilamina, diisopropil-etil-amina o N-metil-morfolina. El cloruro de acilo obtenido puede aislarse o hacerse reaccionar tal cual con una amina apropiada en un disolvente aprótico, del tipo diclorometano, tetrahidrofurano o acetona, en presencia de una base. Las bases típicas son trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, diisopropil-etil-amina o dimetilaminopiridina o mezclas de las mismas.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que A es -CH₂CH₂CH₂- pueden representarse mediante la fórmula (III)



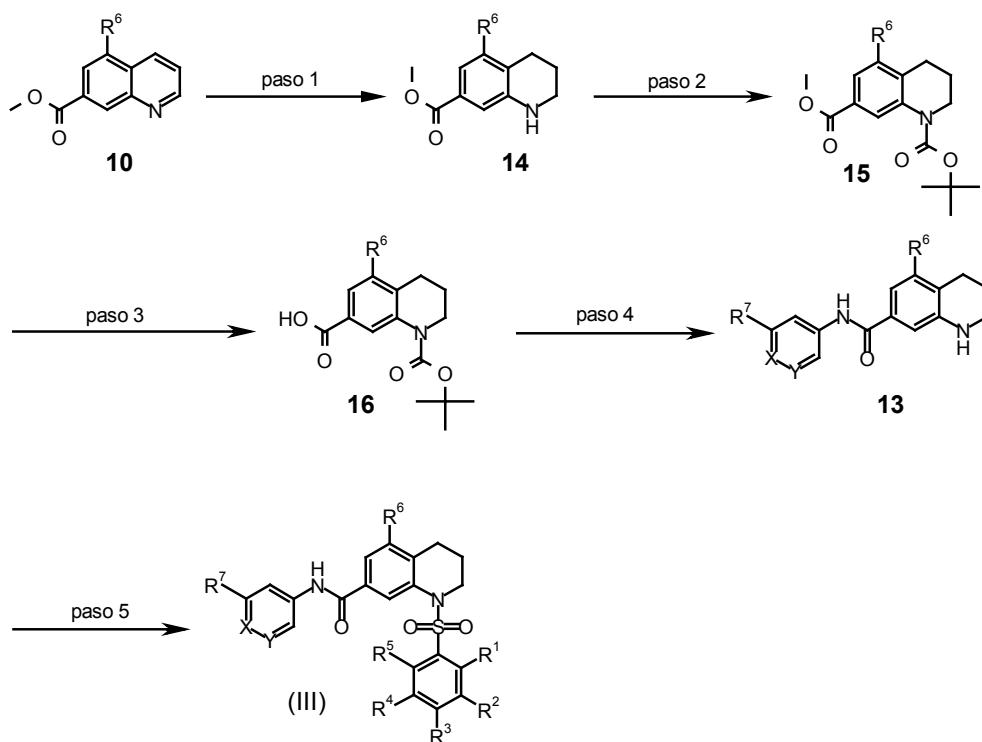
Se puede acceder a los compuestos de la fórmula general (III) con arreglo al siguiente esquema general (esquema 5):



El método para la síntesis de los compuestos de la fórmula (III) parte de los quinolina-7-carboxilato de metilo 10. En el paso 1 del esquema 5 se convierten los quinolina-7-carboxilato de metilo de la fórmula 10 en el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula 11, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. hidrólisis de un éster mediada por una base. El quinolina-7-carboxilato de metilo 10 puede obtenerse fácilmente por métodos que los expertos en la materia ya conocen y se describen en la bibliografía técnica, por ejemplo en: Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, 1403-1408, 1999. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes del tipo agua, metanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre -20°C y 120°C. Los reactivos típicos son el hidróxido de litio anhidro o acuoso, hidróxido de litio monohidratado, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato potásico.

En el paso 2 del esquema 5 se convierten los derivados ácido carboxílico de la fórmula 11 por reacción con los derivados amina apropiados en las correspondientes amidas de la fórmula 12, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia p.ej. formación de amida empleando un reactivo de adición. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 60°C, en presencia o ausencia de una base por ejemplo la trietilamina o diisopropilamina. Los agentes de adición típicos que se emplean son la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio. En el paso 3 del esquema 5 se convierten los compuestos obtenidos de la fórmula 12 en las correspondientes 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas de la fórmula 13, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. reducción de quinolina. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes del tipo agua, isopropanol, etilenglicol, ácido trifluoroacético, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 20°C y 160°C, con hidrógeno o un reactivo de transferencia de hidrógeno como es el isopropanol en presencia o ausencia de un ácido inorgánico como es el ácido perclórico o el HCl. Los catalizadores típicos que se emplean son el paladio encapsulado con polímero, el dímero del cloruro de pentametilciclopentadienil-iridio (III), el níquel Raney, el óxido de platino u otros catalizadores de metales de transición. En el paso 4 del esquema 5 se convierten los compuestos obtenidos de la fórmula 13 en las correspondientes sulfonamidas de la fórmula general (III), aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. sulfonilación de aminas con cloruros de sulfonilo. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes anhidros, como puedan ser el diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 110°C, opcionalmente en presencia de una base del tipo trietilamina, diisopropilamina o piridina.

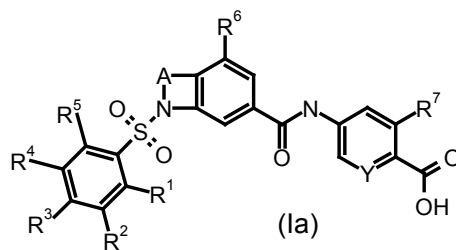
Como alternativa puede accederse a los compuestos de la fórmula general (III) del modo descrito en el esquema general 6:



Esquema 6

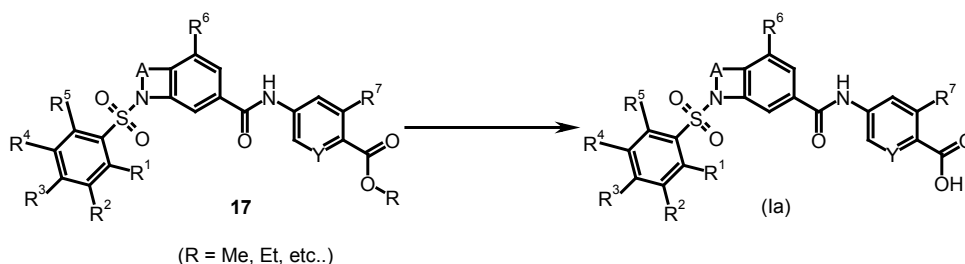
En el paso 1 del esquema 6 se convierten los quinolina-7-carboxilatos de metilo 10 en sus correspondiente 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas de la fórmula 14, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. reducción de quinolina. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes del tipo agua, isopropanol, etilenglicol, ácido trifluoracético, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 20°C y 160°C, con hidrógeno o con un reactivo de transferencia de hidrógeno como pueda ser el isopropanol, en presencia o ausencia de un ácido inorgánico del tipo ácido perclórico o HCl. Los catalizadores típicos que se emplean son el paladio encapsulado con polímero, el dímero del cloruro de pentametilciclopentadieniliridio (III), el níquel Raney, el óxido de platino o los catalizadores de otros metales de transición. En el paso 2 del esquema 6 se convierten los compuestos obtenidos de la fórmula 14 en el correspondiente carbamato de tert-butilo de la fórmula 15, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. protección con carbamato de tert-butilo en condiciones básicas. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes apróticos del tipo acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dioxano o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 20°C y 100°C. Las bases típicas que se utilizan son hidruro sódico, hidruro potásico, metóxido sódico, tert-butoxido potásico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y carbonato potásico. En el paso 3 del esquema 6 se convierte el compuesto obtenido de la fórmula 15 en el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula 16, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. hidrólisis de un éster mediada por una base. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes del tipo agua, metanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre -20°C y 120°C. Los reactivos típicos son el hidróxido de litio anhidro o acuoso, hidróxido de litio monohidratado, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato potásico. El paso 4 del esquema 6 es un proceso de dos pasos, en el que se convierte el derivado ácido carboxílico de la fórmula 16 mediante reacción con los derivados amina apropiados en la correspondiente amida y se elimina el grupo carbamato de tert-butilo, obteniéndose los compuestos de la fórmula 13, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. formación de amida empleando un reactivo de adición idóneo y desprotección del carbamato de tert-butilo mediada por un ácido. El primer paso (formación de amida) se lleva a cabo de forma típica en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 60°C, en presencia o ausencia de una base del tipo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Los agentes de adición típicos que se emplean son la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio. El segundo paso (desprotección del carbamato de tert-butilo) se lleva a cabo de forma típica con o sin disolventes del tipo diclorometano, dioxano y tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C. Los ácidos típicos que se emplean son el cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico concentrado y ácido trifluoracético. Se convierten los compuestos obtenidos de la fórmula 13 en los compuestos de la fórmula general (II) con arreglo al método ilustrado en el esquema 5.

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que X es CR⁸ y R⁸ es COOH se representan mediante la fórmula general (Ia).



40

Se sintetizan los compuestos de la fórmula (Ia) a partir de los ésteres 17, del modo ilustrado en el esquema 7.

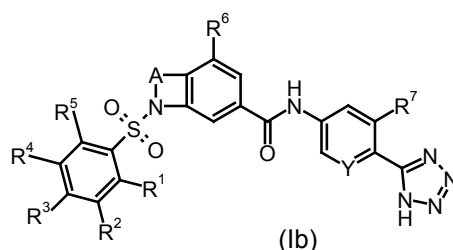


45

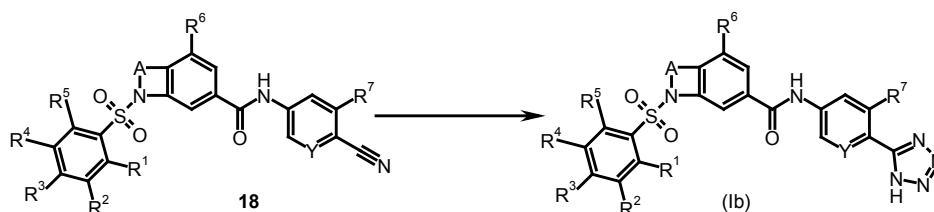
Esquema 7

Se obtienen los ésteres 17 del modo descrito anteriormente en los esquemas 1-6 empleando una 4-(alcoxicarbonil)-fenilamina idónea para los pasos de la formación de amida. Se convierten los ésteres 17 en los correspondientes ácidos carboxílicos de la fórmula Ia, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. hidrólisis de un éster mediada por un ácido o una base. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes del tipo agua, metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre -20°C y 120°C. Los reactivos típicos para la hidrólisis de un éster mediada por una base son el hidróxido de litio anhidro o acuoso, hidróxido de litio monohidratado, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato potásico. Los reactivos preferidos para la hidrólisis de un éster mediada por un ácido son el ácido fórmico, el cloruro de hidrógeno y el ácido trifluoracético.

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que X es CR⁸ y R⁸ es un isómero de ácido, por ejemplo el 1H-tetrazol-5-ilo, se representan mediante la fórmula general (Ib).

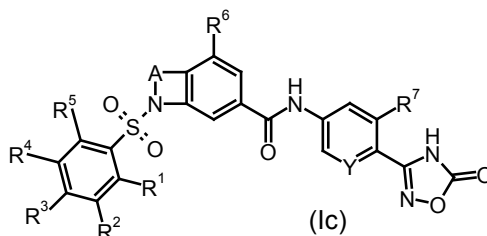


Los compuestos de la fórmula general (Ib) pueden obtenerse por ejemplo partiendo de los nitrilos 18, tal como se ilustra en el esquema 8.

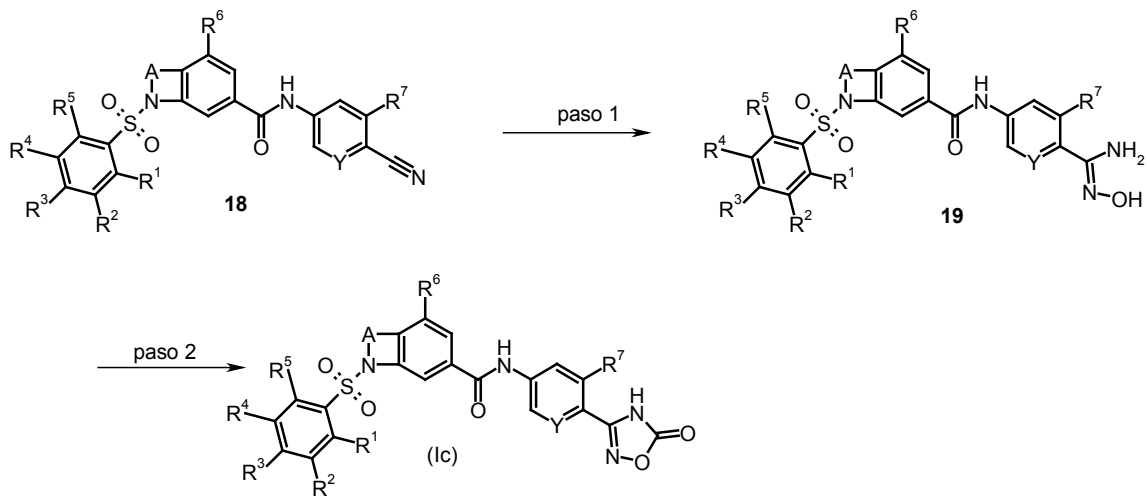


Se obtienen los nitrilos 18 del modo descrito anteriormente en los esquemas 1-6 empleando un 4-aminobenzonitrilo apropiado para los pasos de formación de la amida. Se convierten los nitrilos 18 en los correspondientes 1H-tetrazoles aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. cicloadición bipolar con azidas. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano, a temperaturas comprendidas entre 25 °C y 200°C, opcionalmente con irradiación de microondas, empleando una fuente de azida del tipo azida amónica, azida sódica o azida de trialquil-estaño.

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que X es CR⁸ y R⁸ es un isómero de ácido, por ejemplo la 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona, se representan mediante la fórmula general (Ic).



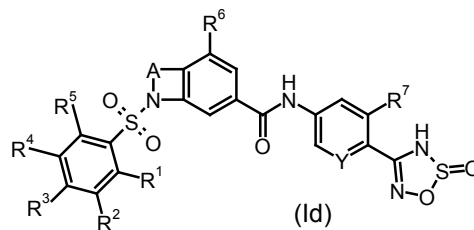
Los compuestos de la fórmula general (Ic) pueden obtenerse por ejemplo a partir de los nitrilos 18, del modo que se ilustra en el esquema 9.



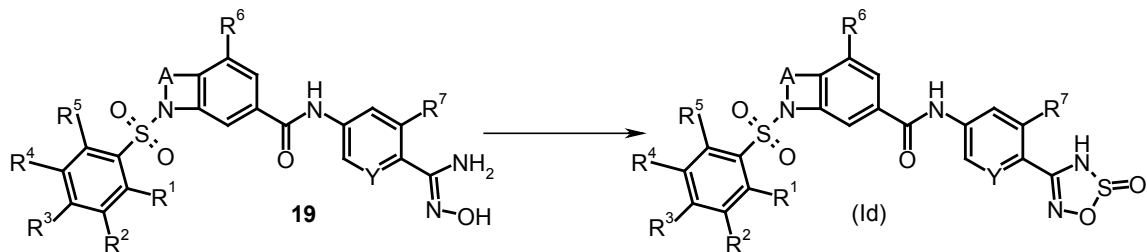
Esquema 9

- 5 En el paso 1 del esquema 9 se convierten los benzonitrilos de la fórmula general 18 en las N-hidroxi-benzamidas 19 aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. la adición nucleófila con hidroxilamina. La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente aprótico del tipo dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, a temperaturas comprendidas entre 0 °C y 150 °C, en presencia de una base del tipo trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina. Las N-hidroxibenzamidas 19 obtenidas pueden
- 10 convertirse en compuestos de la fórmula general (Ic) aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. la formación de carbamato intramolecular. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 200 °C en presencia de una base. Los reactivos típicos para la formación del carbamato son el fosgeno, trifosgeno, carbonildiimidazol, ésteres de alquilo del ácido clorofórmico y similares. Las bases típicas son la trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina.
- 15

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que X es CR⁸ y R⁸ es isómero de ácido del tipo 3H-[1,2,3,5]oxatiazol-4-il-2-óxido se representan mediante la fórmula general (Id).



- 20 Los compuestos de la fórmula general (Id) pueden obtenerse por ejemplo a partir de las N-hidroxi-benzamidas 19, del modo que se ilustra en el esquema 10.

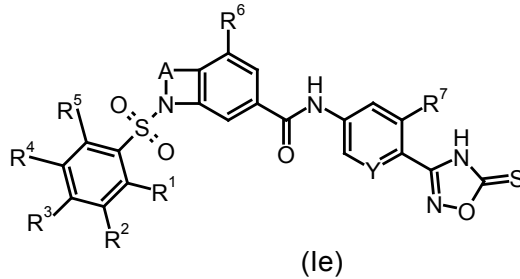


25 Esquema 10

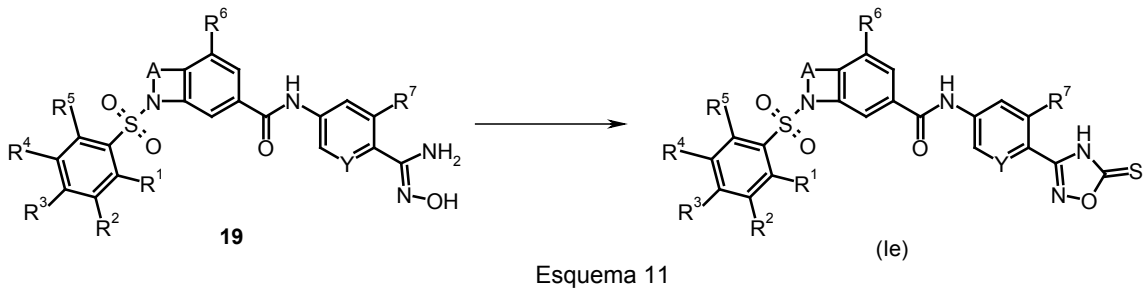
Las N-hidroxi-benzamidas 19 pueden convertirse en los compuestos de la fórmula general Id aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. la formación intramolecular de sulfamidato. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo,

tetrahidrofurano o diclorometano o mezclas de los mismos en presencia de una base. Un reactivo típico que se emplea es el cloruro de tionilo y las bases típicas son la trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o piridina.

5 Los compuestos de la fórmula general (I), en la que X es CR⁸ y R⁸ es isótero de ácido, por ejemplo la 4H-[1,2,4]-oxadiazol-3-il-5-tiona, se representan mediante la fórmula general (Ie).



Pueden obtenerse los compuestos de la fórmula general (Ie) por ejemplo a partir de las N-hidroxi-benzamidinas 19, por el método que se ilustra en el esquema 11.



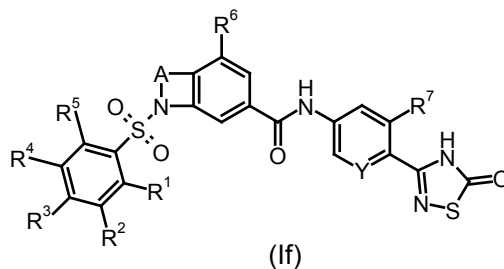
10

15

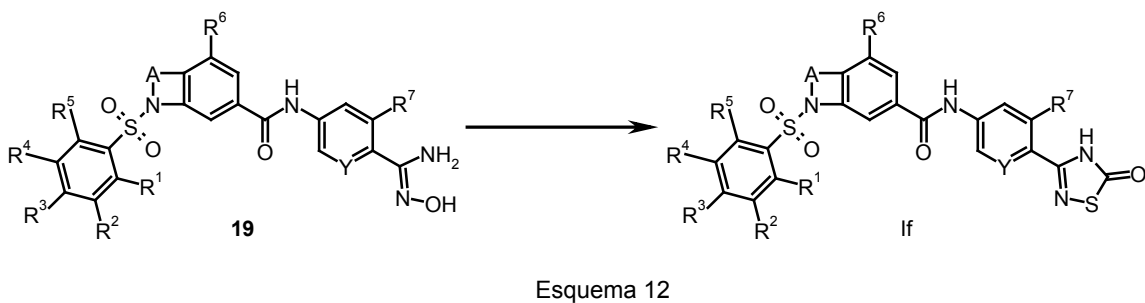
Pueden convertirse las N-hidroxi-benzamidinas 19 en los compuestos de la fórmula general (Ie) aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. la formación intramolecular de tiocarbamato. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano o diclorometano o mezclas de los mismos, en presencia de una base. El reactivo típico que se emplea es el 1,1'-tiocarbonildiimidazol y las bases típicas son la trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno y similares o piridina.

20

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que X es CR⁸ y R⁸ es un isótero de ácido, por ejemplo la 4H-[1,2,4]tiadiazol-3-il-5-ona, se representan mediante la fórmula general (If).



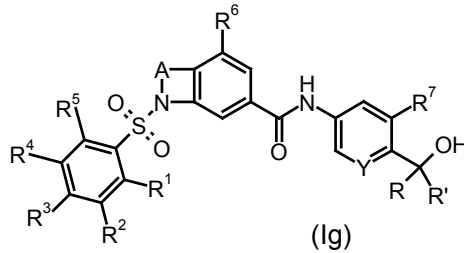
Los compuestos de la fórmula general (If) pueden obtenerse por ejemplo a partir de las N-hidroxi-benzamidinas 19, por el método que se ilustra en el esquema 12.



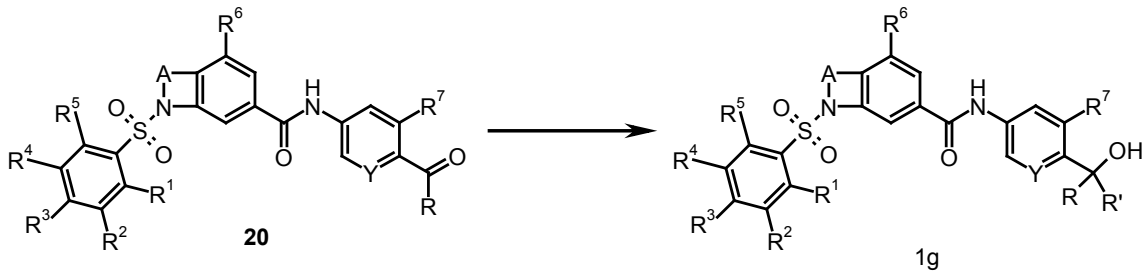
25

Las N-hidroxi-benzamidinas 19 pueden convertirse en los compuestos de la fórmula general (I) aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. la formación intramolecular de tiocarbamato. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano o diclorometano o mezclas de los mismos, en presencia de un ácido de Lewis. Un reactivo típico que se emplea es el 1,1'-tiocarbonildiimidazol y un ácido típico es el trifluoruro de boro.

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que X es CR⁸ y R⁸ es 1-hidroxi-alquilo inferior se representan mediante la fórmula general (Ig).



Los compuestos de la fórmula general (I) se obtienen por ejemplo a partir de las cetonas de la fórmula general 20, del modo ilustrado en el esquema 13.



Las cetonas 20 se obtienen del modo descrito en los anteriores esquemas 1-6 empleando para los pasos de la formación de amida una 4-alquilcarbonil-fenil-amina apropiada. Las cetonas 20 pueden convertirse en los compuestos de la fórmula general Ig aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. la adición de Grignard o la adición de otros reactivos organometálicos o reactivos capaces de generar un carbono nucleófilo en las condiciones de reacción empleadas. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo tetrahidrofurano, éter o diclorometano o mezclas de los mismos, a temperaturas comprendidas entre -80°C y 25°C, en condiciones anhidras.

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que A es -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)C(R¹⁶R¹⁷)-, pueden obtenerse a partir de α-tetralonas que son productos comerciales, aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia. Se broma la cetona aromática para obtener la 7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, a saber la bromación electrófila aromática. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, por ejemplo diclorometano, a temperaturas comprendidas entre 25 °C y 150 °C, utilizando bromo elemental, por ejemplo una fuente de bromo, en presencia de un ácido de Lewis. Los ácidos de Lewis típicos que se emplean son el tricloruro de aluminio o tribromuro de aluminio. Se convierte la 7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona obtenida en la 8-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, a saber un reordenamiento de Schmidt. La reacción se lleva a cabo en un disolvente prótico, por ejemplo el ácido acético, en presencia de una fuente de nitrógeno, por ejemplo la azida amónica, y un ácido, por ejemplo el ácido sulfúrico. Después se reduce la 8-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona resultante para obtener la 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, a saber una reducción de amida. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente etéreo, por ejemplo éter o tetrahidrofurano, utilizando como agentes reductores el hidruro de litio y aluminio o un diborano. Después se hace reaccionar el grupo amino de la 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina resultante con un cloruro de sulfonilo para obtener las correspondientes sulfonamidas, de modo similar al descrito anteriormente. Las 1-arilsulfonil-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepinas resultantes se convierten en los correspondientes ésteres de alquilo de los ácidos 1-arilsulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carboxílicos aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, a saber alcoxicarbonilación catalizada con paladio. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente alcohólico, por ejemplo metanol, o en una mezcla de un

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

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que A es $-C(R^{10}R^{11})C(R^{12}R^{13})C(R^{14}R^{15})C(R^{16}R^{17})C(R^{18}R^{19})-$, pueden obtenerse a partir de la 1-benzosuberona por un método similar.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que X es un ácido o un isómero de ácido pueden formar sales por reacción con bases fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de estas sales son las sales alcalinas, alcalinotérricas y amónicas, p.ej. las sales de Na, K, Ca y de trimetilamonio. Un método para la formación de estas sales consiste p.ej. en la adición de 1/n equivalentes de una sal básica p.ej. $M(OH)_n$, en la que M = catión metálico o amónico y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto, en un disolvente adecuado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y en eliminar el disolvente por evaporación o liofilización.

La conversión de los compuestos de la fórmula (I) en sus ésteres farmacéuticamente aceptable puede llevarse a cabo p.ej. por tratamiento de un grupo carboxi idóneo, presente en la molécula, con un alcohol idóneo empleando p.ej. un agente de condensación del tipo hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU). Los ésteres farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse además por tratamiento de un grupo hidroxilo idóneo, presente en la molécula, con un ácido adecuado, opcionalmente o, si fuera necesario, en presencia de un agente de condensación como los que se han descrito antes.

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

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

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

La invención abarca igualmente a los compuestos descritos antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, la obesidad, la hipertensión, el síndrome de resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la enfermedad del hígado graso, la aterosclerosis, el fallo cardíaco congestivo y el fallo renal.

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

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

Se llevan a cabo los ensayos siguientes para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. La información de fondo de los ensayos realizados puede consultarse en: Jackson y col., *Biochem. J.* **341**, 483-489, 1999; y Jackson y col., *J. Biol. Chem.* **275**, 19560-19566, 2000.

Se subclonan los cDNA de CPT1 de músculo y de hígado humano y los cDNA de CPT2 de rata en pGAPZB y pGAPZA, respectivamente. Se utilizan estos plásmidos para transformar la cepa X-33 de la *P. pastoris* mediante la electroporación después de haber preparado células electrocompetentes. Los clones, de número elevado de copias, se seleccionan, si fuera necesario, empleando 0,5 ó 1 mg/ml de zeocina. Se inducen los cultivos para las determinaciones de actividad durante 16 h en medio YPD (1% de extracto de levadura, 2% de peptona, 2% de glucosa). Se preparan los extractos celulares en bruto por trituración de las células con esferillas de vidrio o con la prensa francesa, en función del tamaño del fermentador empleado. Después de la centrifugación se suspenden de nuevo los extractos sin células en tampón de rotura de células (50 mM Tris, pH = 7,4, 100 mM KCl, 1mM EDTA) en presencia de un cóctel inhibidor de proteasa, después se divide en partes alícuotas y se congela a -20°C.

Se determinar la actividad mediante un ensayo espectrofotométrico empleando el ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoico) (DTNB), también llamado reactivo de Ellman. El HS-CoA liberado a raíz de la formación de la acilcarnitina a partir de la carnitina (500 µM) y del palmitoil-CoA (80 µM) reduce el DTNB (300 µM) formando el ácido 5-mercapto-(2-nitrobenzoico) que se absorbe a 410 nm con un coeficiente de extinción molar de 13600 M⁻¹.cm⁻¹. El tampón de ensayo contiene 120 mM KCl, 25 mM Tris, pH 7,4, 1 mM EDTA. Se realiza este ensayo para la identificación de inhibidores selectivos de la isoforma CPT1 del hígado frente a las isoformas CPT1 y CPT2 del músculo.

Los compuestos según la fórmula (I) tienen con preferencia un valor IC₅₀ inferior a 10 µM, con preferencia entre 10 nM y 10 µM, con mayor preferencia entre 10 nM y 5 µM. En la siguiente tabla se recogen los valores obtenidos con los compuestos de algunos ejemplos.

Ejemplo	inhibición de la L-CPT1, IC ₅₀ [µmoles/l]
1	0,1601
12	0,0722
31	0,0206

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

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resultará familiar a cualquier experto en la materia, que consiste en incorporar los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales soporte sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.

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

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

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiente de la enfermedad a controlar, la edad y el estado de salud individual del paciente y el modo de administración y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 a 2000 mg, en especial de 1 a 500 mg. En función de la

dosificación es conveniente administrar la dosis diaria dividida en varias unidades de dosificación, p.ej. en 1-3 subdosis.

5 Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 0,1 a 500 mg, con preferencia de 0,5 a 200 mg, de un compuesto de la fórmula I.

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

10 Ejemplos

Ejemplo 1

ácido 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo ilustrado en los esquemas 1 y 7.

Paso 1:

Se añade el hidróxido de litio (0,72 g, 17,2 mmoles, 3 equiv.) en agua (10 ml) al indol-6-carboxilato de metilo (1 g, 5,7 mmoles, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) y se agita la mezcla a 80°C durante 16 horas. Se concentra la solución con vacío, luego se diluye con diclorometano (10 ml) y se extrae la fase orgánica con agua (3 x 10 ml). Se acidifica la fase acuosa a pH<1 con HCl concentrado, formándose un precipitado. Se filtra el precipitado y se lava con HCl acuoso 1 M (3 x 10 ml), obteniéndose el ácido 1H-indol-6-carboxílico en forma de sólido blanco, 0,807 g (rendimiento = 88 %). LC a 215 nm; Rt 1,02: 100%, m/z (ES+): 162 (M+H⁺); δ_H (400 MHz; MeOD) = 8,15 (1H, d), 7,72 (1H, m), 7,67 (1H, m), 7,45 (1H, m), 6,53 (1H, m).

25 Paso 2:

Se añaden el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (8,3 g, 17,8 mmoles, 1,1 equiv.) y diisopropil-etil-amina (4,4 ml, 33,9 mmoles, 2,1 equiv.) al ácido 1H-indol-6-carboxílico (2,6 g, 16,2 mmoles, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (30 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añade el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo (3,3 g, 17,9 mmoles, 1,1 equiv.) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se elimina el disolvente con vacío y se tritura el residuo con diclorometano (10 ml). Se filtra el sólido, obteniéndose el 2-cloro-4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzoato de metilo, 1,4 g (rendimiento = 26 %). LC a 215 nm; Rt 1,36: 90%, m/z (ES+): 329 (M+H⁺); δ_H (400 MHz; d6-DMSO) = 11,65 (1H, s), 10,59 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,93 (2H, m), 7,65 (2H, s), 7,59 (1H, m), 6,62 (1H, s), 3,85 (3H, s).

35 Paso 3:

Se añade el cianoborhidruro sódico (2,6 g, 41,6 mmoles, 3 equiv.) a una solución agitada del 2-cloro-4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzoato de metilo (1,4 g, 4,2 mmoles, 1 equiv.) en ácido acético (25 ml) a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agita la mezcla durante 30 minutos, después se enfría a 0°C y se vierte sobre hidróxido amónico concentrado (78 ml, d = 0,880) a 0°C. Se diluye la mezcla con agua (25 ml) y diclorometano (25 ml), se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 2-cloro-4-[(2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzoato de metilo en bruto, 0,75 g, este material se utiliza en el paso siguiente sin más purificación. LC a 215 nm; Rt 1,04: 71%, m/z (ES+): 331 (M+H⁺).

45 Paso 4:

Se añade el cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (71 mg, 0,3 mmoles, 1,1 equiv.) a una mezcla del 2-cloro-4-[(2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzoato de metilo en bruto (100 mg, 0,3 mmoles, 1 equiv.) y piridina (0,2 ml, 2,4 mmoles, 8 equiv.) en diclorometano (2 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se elimina el disolvente con una corriente de N₂ y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, diclorometano). Se reúnen las fracciones, obteniéndose el 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo en bruto, 101 mg. Este material se utiliza en el paso siguiente sin más purificación. LC a 215 nm; Rt 2,52: 84%, m/z (ES+): 505 (M+H⁺).

Paso 5:

55 Se añade una solución acuosa 3 N de KOH (2 ml) a una mezcla del 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo en bruto (67 mg, 0,13 mmoles, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (1 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra la mezcla con una corriente de N₂ y se ajusta la solución a pH 7 con una solución acuosa 3 N de HCl (2 ml), formándose un precipitado. Se filtra el precipitado, obteniéndose el ácido 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, 63 mg (rendimiento = 90 %). LC a 215 nm; Rt 1,53: 96%, m/z (ES+): 491,19 (M+H⁺); δ_H (400 MHz; d6-DMSO) = 10,67 (1H, ancha s), 8,11 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,80-7,94 (5H, m), 7,71 (1H, d), 7,66 (1H, t), 7,39 (1H, d), 4,07 (2H, t), 3,04 (2H, t).

Ejemplo 2

65 ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 521,18 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 4 empleando el cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo y se obtiene el 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 3

ácido 2-cloro-4-[[1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 525,23 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 3-trifluormetil-bencenosulfonilo y se obtiene el 2-cloro-4-[[1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 4

ácido 2-cloro-4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 525,18 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 4 utilizando el cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo y se obtiene el 2-cloro-4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 5

ácido 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 525,21 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 4 empleando el cloruro de 3,5-dicloro-bencenosulfonilo y se obtiene el 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 6

ácido 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 475,22 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 4 empleando el cloruro de 3-fluor-bencenosulfonilo y se obtiene el 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 7

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

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 501,26 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 4 empleando el cloruro de 2-metoxi-5-metil-bencenosulfonilo y se obtiene el 2-cloro-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 8

ácido 2-cloro-4-[[1-(4-difluormetoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(4-difluormetoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 523,23 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 4 empleando el cloruro de 4-difluormetoxi-bencenosulfonilo y se obtiene el 2-cloro-4-[[1-(4-difluormetoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

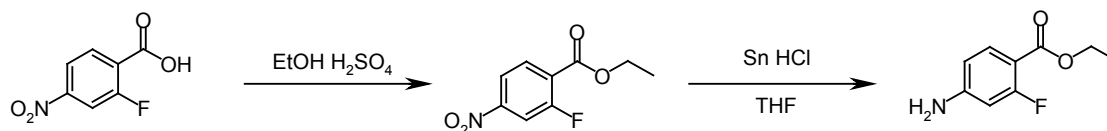
Ejemplo 9

ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, m/z (ES+): 475,18 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 2 empleando el 4-amino-2-fluorbenzoato de etilo y se obtiene el 2-fluor-4-[[1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Este se reduce a 4-[[2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo en el paso 3. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo, obteniéndose el 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Obtención del 4-amino-2-fluorbenzoato de etilo:

Se obtiene el 4-amino-2-fluorbenzoato de etilo del modo que se ilustra en el esquema 14:



Esquema 14

Paso 1:

5 Se trata una solución del ácido 2-fluor-4-nitro-benzoico (1,0 g, 5,4 mmoles) en etanol (10 ml) con ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) y se agita a reflujo durante una noche. Al enfriar a temperatura ambiente empieza a formarse un precipitado cristalino. Se completa la precipitación a 0 °C, se filtra el sólido, se lava con etanol/agua 2:1 y se seca con alto vacío, obteniéndose 750 mg (rendimiento = 65 %) del 2-fluor-4-nitro-benzoato de etilo en forma de sólido blanco. Este se utiliza tal cual para la reacción siguiente.

Paso 2:

10 Se trata una solución de 2-fluor-4-nitro-benzoato de etilo (725 mg, 3,4 mmoles) en tetrahidrofurano (11 ml) con estaño metálico (807 mg, 6,8 mmoles, 2 equiv.) y HCl 6N (5,4 ml). Se calienta la mezcla a 50 °C y se agita durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente. Se enfría el residuo a 0 °C y se trata con NaOH del 10 % (20 ml). Después de agitar durante unos pocos minutos, se filtra la suspensión y se lava con agua. Se disuelve el sólido en tetrahidrofurano y se trata con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se
15 obtiene un sólido ligeramente amarillo, 554 mg (rendimiento = 89 %), EM (ISP): m/e = 184,1 (M+H⁺).

Ejemplo 10

20 ácido 2-fluor-4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico
Se obtiene el ácido 2-fluor-4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES⁺): 509,2 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 9, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 3-trifluorometil-bencenosulfonilo y se obtiene el 2-fluor-4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

25 Ejemplo 11
ácido 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico
Se obtiene el ácido 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, m/z (ES⁺): 509,15 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 9, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 utilizando el cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo y se obtiene el 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 12

35 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico
Se obtiene el ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, m/z (ES⁺): 505,18 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 9, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 utilizando el cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo y se obtiene el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 13

40 [4-(1H-tetrazol-5-il)-3-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico
Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo ilustrado en los esquemas 2, 1 y 8.

Paso 1:

45 Se añade por goteo durante 10 minutos una solución 2 N de trimetil-aluminio en heptano (30,8 mmoles, 15,41 ml, 3 equiv.) a una solución de 4-amino-2-trifluorometilbenzonitrilo (30,8 mmoles, 5,7 g, 3 equiv.) en dioxano seco (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos más y después se le añade en porciones durante 5 minutos una solución del 1H-indol-6-carboxilato de metilo (10,3 mmoles, 1,8 g, 1 equiv.) en dioxano y se agita la mezcla reaccionante a 106°C durante 16 horas. Se vierte la solución sobre una solución acuosa 1M de tartrato sódico (100 ml) y se diluye con diclorometano (50 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (10 ml) y se expone a ultrasonidos durante 5 minutos. Se filtra el sólido resultante, obteniéndose la (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 1H-indol-6-carboxílico, 2,4 g (rendimiento = 71 %). LC a 215 nm; Rt 1,50: 97%, m/z (ES⁺): 330 (M+H⁺); δ_H (250 MHz; d₆-DMSO) = 10,89 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,32 (2H, m), 8,17 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,70 (2H, m), 7,62 (1H, t), 6,57 (1H, s).

Paso 2:

55 Se añade cuidadosamente a temperatura ambiente durante 5 minutos el cianoborhidruro sódico (4,6 g, 73,8 mmoles, 3 equiv.) a una solución agitada de la (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 1H-indol-6-carboxílico (2,4 g, 7,38 mmoles, 1 equiv.) en ácido acético (25 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos, después se enfría a 0°C y se vierte lentamente a 0°C sobre hidróxido amónico concentrado (78 ml, d = 0,880). Se diluye la mezcla con agua (25 ml) y diclorometano (25 ml), se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en bruto, 1,8 g (rendimiento = 73 %), este material se utiliza en el paso siguiente sin más purificación. LC a 215 nm; Rt 1,13: 80%, m/z (ES⁺): 372 (M+H+MeCN).

Paso 3:

Se añade el cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo (55 mg, 0,26 mmoles, 1,1 equiv.) a una mezcla de la (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en bruto (70 mg, 0,24 mmoles, 1 equiv.) en diclorometano (2 ml) y piridina (0,15 ml, 1,9 mmoles, 8 equiv.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se elimina el disolvente con una corriente de N₂ y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, diclorometano). Se reúnen las fracciones, obteniéndose la (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico, 81 mg (rendimiento = 67 %). LC a 215 nm; Rt 1,74: 94%, m/z (ES+): 547 (M+H⁺), δ_H (400 MHz; d6-DMSO) = 11,04 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,12-8,26 (5H, m), 7,92 (1H, t), 7,79 (1H, d), 7,45 (1H, d), 4,15 (2H, t), 3,07 (2H, t).

Paso 4:

Se trata una solución de la (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (30 mg, 0,06 mmoles) en dimetilformamida (0,8 ml) con azida sódica (71 mg, 1,1 mmoles, 18 equiv.) y cloruro amónico (58 mg, 1,1 mmoles, 18 equiv.). Se purga la solución con una corriente de argón, después se sella y se irradia en un horno de microondas a 170°C durante 1 hora. Se diluye la mezcla con NaHCO₃ concentrado y se lava con acetato de etilo. Se acidifica la fase acuosa con HCl 1N a pH 1, entonces se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente, obteniéndose 15 mg (rendimiento = 46 %) de la [4-(1H-tetrazol-5-il)-3-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en forma de espuma anaranjada, EM (ISP): m/e = 547,2 (M-H), δ_H (300 MHz; d6-DMSO) = 10,75 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,97 (1H, s), 7,61-7,84 (5H, m), 7,56 (1H, t), 7,32 (1H, d), 3,98 (2H, t), 2,95 (2H, t).

Ejemplo 14

ácido 2-fluor-4-[[4-metoxi-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo que se ilustra en los esquemas 3, 1 y 7.

Paso 1:

A temperatura ambiente y durante 30 minutos se añade el cianoborhidruro sódico (3,6 g, 57,8 mmoles, 3 equiv.) a una solución agitada del 4-metoxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo (3,96 g, 19,3 mmoles, 1 equiv.) en ácido acético (40 ml). Se agita la mezcla durante 30 minutos, después se enfría a 0°C y se vierte lentamente sobre hidróxido amónico concentrado (78 ml, d = 0,880) a 0°C. Se diluye la mezcla con agua (20 ml) y se extrae con diclorometano (4 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía de columna flash (SiO₂, diclorometano) y se reúnen las fracciones, obteniéndose el 4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo, 2,8 g (rendimiento = 70 %). LC a 215 nm; Rt 0,85: 97%, m/z (ES+): 208 (M+H⁺); δ_H (400 MHz; d6-DMSO) = 6,90 (1H, s), 6,86 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,49 (2H, t), 2,89 (2H, t).

Paso 2:

Se añade el carbonato de di-tert-butilo (2,9 g, 13,5 mmoles, 1 equiv.) a una mezcla agitada de 4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo (2,8 g, 13,5 mmoles, 1 equiv.) y diisopropil-etil-amina (4,7 ml, 27 mmoles, 2 equiv.) en tetrahidrofurano (30 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 16 horas. Se evapora el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, 1:8 EtOAc:heptano). Se reúnen las fracciones, obteniéndose el 4-metoxi-2,3-dihidro-indol-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 6-metilo, 1,96 g (rendimiento = 47 %). δ_H (250 MHz; d6-DMSO) = 7,80 (1H, s), 7,10 (1H, s), 3,96 (2H, t), 3,78 (6H, s), 3,03 (2H, t), 1,45 (9H, m).

Paso 3:

Se añade una solución acuosa 3 N de KOH (6,5 ml, 19,5 mmoles, 3 equiv.) a una solución del 4-metoxi-2,3-dihidro-indol-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 6-metilo (2 g, 6,5 mmoles, 1 equiv.) en una solución 1:4 de MeOH:tetrahidrofurano (20 ml) y se agita la mezcla durante 16 horas. Se elimina el metanol con vacío y se ajusta el pH a 3 con una solución acuosa 3 N de HCl. Se diluye la suspensión resultante con acetato de etilo (20 ml), se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 4-metoxi-2,3-dihidro-indol-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butilo, 1,68 g (rendimiento = 88 %). LC a 215 nm; Rt 1,44: 83%, m/z (ES+): 238 (M-Boc+MeCN+H⁺); δ_H (400 MHz; d6-DMSO) = 12,58 (1H, ancha s) 7,97 (1H, ancha s), 6,94 (1H, d), 3,70 (2H, t), 3,61 (3H, s), 2,75 (2H, t), 1,28 (9H, s).

Paso 4:

Se añaden el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (0,874 g, 1,88 mmoles, 1,1 equiv.) y la diisopropil-etil-amina (0,46 ml, 3,58 mmoles, 2,1 equiv.) a una solución de 4-metoxi-2,3-dihidro-indol-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butilo (0,500 g, 1,7 mmoles, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añade el 4-amino-2-fluorbenzoato de etilo (3,433 g, 1,88 mmoles, 1,1 equiv.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se elimina el disolvente con vacío y se disuelve el residuo en ácido trifluoroacético (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, de 1:1 hept/EtOAc a EtOAc). Se reúnen las fracciones, obteniéndose el 2-fluor-4-[[4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo en bruto, 0,476 g

(rendimiento = 27 %), este material se utiliza en el paso siguiente sin más purificación. LC a 215 nm; Rt 1,17: 46%, m/z (ES+): 359 (M+H⁺).

Paso 5:

5 Se añade el cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo (45,1 mg, 0,18 mmoles, 1,1 equiv.) a una mezcla del 2-fluor-4-
 [(4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzoato de etilo en bruto (60 mg, 0,24mmoles, 1 equiv.) y piridina
 (0,11 ml, 1,34 mmoles, 8 equiv.) en diclorometano (2 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16
 horas. Se elimina el disolvente con una corriente de N₂ y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose
 10 el 2-fluor-4-[[4-metoxi-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo,
 14,4 mg (rendimiento = 33 %). LC a 215 nm; Rt 1,73: 100%, m/z (ES+): 567 (M+H⁺).

Paso 6:

15 Se añade una solución acuosa 3 N de KOH (2 ml) a una solución del 2-fluor-4-[[4-metoxi-1-(3-trifluorometil-benceno-
 sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo (14,4 mg, 0,03 mmoles, 1 equiv.) en una mezcla
 2:1 de tetrahidrofurano:metanol (3 ml) y se agita la mezcla durante 16 horas. Se concentra la mezcla con una
 corriente de N₂ y se ajusta el pH a 1 con una solución acuosa 3 N de HCl (2 ml). Se extrae la mezcla con una mezcla
 1:1 de CHCl₃:IPA (3 x 1 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a
 presión reducida, obteniéndose el ácido 2-fluor-4-[[4-metoxi-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-
 20 carbonil]-amino]-benzoico, 12 mg (rendimiento = 86 %). LC a 215 nm; Rt 2,27: 98%, m/z (ES+): 539 (M+H⁺); δ_H (400
 MHz; d₆-acetona) = 10,69 (1H, ancha s), 8,03 (2H, m), 7,90 (1H, d), 7,86-7,81 (3H, m), 7,82-7,72 (2H, m), 7,50 (1H,
 d), 7,21 (1H, s), 3,98 (2H, t), 3,74 (3H, s), 2,82 (2H, t).

Obtención del 4-metoxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo:

25 Se añade por goteo a temperatura ambiente durante 10 minutos el yoduro de metilo (0,72 ml, 11,5 mmoles, 1,1
 equiv.) a una solución agitada del 4-hidroxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo (2 g, 10,5 mmoles, 1 equiv.) y carbonato
 potásico (1,3 g, 15,7 mmoles, 1,5 equiv.) en acetona (20 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 16 horas. Se
 elimina el disolvente con vacío, se disuelve el residuo en acetato de etilo (20 ml) y se lava con una solución acuosa
 saturada de NaHCO₃ (20 ml) y agua (20 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente con
 vacío, obteniéndose el 4-metoxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo, 1,1 g (rendimiento = 49 %). LC a 215 nm; Rt 1,23:
 30 91%, m/z (ES+): 206 (M+H⁺); δ_H (400 MHz; MeOD) = 7,74 (1H, s), 7,15 (1H, m), 7,03 (1H, d), 6,46 (1H, m), 3,86
 (3H, s), 3,80 (3H, s).

Ejemplo 15

35 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico
 Se obtiene el ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 m/z (ES+): 505,29 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5
 empleando cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo y se obtiene el 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-
 1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 16

40 ácido 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico
 Se obtiene el ácido 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-
 benzoico, m/z (ES+): 539,27 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 6. Se efectúa el
 paso 5 empleando cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo y se obtiene el 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-4-
 45 metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 17

50 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico
 Se obtiene el ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-
 benzoico, m/z (ES+): 535,33 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 6. Se efectúa el
 paso 5 empleando cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo y se obtiene el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-
 bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el
 paso 6.

Ejemplo 18

55 ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico
 Se obtiene el ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-
 benzoico, m/z (ES+): 539,26 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 6. Se efectúa el
 paso 5 empleando cloruro de 3,5-dicloro-bencenosulfonilo y se obtiene el 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-
 60 metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 19

65 ácido 2-fluor-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico
 Se obtiene el ácido 2-fluor-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 m/z (ES+): 489,08 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 em-

pleando cloruro de 3-fluor-bencenosulfonilo y se obtiene el 2-fluor-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 20

5 ácido 2-fluor-4-[[4-metoxi-1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico
Se obtiene el ácido 2-fluor-4-[[4-metoxi-1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 515,37 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando cloruro de 2-metoxi-5-metil-bencenosulfonilo y se obtiene el 2-fluor-4-[[4-metoxi-1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 21

10 ácido 2-cloro-4-[[4-metoxi-1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico
Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[4-metoxi-1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 555,3 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 4 empleando 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo. Este se hace reaccionar con cloruro de 3-trifluormetil-bencenosulfonilo en el paso 5, obteniéndose el 2-cloro-4-[[4-metoxi-1-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 22

20 ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico
Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 551,28 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 21, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 23

30 ácido 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico
Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 555,25 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 21, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando el cloruro de 3,5-dicloro-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 24

35 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico
Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 505,29 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 21, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando el cloruro de 3-fluor-bencenosulfonilo, así se obtiene el 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 25

40 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico
Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 521,1 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 21, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando el cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo, así se obtiene el 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 26

50 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico
Se obtiene el ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 487,29 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 4 empleando el 4-amino-benzoato de etilo, de este modo se obtiene el 4-[[4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Se hace reaccionar este con el cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo en el paso 5, obteniéndose el 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 27

60 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico
Se obtiene el ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 517,32 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 26, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando el cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo, obteniéndose el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 28

65 ácido 4-[[4-metoxi-1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[4-metoxi-1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 497,35 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 26, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando el cloruro de 2-metoxi-5-metil-bencenosulfonilo, obteniéndose el 4-[[4-metoxi-1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 29

ácido 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 471,15 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 26, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando el cloruro de 3-fluor-bencenosulfonilo, obteniéndose el 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 30

ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP): m/e = 488,9 (M-H), de modo similar al descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 1 partiendo del 1H-indol-6-carboxilato de metilo, que se reduce a 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo (véase también el ejemplo 34). Este se protege en el paso 2 al 2,3-dihidro-indol-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 6-metilo, que después se hidroliza a 2,3-dihidro-indol-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butilo en el paso 3. Se efectúa el paso 4 empleando el 4-amino-benzoato de etilo, obteniéndose el 4-[[2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Se hace reaccionar este con el cloruro de 3,5-dicloro-bencenosulfonilo en el paso 5, obteniéndose el ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 31

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

Se obtiene el ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP): m/e = 485,2 (M-H), de modo similar al descrito en el ejemplo 30, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando el cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo, obteniéndose el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 32

ácido 4-[[1-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP): m/e = 505,1 (M-H), de modo similar al descrito en el ejemplo 30, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando el cloruro de 3-trifluorometoxi-bencenosulfonilo, obteniéndose el 4-[[1-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 33

ácido 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP): m/e = 439,3 (M-H), de modo similar al descrito en el ejemplo 30, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando el cloruro de 3-fluor-bencenosulfonilo, obteniéndose el 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 34

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo ilustrado en el esquema 4.

Paso 1:

Se enfría a 0°C una solución de indol-6-carboxilato de metilo (534 mg, 3,05 mmoles) en ácido acético (7,5 ml). Se añade el cianoborhidruro sódico (580 mg, 9,2 mmoles, 3 equiv.) y se agita la mezcla a 15 °C durante 40 min. Se añade otra parte alcuota de cianoborhidruro sódico (193 mg, 3,05 mmoles, 1 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en diclorometano y se lava con NaOH 1N. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra, obteniéndose el 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo en forma de sólido ligeramente amarillo, 494 mg (77%). Este se utiliza tal cual para la reacción siguiente.

Paso 2:

Se trata una solución de 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo (1,34 g, 7,6 mmoles) en diclorometano (66 ml) y piridina (1,6 ml) con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo (1,83 g, 7,6 mmoles, 1 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, después se diluye con diclorometano y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo, 2,2 g (rendimiento = 77 %). EM (ISP): m/e = 382,1 (M+H⁺), δ_H (300 MHz; CDCl₃) = 7,99 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,37 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,04 (2H, t), 3,83 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,02 (2H, t).

Paso 3:

Se trata una suspensión de 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo (2,2 g, 5,8 mmoles) en metanol (6 ml) y tetrahidrofurano (6 ml) con KOH 3N (6 ml, 3 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se evaporan los disolventes orgánicos y se trata la suspensión acuosa con HCl 3N hasta alcanza un pH de 3. Se filtra el precipitado blanco, se lava con metanol y agua y se seca con alto vacío, obteniéndose el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en forma de sólido blanco mate, 1,9 g (88%). Este se utiliza tal cual para la reacción siguiente.

Paso 4:

Se trata una solución del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (30 mg, 0,082 mmoles) en acetona (0,9 ml) con N-metilmorfolina (0,025 ml, 2,4 equiv.) y cloruro de cianurilo (18 mg, 0,098 mmoles, 1,2 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añade la 4-cloro-fenil-amina (12 mg, 0,098 moles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en metanol (2,5 ml) y se purifica por HPLC preparativa (ZORBAX Eclipse XDB-C18, 21,2x50 mm, 5 µm, gradiente acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico). Se obtiene la (4-cloro-fenil)-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en forma de sólido blanco, 10,6 mg (27%). EM (ISP): m/e = 474,9, 477,8 (M-H), δ_H (300 MHz; d6-DMSO) = 10,33 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,79 (2H, d), 7,71 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,40 (2H, d), 7,35 (1H, d), 7,21 (1H, d), 4,10 (2H, t), 3,66 (3H, s), 3,12 (2H, t).

Ejemplo 35

fenilamida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico

Se obtiene la fenilamida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico, EM (ISP): m/e = 441,0 (M-H), de modo similar al descrito en el ejemplo 34, pasos de 1 a 4. Se efectúa el paso 4 empleando anilina.

Ejemplo 36

ácido 4-[(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzoico, EM (ISP), m/e = 421,1 (M-H), de modo similar al descrito en el ejemplo 34, pasos de 1 a 4. Se efectúa el paso 2 empleando el cloruro de bencenosulfonilo, obteniéndose el 1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el ácido 1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en el paso 3.

Se realiza el paso 4 del modo siguiente:

Se añade el ácido 1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (40 mg, 0,13 mmoles) a una solución de cloruro de tionilo (63 mg, 0,53 mmoles, 4 equiv.) en diclorometano (5 ml) y DMF (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 horas, después se elimina el disolvente. Se disuelve de nuevo el cloruro de acilo en bruto en diclorometano (5 ml) y se trata con 4-amino-benzoato de metilo (80 mg, 0,53 mmoles, 4 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min., después se elimina el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose el 4-[(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzoato de metilo en forma de sólido blanco, 42 mg (73%). EM (ISP): m/e = 437,3 (M+H⁺), δ_H (300 MHz; CDCl₃) = 8,02-8,09 (4H, m), 7,82 (2H, d), 7,77 (2H, d), 7,45-7,61 (4H, m), 7,21 (2H, d), 3,98 (2H, t), 3,92 (3H, s), 2,97 (2H, t).

Después se hidroliza el 4-[(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzoato de metilo en el ácido 4-[(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzoico en el paso 5, de modo similar al descrito en el ejemplo 14.

Ejemplo 37

[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico

Se obtiene la [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico, EM (ISP), m/e = 509,1 (M-H), de modo similar al descrito en el ejemplo 13, pasos de 1 a 4. Se efectúa el paso 1 empleando el 4-amino-benzonitrilo y se obtiene la (4-ciano-fenil)-amida del ácido 1H-indol-6-carboxílico, que se reduce a la (4-ciano-fenil)-amida del ácido 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en el paso 2. Se hace reaccionar esta con el cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo en el paso 3, obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico, que se convierte en la [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico por reacción con azida amónica en el paso 4.

Ejemplo 38

[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico

Se obtiene la [4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico del modo ilustrado en el esquema 9.

Paso 1:

Se trata una solución del clorhidrato de la hidroxilamina (223 mg, 3,21 mmoles, 5 equiv.) en sulfóxido de dimetilo (3 ml) con trietilamina (0,45 ml, 3,21 mmoles, 5 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante 5 min. Se separa por filtración el precipitado blanco y al líquido filtrado se le añade la (4-ciano-fenil)-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (300 mg, 0,64 mmoles, 1 equiv.) (obtenida del modo ilustrado en el ejemplo 37, pasos de 1 a 3). Se agita la mezcla a 75°C durante 1 hora y 15 min. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se extrae la fase orgánica tres veces con 0,5 N HCl. Se reúnen las fases orgánicas, se ajustan a pH 9-10 con NaOH 1N y se extraen tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Se obtiene la [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en bruto en forma de sólido blanco, 261 mg (81%), que se emplea tal cual para la reacción siguiente. EM (ISP): m/e = 501,3 (M+H⁺), δ_H (300 MHz; d6-DMSO) = 10,25 (1H, s), 9,50 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,55-7,71 (7H, m), 7,28 (1H, d), 7,16 (1H, d), 5,69 (2H, s), 4,04 (2H, t), 3,60 (3H, s), 3,06 (2H, t).

Paso 2:

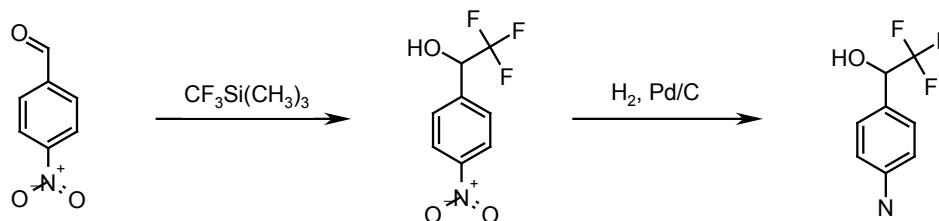
Se trata una solución de la [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (254 mg, 0,51 mmoles) en dimetilformamida (3,5 ml) con piridina (0,04 ml, 1 equiv.) y se enfría la mezcla a 0°C. Se añade por goteo el cloroformiato de 2-etilhexilo (98 mg, 0,51 mmoles, 1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min, después se interrumpe la reacción con agua. Se extrae la suspensión tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Se suspende el compuesto en bruto en xileno y se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra el sólido y se seca con alto vacío, obteniéndose la [4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico en forma de sólido blanco, 114 mg (43%). EM (ISP): m/e = 525,2 (M-H), δ_H (300 MHz; d6-DMSO) = 10,31 (1H, s), 7,55-7,80 (8H, m), 7,28 (1H, d), 7,16 (1H, d), 4,04 (2H, t), 3,60 (3H, s), 3,06 (2H, t).

Ejemplo 39

[4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico

Se obtiene la [4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico, EM (ISP), m/e = 539,0 (M-H), de modo similar al descrito en el ejemplo 34, pasos de 1 a 4. Se efectúa el paso 4 empleando el 1-(4-amino-fenil)-2,2,2-trifluor-etanol.

Se obtiene el 1-(4-amino-fenil)-2,2,2-trifluor-etanol del modo ilustrado en el esquema 15.



Esquema 15

Paso 1:

Se trata una solución del 4-nitro-benzaldehído (2,5 g, 17 mmoles) en tetrahidrofurano (35 ml) con trimetil-trifluorometil-silano (2N en tetrahidrofurano, 10 ml, 20 mmoles, 1,2 equiv.) y se enfría a 0°C. Se añade una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1N en tetrahidrofurano, 1,70 ml, 2 mmoles), a raíz de ello la solución adquiere un color anaranjado brillante y después negro. Se agita la mezcla a 0°C durante 10 min, después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se interrumpe la reacción con HCl 3N (6 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y salmuera y se separan las dos fases. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el 2,2,2-trifluor-1-(4-nitro-fenil)-etanol en forma de sólido amarillo, 2,1 g (57%). EM (ISP): m/e = 220,1 (M-H), δ_H (300 MHz; CDCl₃) = 8,28 (2H, d), 7,70 (2H, d), 5,19 (1H, m), 2,84 (1H, d).

Paso 2:

En atmósfera de argón se trata una solución de 2,2,2-trifluor-1-(4-nitro-fenil)-etanol (2,0 g, 9 mmoles) en etanol (100 ml) y tetrahidrofurano (37 ml) con Pd/C (250 mg) e hidrazina hidratada (al 80% en agua, 6,15 ml, 127 mmoles, 14 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se filtra el sólido negro y se evapora el disolvente. Se obtiene el 1-(4-amino-fenil)-2,2,2-trifluor-etanol en forma de sólido delicuescente ligeramente amarillo, 1,8 g (100%). δ_H (300 MHz; CDCl₃) = 7,24 (2H, d), 6,67 (2H, d), 4,87 (1H, m), 3,72 (2H, bs), 3,32 (1H, bs).

Ejemplo 40

ácido 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico del modo ilustrado en los esquemas 5 y 7.

5 Paso 1:
Se añade el hidróxido de litio monohidratado (5,42 g, 141 mmoles, 3 equiv.) en agua (50 ml) a una solución de quinolina-7-carboxilato de metilo (8,8 g, 47 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora el tetrahidrofurano a presión reducida y se ajusta la solución a pH 7 con HCl 1N (acuoso) (141 ml), formándose un precipitado blanco. Se filtra el precipitado y se lava con agua y heptano. Se seca el sólido a 50°C en una estufa conectada al vacío, obteniéndose el ácido quinolina-7-carboxílico, 8,4 g (rendimiento = 100 %) en forma de sólido blanco. LC a 215 nm; Rt 0,66: 100%, m/z (ES⁺): 174 (M+H⁺); δ_H (400 MHz; d6-DMSO) = 9,02 (1H, dd), 8,58 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,09 (2H, m), 7,66 (1H, dd).

15 Paso 2:
Se añaden el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (6,03 g, 12,9 mmoles, 1,1 equiv.) y la diisopropil-etil-amina (3,19 g, 12,9 mmoles, 1,1 equiv.) a una solución del ácido quinolina-7-carboxílico (2,03 g, 11,75 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) y se agita la mezcla resultante durante 10 minutos. Se añade el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo (2,40 g, 12,9 mmoles, 1,1 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 16 horas. Se añaden más hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (1,10 g, 2,36 mmoles, 0,2 equiv.) y diisopropil-etil-amina (0,61 g, 4,7 mmoles, 0,4 equiv.) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 16 horas más. Se concentra la mezcla y después se disuelve en isopropanol (100 ml). Se le añaden agua (5 ml) y ácido perclórico acuoso del 60 % (0,5 ml) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 24 horas. Se filtra la mezcla cuando todavía está caliente y después se deja enfriar a temperatura ambiente, con lo cual se forma un sólido cristalino. Se filtra el sólido y se lava con isopropanol frío (20 ml) y diclorometano (20 ml), obteniéndose el 2-cloro-4-[[quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, 1,42 g (rendimiento = 35 %), en forma de sólido marrón. LC a 215 nm; Rt 1,11: 100%, m/z (ES⁺): 341 (M+H⁺); δ_H (400 MHz; d6-DMSO) = 10,96 (1H, ancha s), 9,05 (1H, m), 8,73 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,18-8,10 (3H, m), 7,94 (2H, s), 7,68 (1H, dd), 3,86 (3H, s).

30 Paso 3:
En atmósfera de nitrógeno se añaden agua (1,5 ml), ácido perclórico acuoso del 60 % (0,01 ml) y dímero de cloruro de pentametilciclopentadieniliridio (III) (116 mg, 0,145 mmoles, 0,05 equiv.) al 2-cloro-4-[[quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo (1,42 g, 4,17 mmoles) en isopropanol desgasificado (100 ml) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 48 horas. Se concentra la mezcla, obteniéndose un sólido marrón. Se purifica el sólido por cromatografía flash (SiO₂, de 1:9 éter de metilo y tert-butilo:diclorometano a 1:1:8 éter de metilo y tert-butilo:metanol:diclorometano). Se reúnen las fracciones, obteniéndose el 2-cloro-4-[[1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, 0,434 g (rendimiento = 30 %) en forma de sólido marrón. LC a 215 nm; Rt 1,15: 98%, m/z (ES⁺): 345 (M+H⁺); δ_H (250 MHz; d6-DMSO) = 10,39 (1H, ancha s), 8,07 (1H, m), 7,91-7,80 (2H, m), 7,05-6,90 (3H, m), 5,95 (1H, ancha s), 3,82 (3H, s), 3,19 (2H, m), 2,70 (2H, m), 1,79 (2H, m).

40 Paso 4:
Se añade el cloruro de 3-fluorbencenosulfonilo (0,027 g, 0,137 mmoles, 1,05 equiv.) a una mezcla de 2-cloro-4-[[1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo (0,045 g, 0,130 mmoles) y piridina (0,1 ml) en diclorometano (2 ml) y se agita la mezcla durante 16 horas. Se lava la solución con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml) y HCl acuoso 1M (2 ml) y después se seca con sulfato magnésico. Se concentra la solución, obteniéndose el 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo en bruto, 0,097 g, en forma de aceite rojo. Este material se utiliza en el paso siguiente sin más purificación. LC a 215 nm; Rt 1,64: 100%, m/z (ES⁺): 502 (M+H).

50 Paso 5:
Se añade una solución 3 M de hidróxido potásico (2 ml) a una solución del 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo en bruto (0,097 g, 0,13 mmoles) en MeOH (2 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) y se agita la mezcla durante 16 horas. Se evapora el disolvente orgánico y se neutraliza la solución con una solución 3 M de HCl (3 ml), formándose un precipitado blanco. Se filtra el precipitado y se lava con heptano. Después se seca el sólido con vacío, obteniéndose el ácido 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, 0,037 g, en forma de sólido rojo. LC a 215 nm; Rt 2,06: 98%, m/z (ES⁺): 489,23 (M+H⁺); δ_H (400 MHz; d6-DMSO) = 13,18 (1H, ancha s), 10,63 (1H, s), 8,22 (1H, d), 8,08 (1H, d), 7,83-7,91 (2H, m), 7,76 (1H, dd), 7,55-7,67 (2H, m), 7,43-7,48 (2H, m), 7,30 (1H, d), 3,84 (2H, m), 2,52 (2H, m), 1,62 (2H, m).

Ejemplo 41

ácido 2-cloro-4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES⁺): 539,18 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 40, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 42

ácido 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

5 Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 539,17 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 40, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 3,5-dicloro-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 43

10 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 539,24 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 40, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 3-trifluorometil-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 44

15 ácido 2-cloro-4-[[1-(4-difluorometoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(4-difluorometoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 537,24 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 40, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 4-difluorometoxi-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[1-(4-difluorometoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 45

25 ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 535,25 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 40, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 46

30 ácido 2-cloro-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 515,29 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 40, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 2-metoxi-5-metil-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 47

40 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 505,23 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 40, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 48

45 ácido 2-fluor-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-fluor-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 473,24 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 40, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 2 empleando el 4-amino-2-fluorbenzoato de etilo y se obtiene el 2-fluor-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se reduce a 2-fluor-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de etilo en el paso 3. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 3-fluor-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-fluor-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 49

55 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, m/z (ES+): 489,23 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 48, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo, obteniéndose el 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 50

60 ácido 2-fluor-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-fluor-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 499,31 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 48, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 2-metoxi-5-metil-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-fluor-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 51

ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, m/z (ES+): 519,26 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 48, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo, de este modo se obtiene el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 52

ácido 4-[[1-(4-difluormetoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(4-difluormetoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, m/z (ES+): 521,17 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 48, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 4-difluormetoxi-bencenosulfonilo, así se obtiene el 4-[[1-(4-difluormetoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 53

ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, m/z (ES+): 523,18 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 48, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 3,5-dicloro-bencenosulfonilo, así se obtiene el 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 54

ácido 2-fluor-4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-fluor-4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, m/z (ES+): 523,29 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 48, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando el cloruro de 3-trifluorometil-bencenosulfonilo, así se obtiene el 2-fluor-4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 55

ácido 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, m/z (ES+): 523,22 (M+H⁺), de modo similar al descrito en el ejemplo 48, pasos de 1 a 5. Se efectúa el paso 4 empleando cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo, así se obtiene el 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 56

[4-(1H-tetrazol-5-il)-3-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico

Se obtiene la [4-(1H-tetrazol-5-il)-3-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico, EM (ISP): m/e = 561,1 (M-H) de modo similar al descrito en el ejemplo 40, pasos de 1 a 4 y ejemplo 13, paso 4.

De modo similar al descrito en el ejemplo 40 se hace reaccionar el ácido quinolina-7-carboxílico con el 4-amino-2-trifluorometil-benzonitrilo en el paso 2 y se reduce la (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido quinolina-7-carboxílico resultante a (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico en el paso 3. Se hace reaccionar esta con el 3-cloro-cloruro de bencenosulfonilo en el paso 4, obteniéndose (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico.

De modo similar al descrito en el ejemplo 13, paso 4, se convierte después la (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico en la [4-(1H-tetrazol-5-il)-3-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico por reacción con cloruro amónico y azida sódica.

Ejemplo 57

ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico del modo ilustrado en el esquema 6.

Paso 1:

A una solución de bis(dicloruro de pentametil-ciclopentadieno-iridio) (32 mg, 0,02 equiv.) en una mezcla desgasificada de isopropanol (9,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añade el quinolina-7-carboxilato de metilo (374 mg, 2,00 mmoles) y el ácido perclórico (al 70% en agua, 0,02 ml, 0,1 equiv.). Se agita la mezcla a 85°C durante 17 horas, después se evaporan los disolventes. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco, 305 mg (80%).

EM (ISP): $m/e = 192,4$ ($M+H^+$); δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) = 7,23 (1H, d), 7,13 (1H, s), 6,98 (1H, d), 3,86 (3H, s), 2,52 (2H, m), 3,32 (2H, t), 2,79 (2H, t), 1,94 (2H, m).

Paso 2:

5 Se trata una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxilato de metilo (1,7 g, 9,3 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) con diisopropil-etil-amina (1,19 g, 9,3 mmoles, 1 equiv.) y dicarbonato de di-tert-butilo (2,02 g, 9,3 mmoles, 1 equiv.). Se calienta la mezcla a reflujo durante una noche, después se elimina el disolvente. Para la reacción siguiente se emplea el 3,4-dihidro-2H-quinolina-1,7-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 7-metilo en bruto.

10 Paso 3:

Se trata una solución del 3,4-dihidro-2H-quinolina-1,7-dicarboxilato de 1-tert-butilo y de 7-metilo en bruto (2,7 g, 9,2 mmoles) en metanol (30 ml) con NaOH 3N (10 ml, 30 mmoles, 3,3 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Se evapora el metanol y se trata la suspensión residual con HCl 3N (10 ml). Se filtra el precipitado blanco, se lava con agua y se seca con alto vacío, obteniéndose el 3,4-dihidro-2H-quinolina-1,7-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido blanco, 2,5 g (97%). EM (ISP): $m/e = 276,1$ (M-H); δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) = 8,40 (0,25H, s), 8,33 (0,75H, s), 7,70 (0,25H, d), 7,64 (0,75H, d), 7,14 (1H, m), 3,75 (2H, m), 2,82 (2H, m), 1,94 (2H, m), 1,54 (9H, s).

Paso 4:

20 Se trata una solución de 3,4-dihidro-2H-quinolina-1,7-dicarboxilato de 1-tert-butilo (1,0 g, 3,61 mmoles) en dimetilformamida (20 ml) con diisopropil-etil-amina (0,51 g, 3,97 mmoles, 1,1 equiv.), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,27 g, 3,97 mmoles, 1,1 equiv.) y 4-amino-benzoato de etilo (0,65 g, 3,97 mmoles, 1,1 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, después se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el 7-(4-etoxicarbonil-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco, 1,1 g (70%). EM (ISP): $m/e = 423,1$ (M-H).

30 Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del 7-(4-etoxicarbonil-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxilato de tert-butilo (1,1 g, 2,5 mmoles) en ácido trifluoroacético (5 ml). Después se elimina el disolvente, se disuelve de nuevo el residuo en diclorometano y se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el 4-[(1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil)-amino]-benzoato de etilo en forma de sólido blanco, 790 mg (97%). EM (ISP): $m/e = 325,4$ ($M+H^+$); δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) = 8,59 (1H, s), 7,98 (2H, d), 7,77 (1H, s), 7,69 (2H, d), 7,48 (1H, d), 7,09 (1H, d), 4,37 (2H, q), 3,44 (2H, m), 2,79 (2H, t), 2,08 (2H, m), 1,40 (3H, t).

35 Paso 5:

Se trata una solución de 4-[(1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil)-amino]-benzoato de etilo (140 mg, 0,43 mmoles) en diclorometano (5 ml) y piridina (0,15 ml) con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo (159 mg, 0,66 mmoles, 1,5 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. Entonces se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía flash (diclorometano/éter 9:1), obteniéndose el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de etilo en forma de espuma blanca, 227 mg (100%). EM (ISP): $m/e = 527,2$ (M-H); δ_H (300 MHz; d_6 -DMSO) = 10,5 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,96 (2H, d), 7,93 (2H, d), 7,85 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,67 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,23 (1H, d), 4,30 (2H, q), 3,78 (2H, m), 2,75 (2H, t), 1,74 (2H, m), 1,32 (3H, t).

45 Paso 6:

Se hidroliza el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de etilo de modo similar al descrito anteriormente en el ejemplo 40, paso 5, obteniéndose el ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP): $m/e = 499,0$ (M-H).

50 Ejemplo 58

ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP): $m/e = 469,0$ (M-H), de modo similar al descrito en el ejemplo 57, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando el cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo, así se obtiene el 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 59

ácido 4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

60 Se obtiene el ácido 4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP): $m/e = 503,0$ (M-H), de modo similar al descrito en el ejemplo 57, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando el cloruro de 3-trifluorometil-bencenosulfonilo, así se obtiene el 4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

65 Ejemplo 60

ácido 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico

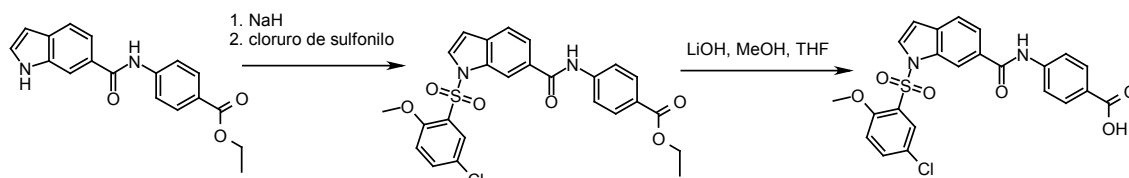
Se obtiene el ácido 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP): m/e = 453,2 (M-H), de modo similar al descrito en el ejemplo 57, pasos de 1 a 6. Se efectúa el paso 5 empleando el cloruro de 3-fluor-bencenosulfonilo, así se obtiene el 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

5

Ejemplo 61

ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico del modo que se ilustra en el esquema 16:



10

Esquema 16

Paso 1:

Se trata una solución de 4-[[1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo (100 mg, 0,32 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) con NaH (dispersión al 55 % en aceite, 78 mg, 1 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante 25'. Entonces se trata la mezcla con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se interrumpe la reacción añadiendo NH₄Cl 1N. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se obtiene el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, EM (ISP): m/e = 511,3 (M-H), que se emplea tal cual en la reacción siguiente.

15

20

Paso 2:

Se trata una solución del 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo (70 mg, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (0,5 ml) con una solución 1N de LiOH en agua (0,5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se acidifica con HCl 1N (0,5 ml). Se evaporan el metanol y el tetrahidrofurano y se extrae la suspensión residual tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se concentran y se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol), obteniéndose el ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico en forma de sólido ligeramente amarillo, 17 mg (25%). EM (ISP): m/e = 483,0 (M-H); δ_H (300 MHz; d₆-DMSO) = 12,77 (1H, bs), 10,60 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,91-7,97 (6H, m), 7,75-7,80 (2H, m), 7,23 (1H, d), 6,91 (1H, d), 3,70 (3H, s).

25

30

Ejemplo 62

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo ilustrado en el esquema 4.

35

Paso 1:

Se reduce el 4-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo a 4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo de modo similar al descrito en el ejemplo 34, paso 1. Sólido amarillo, EM (ISP): m/e 192,1 (M+H).

40

Paso 2:

Se hace reaccionar el 4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo con el cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo de modo similar al descrito en el ejemplo 34, paso 2, así se obtiene el 1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo. Sólido de color rosa, EM (ISP): m/e 396,1 (M+H).

45

Paso 3:

Se hidroliza el 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo de modo similar al descrito en el ejemplo 34, paso 3, obteniéndose el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP): m/e 382,2 (M+H).

50

Paso 4:

Se agita a temperatura ambiente durante 15 min una solución del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (150 mg, 0,393 mmoles), 4-aminobenzoato de etilo (130 mg, 0,786 mmoles), 4-metilmorfolina (199 mg, 1,96 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (224 mg, 0,589 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml), entonces se añade la 4-(dimetilamino)piridina (49 mg, 0,39 mmoles) y se agita la solución a 60°C durante 18 h. Después de enfriar, se reparte la mezcla reaccionante entre agua, heptano y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-

55

metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-benzoato de etilo (190 mg, 91%). Sólido blanco, EM (ISP): m/e 529,2 (M+H).

Paso 5:

5 Se calienta a 50°C durante 18 h una suspensión de 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-benzoato de etilo (185 mg, 0,350 mmoles) en etanol (2 ml) y una solución acuosa 3 M de hidróxido potásico (0,35 ml, 1,05 mmoles), después se elimina el material volátil por destilación. Se recoge el residuo en agua (2 ml) y se ajusta a pH 1 por adición de una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico. Se recoge el precipitado por filtración y se seca, obteniéndose el ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-benzoico (139 mg, 76%). Sólido blanco mate, EM (ISP): m/e 499,1 (M-H).

Obtención del 4-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo:

15 Se calienta a 140°C durante 4 h una solución del ácido 4,5-dimetil-3-nitrobenzoico (Helv. Chim. Acta 37, 385, 1980; 2,50 g, 12,8 mmoles) y dimetilacetil de la N,N-dimetilformamida (3,66 g, 30,7 mmoles) en N,N-dimetilformamida (25 ml), después se elimina el material volátil por destilación. Se recoge el residuo en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml), entonces se añaden a 50°C en tres porciones durante 30 min níquel Raney (suspensión acuosa, 1 ml) e hidrazina hidratada (1,85 g, 57,6 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante a 50°C durante 90 min más. Se filtra la mezcla reaccionante a través de tierra de diatomeas, se seca el líquido filtrado (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, heptano-acetato de etilo = 2:1) se obtiene el 4-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (1,68 g, 69%). Sólido blanco, EM (ISP): m/e 190,3 (M+H).

Ejemplo 63

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e 517,2 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 62, pasos 1-5. Se efectúa el paso 4 empleando el 4-amino-2-fluorbenzoato de etilo y se obtiene el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 64

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e 533,0 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 62, pasos 1-5. Se efectúa el paso 4 empleando el 4-amino-2-clorobenzoato de etilo y se obtiene el 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 65

35 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino}-benzoico

Paso 1:

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

Paso 2:

50 Se hace reaccionar la 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina con el cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo de modo similar al descrito en el ejemplo 34, paso 2, obteniéndose la 8-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina. Sólido blanco mate, EM (ISP): m/e 430,2 (M+H).

Paso 3

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

Paso 4:

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

Paso 5:

Se hace reaccionar el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carboxílico con el 4-aminobenzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 62, paso 4, obteniéndose el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Sólido ligeramente marrón, EM (ISP) 543,2 (M+H).

Paso 6:

Por hidrólisis del 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino]-benzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 62, paso 5, se obtiene el ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino]-benzoico. Sólido blanco, EM (ISP): m/e 515,3 (M+H).

Ejemplo 66

ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino]-2-fluorbenzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e 531,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 65, pasos 1-6. Se efectúa el paso 5 empleando el 4-amino-2-fluorbenzoato de etilo y se obtiene el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino]-2-fluorbenzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 67

ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e 547,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 65, pasos 1-6. Se efectúa el paso 5 empleando 4-amino-2-clorobenzoato de etilo y se obtiene el 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 68

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo ilustrado en el esquema 4.

Paso 1:

Se reduce el 3-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 1867, 1998) a 3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo de modo similar al descrito en el ejemplo 34, paso 1, este último se utiliza directamente para el paso siguiente.

Paso 2:

Se hace reaccionar el 3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo con el cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo de modo similar al descrito en el ejemplo 34, paso 2, obteniéndose el 1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo. Sólido blanco mate, EM (ISP): m/e 395,9 (M+H).

Paso 3:

Se hidroliza el 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de metilo de modo similar al descrito en el ejemplo 34, paso 3, obteniéndose el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP): m/e 379,9 (M-H).

Paso 4:

Se hace reaccionar el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico con el 4-aminobenzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 62, paso 4, obteniéndose el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Espuma blanca, EM (ISP) 529,1 (M+H).

Paso 5:

Por hidrólisis del 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 62, paso 5, se obtiene el ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico. Sólido blanco, EM (ISP): m/e 499,1 (M-H).

Ejemplo 69

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e 517,2 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 68, pasos 1-5. Se efectúa el paso 4 empleando el 4-amino-2-fluorbenzoato de etilo y se obtiene el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluorbenzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 70

ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico
Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e 533,0 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 68, pasos 1-5. Se efectúa el paso 4 empleando el 4-amino-2-clorobenzoato de etilo y se obtiene el 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 71

ácido 4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

10 Paso 1:

Se agita a temperatura ambiente durante 15 min una solución del ácido 1H-indol-6-carboxílico (1,00 g, 6,20 mmoles), 4-aminobenzoato de tert-butilo (1,20 g, 6,20 mmoles), 4-metilmorfolina (3,14 g, 31,0 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (3,53 g, 9,31 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml), después se añade la 4-(dimetilamino)piridina (758 mg, 6,20 mmoles) y se agita la solución a 60°C durante 3 días.
15 Después de enfriar, se reparte la mezcla reaccionante entre agua, heptano y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) y posterior trituración en diclorometano se obtiene el 4-[[1-(1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzoato de tert-butilo (629 mg, 30%). Sólido blanco, EM (ISP): m/e 337,2 (M+H).

20 Paso 2:

Se trata una suspensión de 4-[[1-(1H-indol-6-carbonil)-amino]-benzoato de tert-butilo (200 mg, 0,595 mmoles) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (20 mg, 0,059 mmoles) con una solución acuosa de hidróxido sódico al 50% (0,30 ml, 7,4 mmoles), pasados 5 min se añade el cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo (0,197 mg, 0,892 mmoles) y se agita la mezcla de dos fases a temperatura ambiente durante 1 h. Se reparte la mezcla reaccionante
25 entre agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el 4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo (309 mg, 100%). Sólido blanco mate, EM (ISP): m/e 521,3 (M+H).

Paso 3:

30 Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una suspensión del 4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo (305 mg, 0,585 mmoles) en una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 5 ml), después se recoge el precipitado por filtración y se lava con acetato de etilo, obteniéndose el ácido 4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico (211 mg, 78%). Sólido rosa, EM (ISP): m/e 463,1 (M-H).

Ejemplo 72

ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e 453,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 71, pasos 1-3. Se efectúa el paso 2 empleando el cloruro de 3-clorobencenosulfonilo y se obtiene el 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo, que se hidroliza en el paso 3.

Ejemplo 73

ácido 4-[[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e 447,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 71, pasos 1-3. Se efectúa el paso 2 empleando el cloruro de 3,5-dimetilbencenosulfonilo y se obtiene el 4-[[1-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo, que se hidroliza en el paso 3.

Ejemplo A

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

Ingredientes

núcleo:

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

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

5

Ejemplo B

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

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

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

10

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

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

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

15

Ejemplo D

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

<u>contenido de la cápsula</u>	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogen.	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg
<u>cápsula de gelatina</u>	
gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

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

20

Ejemplo E

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

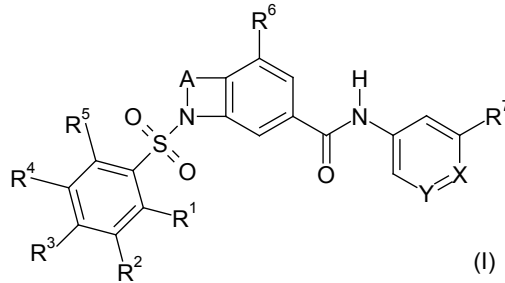
compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

25

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

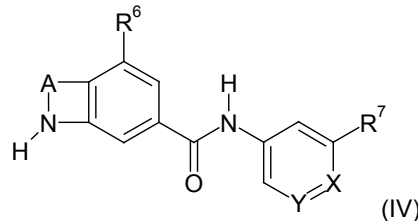
- 5 en la que
 X es N o CR⁸;
 Y es N o CR⁹;
 A es -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)C(R¹⁶R¹⁷)-,
 10 -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)C(R¹⁶R¹⁷)C(R¹⁸R¹⁹)- o -C(R¹⁰)=C(R¹¹)-;
- R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-C(O)-NH, alquilo inferior-C(O)-N(alquilo inferior), alquilo inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂ o N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O) o alcoxi inferior-C(O), en los que alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂;
- 15 R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo o hidroxilo-alquilo inferior;
 R⁷ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior o hidroxilo-alquilo inferior;
 R⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-C(O)-NH, alquilo inferior-C(O)-N(alquilo inferior), alquilo inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂, N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O), alcoxi inferior-C(O), COOH, 1H-tetrazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]tiadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-tiona, 3H-[1,2,3,5]joxatiadiazol-4-il-2-óxido, SO₃H, 3-hidroxilo-isooxazolilo, 3-hidroxilo-piran-4-on-ilo o P(O)(OCH₂CH₃)OH, en los que alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂ y en los que fluor-alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo;
- 20 R⁹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior o hidroxilo-alquilo inferior;
- 30 R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo-alquilo inferior o ciano, y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde el término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, es un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a siete átomos de carbono; y el término "alcoxi inferior" es el grupo R'-O-, en donde R' es un alquilo inferior.
- 35
2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior.
- 40
3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en los que R¹ es hidrógeno o alcoxi inferior.
4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o fluor-alquilo inferior.
- 45
5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que R³ es hidrógeno o halógeno.
6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o fluor-alquilo inferior.
- 50
7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R⁵ es hidrógeno o alcoxi inferior.
8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R⁷ es hidrógeno, halógeno o fluor-alquilo inferior.
- 5 10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que X es CR⁸ y R⁸ tiene el significado definido en la reivindicación 1.
11. Compuestos según la reivindicación 10, en los que R⁸ es hidrógeno, halógeno, COOH, 1H-tetrazolilo, 4H-[1,2,4]-oxadiazol-3-il-5-ona o fluor-alquilo inferior que está sustituido por hidroxilo.
- 10 12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en los que Y es CR⁹ y R⁹ tiene el significado definido en la reivindicación 1.
13. Compuestos según la reivindicación 12, en los que R⁹ es hidrógeno, halógeno o fluor-alquilo inferior.
- 15 14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en los que A es -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)-, -C(R¹⁰R¹¹)C(R¹²R¹³)C(R¹⁴R¹⁵)C(R¹⁶R¹⁷)- o -C(R¹⁰)=C(R¹¹)- y R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
- 20 15. Compuestos según la reivindicación 14, en los que R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior.
16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, elegidos entre el grupo formado por:
- 25 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 30 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(4-difluormetoxi-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 2-fluor-4-[[1-(3-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 35 ácido 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 [4-(1H-tetrazol-5-il)-(3-trifluormetil-fenil)-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 ácido 2-fluor-4-[[4-metoxi-1-(3-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonyl)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 40 ácido 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonyl)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonyl)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 2-fluor-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonyl)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 45 ácido 2-fluor-4-[[4-metoxi-1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[4-metoxi-1-(3-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonyl)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonyl)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonyl)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 50 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonyl)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonyl)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonyl)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[4-metoxi-1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonyl)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 55 ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-trifluormetoxi-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 (4-cloro-fenil)-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 60 fenilamida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 ácido 4-[[1-(1-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 [4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 [4-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)-fenil]-amida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-benceno-sulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico;
 65 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;

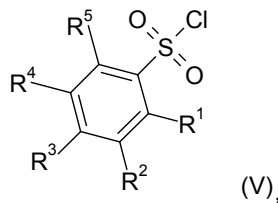
ácido 2-cloro-4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(4-difluorometoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 5 ácido 2-cloro-4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 2-fluor-4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 10 ácido 2-fluor-4-[[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 4-[[1-(4-difluorometoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 ácido 2-fluor-4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 15 ácido 4-[[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico;
 [4-(1H-tetrazol-5-il)-3-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carboxílico;
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 20 ácido 4-[[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico;
 ácido 4-[[1-(3-fluor-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-7-carbonil]-amino]-benzoico; y
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-benzoico;
 y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

17. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I), definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 16, cuyo proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)

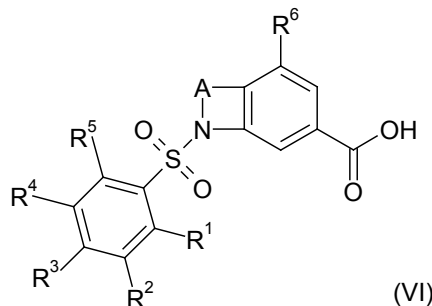


con un compuesto de la fórmula (V)

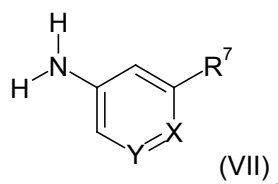


o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI)



con un compuesto de la fórmula (VII)



en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A, X e Y tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15.

- 5 18. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 para el uso como sustancia terapéuticamente activas.
- 10 20. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, la obesidad, la hipertensión, el síndrome de resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la enfermedad del hígado graso, la aterosclerosis, el fallo cardíaco congestivo y el fallo renal.
- 15