

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 403 227**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2010 E 10290436 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2281822**

(54) Título: **Nuevos derivados dihidroindolona, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

(30) Prioridad:

04.08.2009 FR 0903839

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

16.05.2013

(73) Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR

(72) Inventor/es:

ORTUNO, JEAN-CLAUDE;
CORDI, ALEXIS;
LACOSTE, JEAN-MICHEL;
FEJES, IMRE;
BURBRIDGE, MICHAEL;
HICKMAN, JOHN y
PIERRE, ALAIN

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 403 227 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 dihidroindolona, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

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

Los compuestos de la presente invención son nuevos y presentan características farmacológicas muy interesantes en el campo del tratamiento del cáncer.

Las necesidades terapéuticas anticancerosas exigen el desarrollo constante de nuevos agentes antitumorales para obtener a su vez medicamentos más activos y mejor tolerados.

10 Uno de los principales problemas del tratamiento del cáncer radica en la capacidad de las células cancerosas para migrar desde el tumor primario formado hacia otros puntos. La migración celular es un proceso fisiológico crucial para el desarrollo embrionario y el mantenimiento de la homeostasis tisular. La migración produce cambios morfológicos importantes e implica la represión de vías de señalización intracelular.

15 Las desregulaciones de la migración celular están implicadas en la patología cancerosa y más particularmente en el proceso de formación de metástasis (Hanahan D. y col., 2000, Cell, 100, 57-70).

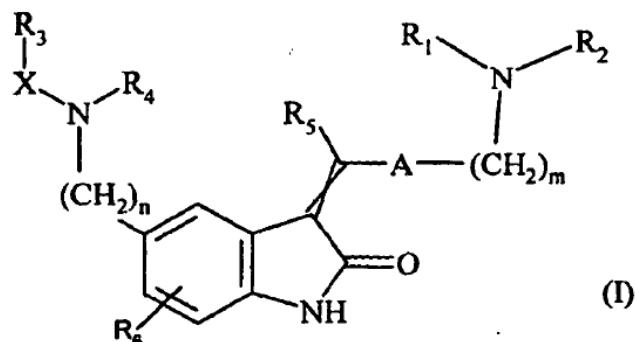
Por ello, es especialmente importante poder controlar este proceso que conduce inevitablemente a un cáncer generalizado y con seguridad a la muerte del paciente.

20 El documento del estado anterior de la técnica WO01/60814 describe derivados dihidroindolonas útiles como inhibidores de quinasas y su utilización en patologías donde intervienen estas quinasas, por ejemplo en el cáncer.

Los compuestos de la presente invención, además de ser nuevos, tienen *in vitro* una sorprendente actividad inhibidora de la migración de las células cancerosas y, en consecuencia, de la progresión tumoral.

Así, los compuestos de la presente invención tienen propiedades que les hacen particularmente útiles en el tratamiento del cáncer y en particular de tumores sólidos metastásicos.

25 En particular, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I):



donde

- ◆ m representa 1 o 2;
- ◆ n representa 1 o 2;
- 30 ◆ A representa un grupo pirrolilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados;
- ◆ X representa un grupo C(O), S(O) o SO₂;
- ◆ R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan en cada caso un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo heterocíclico;
- 35 ◆ R₃ y R₄, junto con los átomos que los portan, forman un grupo heterocíclico;
- ◆ R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado;
- ◆ R₆ representa un átomo de hidrógeno o un átomo halógeno;

Entendiéndose que

- el concepto "grupo heterocíclico" se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico que puede incluir de 5 a 8 vértices, que puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede incluir una o varias insaturaciones, pudiendo el grupo heterocíclico así definido no estar sustituido o estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alquenilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, oxo, hidroxi, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, arilo, arilalquilo y arilalquenilo;
- el concepto "arilo" se refiere a un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre átomos de halógeno y un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado;
- el símbolo \times significa que el enlace doble tiene configuración Z o E;

10 sus isómeros ópticos y geométricos, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

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

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

El valor preferente para n y m es 1.

20 R₁ y R₂ representan ventajosamente un grupo alquilo, por ejemplo un grupo etilo, o, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros de anillo, por ejemplo un grupo piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o metilpiperazinilo, o un grupo bicíclico que incluye de 6 a 8 miembros de anillo, por ejemplo un grupo octahidrociclopentapirrolilo o azabiciclo[3.1.0]hexanilo. Preferentemente, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo morfolinilo.

25 Ventajosamente, R₃ y R₄, junto con el grupo X y el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros de anillo, por ejemplo un grupo pirrolidinono, pirrolidindionilo, oxazolidinonilo, oxazolidindionilo, dimetiloxazolidindionilo, tiazolidinonilo, tiazolidindionilo, dimetiltiazolidindionilo, imidazolidinonilo, imidazolidindionilo, tiadiazinonilo o dihidrotiadiazinonilo, o un grupo bicíclico de 6 miembros de anillo, por ejemplo un grupo azabiciclo[3.1.0]hexanonilo o azabiciclo[3.1.0]hexanodionilo. Preferentemente, R₃ y R₄, junto con el grupo X y el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo 2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-ilo, 2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 2-oxo-1,3-tiazolidin-3-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 4-hidroxi-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-ilo y 2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilo.

30 Ventajosamente R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

Preferentemente X representa un grupo C(O).

Preferentemente, A es un grupo pirrolilo no sustituido y en particular 1*H*-pirrol-2,4-ilo.

35 La invención se refiere preferentemente a los compuestos de fórmula (I) donde R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo morfolinilo, m y n representan el valor 1, R₅ y R₆ representan un átomo de hidrógeno y A representa un grupo 1*H*-pirrol-2,4-ilo.

El enlace doble exocíclico de los compuestos de fórmula (I) tiene configuración Z o E, preferiblemente configuración Z.

De forma especialmente preferente, la invención se refiere a los siguientes compuestos de fórmula (I):

40 • 3-[3-[(4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona,

- 3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilmetil]oxazolidin-2,4-diona,
- 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona,
- 5-(4-hidroxi-2-oxotiazolidin-3-ilmetil)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona,

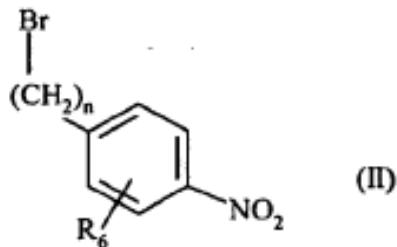
45 • (1*R*,5*S*)-3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilmetil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona,

- 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxotiazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona,
- 3-[3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-il)propiliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona,

50 • 3-[3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-il)etiliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona.

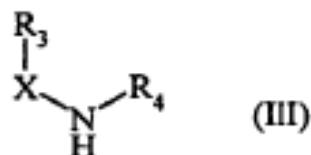
Los isómeros ópticos y geométricos, así como las sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables de los compuestos preferentes de la invención forman parte integrante de la misma.

5 La invención también incluye el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque como producto de partida se utiliza un compuesto de fórmula (II):



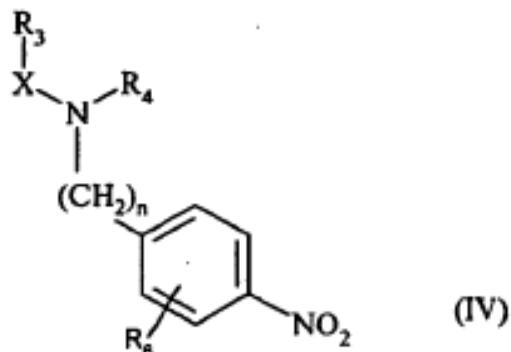
donde n y R₆ tienen los significados definidos en la fórmula (I),

el cual se condensa, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (III):



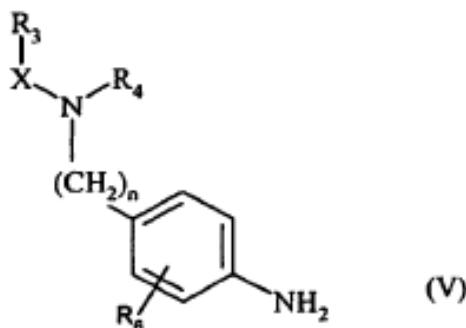
10 donde X, R₃ y R₄ tienen los significados definidos en la fórmula (I),

para obtener un compuesto de fórmula (IV):



donde n, X, R₃, R₄ y R₆ tienen los significados anteriormente definidos,

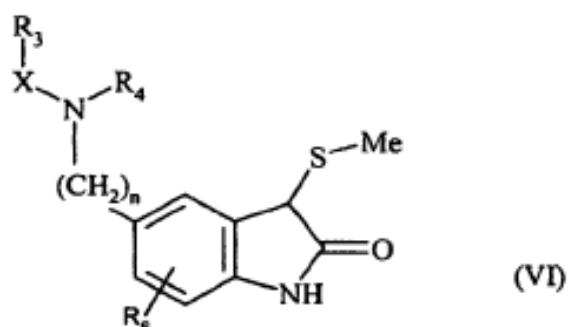
que se somete a hidrogenación química o catalítica para obtener un compuesto de fórmula (V):



15

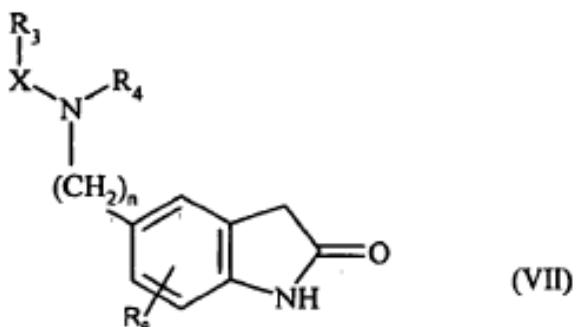
donde n, X, R₃, R₄ y R₆ tienen los significados anteriormente definidos,

el cual se somete a la acción de tBuOCl en presencia de (metilsulfanil)acetato de etilo, seguida de la acción sucesiva de trietilamina y ácido clorhídrico, para obtener un compuesto de fórmula (VI):



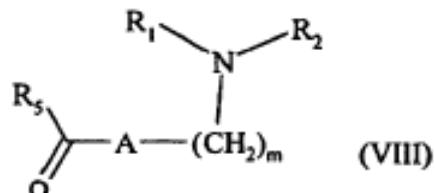
donde n, X, R₃, R₄ y R₆ tienen los significados anteriormente definidos,

que se somete a la reacción con zinc en polvo para obtener un compuesto de fórmula (VII):



5 donde n, X, R₃, R₄ y R₆ tienen los significados anteriormente definidos,

el cual se condensa, en presencia de piperidina, con un compuesto de fórmula (VIII):

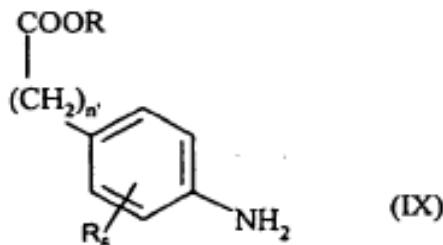


donde m, A, R₁, R₂ y R₅ tienen los significados definidos en la fórmula (I),

10 para obtener, después de tratamiento con ácido, un compuesto de fórmula (I), que se puede purificar de acuerdo con técnicas clásicas de separación, que si así se desea se transforma en sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables y que eventualmente se separa en los isómeros de acuerdo con técnicas clásicas de separación.

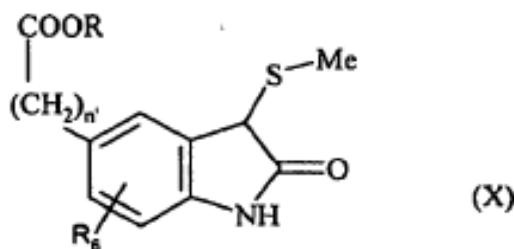
Los compuestos de fórmulas (II), (III) y (VIII) se pueden adquirir comercialmente o bien son accesibles para los especialistas mediante reacciones químicas clásicas y descritas en la literatura.

15 Una variante ventajosa se refiere al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque como producto de partida se utiliza un compuesto de fórmula (IX):

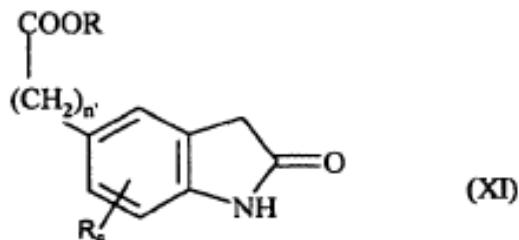


donde n' representa 0 o 1, R representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado y R₆ tiene el significado definido en la fórmula (I),

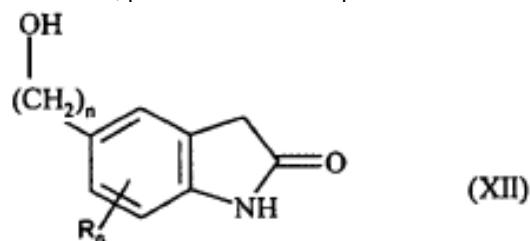
20 que se somete a la acción de tBuOCl en presencia de (metilsulfanil)acetato de etilo, seguida de la acción sucesiva de trietilamina y ácido clorhídrico, para obtener un compuesto de fórmula (X):



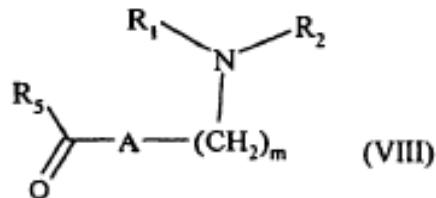
donde n' , R y R_6 tienen los significados anteriormente definidos,
el cual se somete a reacción con zinc en polvo para obtener un compuesto de fórmula (XI):



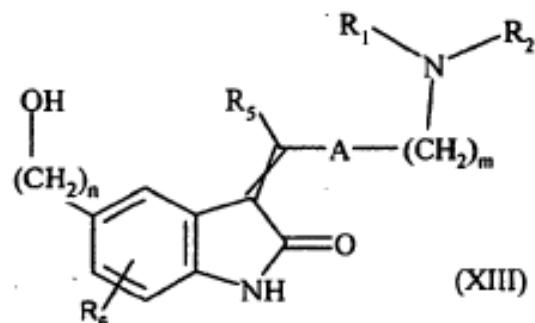
5 donde n' , R y R_6 tienen los significados anteriormente definidos,
el cual se dispone en un medio reductor, para obtener el compuesto de fórmula (XII):



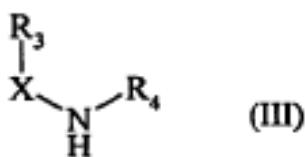
donde n y R_6 tienen los significados anteriormente definidos,
que se condensa, en presencia de piperidina, con el compuesto de fórmula (VIII):



10 donde m, A, R_1 , R_2 y R_5 tienen los significados definidos en la fórmula (I),
para obtener, después de tratamiento con ácido, un compuesto de fórmula (XIII):



donde m, n, A, R_1 , R_2 , R_5 y R_6 tienen los significados anteriormente definidos,
el cual se condensa directamente, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de etilo, por ejemplo con un compuesto de fórmula (III):



donde X, R₃ y R₄ tienen los significados definidos en la fórmula (I),

para obtener un compuesto de fórmula (I), que se puede purificar de acuerdo con técnicas clásicas de separación, que si así se desea se transforma en sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables y que eventualmente se separa en sus isómeros de acuerdo con técnicas clásicas de separación.

Los compuestos de fórmulas (III), (VIII) y (IX) se pueden adquirir comercialmente o bien son accesibles para los especialistas mediante reacciones químicas clásicas y descritas en la literatura.

El estudio farmacológico de los derivados de la invención ha demostrado que éstos tienen la capacidad de inhibir la migración de las células cancerosas. Por tanto, esta propiedad resulta particularmente interesante desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento del cáncer, en particular de cánceres metastásicos.

Entre los tratamientos del cáncer considerados se pueden mencionar, de forma no limitativa, el cáncer de colon, mama, hígado, riñón, cerebro y esófago, melanomas, mielomas, cáncer de ovario, de pulmón de células no pequeñas, de pulmón de células pequeñas, de próstata y páncreas, sarcomas.

La presente invención también tiene por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) solo o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden citar más en particular aquellas que son adecuadas para la administración vía oral, parenteral, nasal, percutánea o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, en especial los comprimidos simples o grageas, comprimidos sublinguales, sobres,

paquetes, cápsulas duras, comprimidos bucales, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, ampollas bebibles o inyectables.

La posología varía en función del sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica o los tratamientos eventualmente asociados, y oscila entre 0,01 mg y 1 g cada 24 horas, en una o varias tomas.

Además, la presente invención también se refiere a la asociación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso seleccionado de entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores de proteasoma o inhibidores de quinasa, y también a la utilización de este tipo de asociación para la producción de medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la invención también pueden ser utilizados en asociación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran la invención y no la limitan en modo alguno. Los puntos de fusión se miden en un aparato capilar.

Preparación 1: 4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído

A una solución de morfolina (0,38 mol) en ácido acético (120 ml) a 0°C se añade una solución de 1*H*-pirrol-2-carbaldehído (0,32 mol) en ácido acético (100 ml). Después se añade formaldehído (37% ac., 26 ml) gota a gota. La reacción se agita durante 65 horas a temperatura ambiente. El medio se concentra (aproximadamente 50 ml) y se enfriá en baño de agua helada. El pH de la solución se alcaliniza (pH = 12) con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 20%. El producto se extrae con diclorometano (DCM) (3 x 250 ml). Las fases orgánicas se combinan. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El residuo obtenido (aceite) se purifica con gel de sílice (SiO₂, gradiente DCM/MeOH) para obtener el producto indicado en el título.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 195,1124 (M+H)⁺

Preparación 2: 1-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-il)etanona

A una solución de morfolina (22 mmol) en ácido acético (60 ml) a 0°C se añade 1-(1*H*-pirrol-2-il)etanona (20 mmol) y formaldehído (20 mmol) al 37% en agua. El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después, a una temperatura de 0°C, la solución se ajusta a pH alcalino (10-12) con

una disolución acuosa de NaOH al 20% y después se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua, con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (SiO₂; gradiente DCM/MeOH) para obtener el producto indicado en el título.

5 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 209,1289 (M+H)⁺*

Preparación 3: **4-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbaldehído**

A una solución de (1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (10 mmol) en ácido acético (10 ml) se añaden 10 mmol de 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbaldehído y formaldehído (11 mmol) al 37% en agua. El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente y después se evapora en seco. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (SiO₂; heptano/AcOEt) y después se titula en heptano para obtener el producto indicado en el título.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 219,1503 (M+H)⁺

Preparación 4: **4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-carbaldehído**

Se procede como en la Preparación 1, sustituyendo la morfolina por (1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

15 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 191,1179 (M+H)⁺*

Preparación 5: **1-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-il)propan-1-ona**

A una solución de morfolina (89,3 mmol) en ácido acético (50 ml) a 0°C se añade 1-(1H-pirrol-2-il)propan-1-ona (81,2 mmol) y formaldehído (89,3 mmol) al 37% en agua. El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después de concentrar el medio, la solución se ajusta a pH alcalino (10-12) con una disolución acuosa de NaOH al 20% a 0°C y después se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua, con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con sulfato de sodio, se filtra, se evapora en seco y se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt 100% a AcOEt/MeOH 9/1) para obtener el producto indicado en el título.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 223,1444 (M+H)⁺

25 **Preparación 6:** **1-metil-4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-carbaldehído y
1-metil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-carbaldehído**

A una solución de morfolina (130 mmol) en ácido acético (60 ml) a 0°C se añade 1-metil-1H-pirrol-2-carbaldehído (110 mmol) y formaldehído (110 mmol) al 37% en agua. El medio de reacción se agita durante 16 horas a 50°C. Después de evaporar en seco el medio de reacción, se añaden aproximadamente 100 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 25%. Después de extracción con DCM, la fase orgánica se lava con agua, con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt/MeOH) para obtener los productos indicados en el título, 1-metil-4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-carbaldehído y 1-metil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-carbaldehído, en una relación 1/5.

35 **1-metil-4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-carbaldehído**

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 209,2182 (M+H)⁺

1-metil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-carbaldehído

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 209,1286 (M+H)⁺

Preparación 7: **5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-carbaldehído**

40 **Fase A:** **4-(1H-pirrol-2-ilmetil)morfolina**

A una solución de morfolina (22 mmol) en ácido acético (10 ml) se añade pirrol (20 mmol) gota a gota a 0°C. Después se añade formaldehído (37% ac., 20 mmol) gota a gota. La reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se enfriá a 0°C y se ajusta a pH alcalino (10-11) con una disolución acuosa de NaOH al 20%. Después de extracción con DCM, las fases orgánicas se lavan con agua, con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con sulfato de sodio, se filtran y se evapora en seco, para obtener el producto indicado en el título en forma de un sólido blanco, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase B: 5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-carbaldehido

5 A una solución de DMF (18,04 mmol) en DCM (10 ml) se añade POCl_3 gota a gota a 0°C. Despues de 5 minutos de agitación, se añade gota a gota una solución del compuesto obtenido en la Fase A (9,02 mmol). Despues de 3 horas de agitación a 0°C, el medio de reacción se calienta a 40°C durante 30 minutos. A temperatura ambiente se añade una disolución acuosa de acetato de potasio (32 mmol) y el medio de reacción se agita despues a 40°C durante 30 minutos. La solución se ajusta a pH alcalino a temperatura ambiente con una disolución de NaOH 2M y despues se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua, con una disolución saturada de NaCl, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El residuo obtenido se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente DCM/AcOEt) para obtener el producto indicado en el título.

10

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 195,1150 (M+H)⁺

Preparación 8: 3-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-carbaldehido**Fase A: 4-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrol-3-ilmetil)morfolina**

15 A una solución de morfolina (98,5 mmol) en ácido acético (100 ml) a 0°C se añade 1-triisopropilsilanil-1H-pirrol (89,5 mmol) y formaldehido (89,5 mmol) al 37% en agua. El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. La solución se ajusta a pH alcalino (10-12) con una disolución acuosa de NaOH al 20% y despues se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua, con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (SiO_2 ; gradiente DCM/AcOEt) para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

20

Fase B: 4-(1H-pirrol-3-ilmetil)morfolina

25 A una solución del compuesto obtenido en la Fase A (75 mmol) en THF (100 ml) se añade gota a gota a 0°C Bu_4NF 1,0M en THF (75,0 mmol). Despues de agitar la solución a 0°C durante una hora, se vierte sobre hielo y despues se extrae con DCM. Las fases orgánicas se combinan y despues se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con sulfato de sodio, se filtran y se evaporan en seco para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase C: 3-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-carbaldehido

30 A una solución de DMF (66 mmol) en DCM se añade gota a gota POCl_3 a 0°C. Despues de 5 minutos de agitación, se añade gota a gota una solución del compuesto obtenido en la Fase B (33 mmol) en DCM (60 ml). Despues de 4 horas de agitación a 0°C y 30 minutos bajo reflujo, se añade una disolución acuosa de acetato de sodio (110 mmol). Despues de otros 30 minutos bajo reflujo, se añade una disolución acuosa de hidróxido sódico 2M a temperatura ambiente hasta pH alcalino (9-10). La solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y despues se añaden 300 ml de DCM. Despues de extracción con DCM, la fase orgánica se lava con agua, con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (SiO_2 ; gradiente DCM/AcOEt) para obtener el producto indicado en el título.

35

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 195,1134 (M+H)⁺

Preparación 9: 5-dietilaminometil-1H-pirrol-2-carbaldehido

Se procede como en la Preparación 7, sustituyendo la morfolina por dietilamina.

40 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 181,1340 (M+H)⁺*

Preparación 10: 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-pirrol-2-carbaldehido

Se procede como en la Preparación 1, sustituyendo la morfolina por 1-metilpiperazina.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 208,1436 (M+H)⁺

Preparación 11: 4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-pirrol-2-carbaldehido

45 Se procede como en la Preparación 1, sustituyendo la morfolina por pirrolidina.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 179,1183 (M+H)⁺

Preparación 12: 4-((3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-(1H)-ilmetil)-1H-pirrol-2-carbaldehído

Se procede como en la Preparación 1, sustituyendo la morfolina por (3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 219,1481 (M+H)⁺

5 **Preparación 13: 4-piperidin-1-ilmetil-1H-pirrol-2-carbaldehído**

Se procede como en la Preparación 1, sustituyendo la morfolina por (3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 193,1349 (M+H)⁺

Preparación 14: 4-dietilaminometil-1H-pirrol-2-carbaldehído

Se procede como en la Preparación 1, sustituyendo la morfolina por dietilamina.

10 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 181,1342 (M+H)⁺*

Preparación 15: 4-((3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbaldehído

Se procede como en la Preparación 3, sustituyendo (1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano por (3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol.

15 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 247,1785 (M+H)⁺*

Preparación 16: 5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Se procede como en la Preparación 1, sustituyendo 1H-pirrol-2-carbaldehído por 1H-pirrol-3-carbaldehído.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 195,1133 (M+H)⁺

Preparación 17: 5-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

20 Se procede como en la Preparación 1, sustituyendo 1H-pirrol-2-carbaldehído por 1H-pirrol-3-carbaldehído y morfolina por (1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 191,1175 (M+H)⁺

Preparación 18: 4-[2-(pirolidin-1-il)etil]-1H-pirrol-2-carbaldehído

Fase A: 2,2,2-tricloro-1-(1H-pirrol-2-il)etanona

25 A una solución de cloruro de tricloroacetilo (160,7 mmol) en éter etílico (26 ml) se añade gota a gota una solución de pirrol (149 mmol) en éter etílico (83 ml) durante un período de 3 horas. Después de otra hora de agitación, se añade una disolución de carbonato de potasio (94 mmol) en agua (39 ml) gota a gota. Las fases se separan y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se filtra. A esta fase orgánica se añade carbón activado. Después de 5 minutos de agitación, la fase orgánica se filtra y se evapora en seco para obtener el producto indicado en el título.

Fase B: 5-(tricloroacetyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído

30 A una solución del compuesto obtenido en la Fase A (87 mmol) y AlCl₃ en una mezcla DCM/nitrometano (80 ml/80 ml) se añade gota a gota diclorometoximetano (130,5 mmol) a -30°C. Después de dos horas de agitación, el medio de reacción se vierte en 800 ml de agua helada. La fase acuosa se extrae con AcOEt y después se combinan las fases orgánicas. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco para obtener el producto indicado en el título (cristales pardos), que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase C: 4-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

40 A una solución del compuesto obtenido en la Fase B (83,7 mmol) en etanol (200 ml) se añade gota a gota, a lo largo de 20 minutos, una solución de etilato de sodio (13,4 mmol) en etanol (45 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 horas de agitación, el medio se evapora en seco y después se recoge en éter etílico (200 ml). A esta fase orgánica se añade una disolución acuosa de HCl 2N (150 ml) y se agita la mezcla. Después se separan las fases y la fase acuosa se extrae con éter etílico. La fase orgánica se lava con una

disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , con una disolución acuosa saturada de NaCl , se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco para obtener el producto indicado en el título (cristales pardos), que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase D: 4-[(dimetilamino)metil]-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

5 A una solución del compuesto obtenido en la Fase C y dimetilamina (1,1 eq.) se añade $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (952 mg) en porciones. El medio se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar en seco el medio de reacción, el residuo se recoge en CH_2Cl_2 y agua. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se reúnen y después se extraen con una disolución acuosa de HCl 1N. La fase acuosa se alcaliniza y después se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

10

Fase E: Yoduro de [5-(etoxicarbonil)-1*H*-pirrol-3-il]-*N,N,N*-trimetilmetanoamina

15 A una solución del producto obtenido en la fase D (0,3 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (2,2 ml) y CH_2Cl_2 (2,2 ml) se añade yoduro de metilo (0,350 ml). Aparece un precipitado. El medio de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente y después se deja a 4°C durante una noche. El medio de reacción se evapora en seco y el residuo obtenido se utiliza directamente en la siguiente fase.

Fase F: 4-(cianometil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

20 Una solución del producto obtenido en la Fase E y cianuro de sodio (0,225 g) en etanol se lleva a refluo durante 72 horas. Después de evaporar en seco el medio de reacción, el residuo se recoge en una mezcla CH_2Cl_2 /agua. La fase acuosa se extrae tres veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se reúnen. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase G: 4-(2-aminoetil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

25 A una solución del producto obtenido en la Fase F (7,45 g) en MeOH (1,5 l) se añaden 223 ml de una solución de NH_3 1,4N en MeOH y PtO_2 (5,2 g). El medio de reacción se coloca bajo atmósfera de hidrógeno y después se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de filtración y evaporación en seco, el residuo obtenido se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, adyuvante NH_3 1,4N en MeOH) para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente fase.

Fase H: 4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

30 A una solución del producto obtenido en la Fase G (1,3 g) en DMF (134 ml) se añade 2,6-lutidina (4,15 ml) y 1,4-dibromobutano (4,68 ml). El medio de reacción se agita a 80°C durante 12 horas y a temperatura ambiente durante una noche. El medio de reacción se diluye en 600 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl , se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco. El residuo obtenido se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, adyuvante NH_3 1,4N en MeOH) para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente fase.

35

Fase I: {4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1*H*-pirrol-2-il}metanol

40 A una solución del producto obtenido en la Fase H (0,2 g) en THF (10 ml) a 0°C se añade en porciones hidruro de litio-aluminio. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza a 0°C con una disolución de NaOH ac. y agua. Después de filtrar el medio de reacción, el filtrado se evapora en seco y el residuo obtenido se purifica en gel de sílice (SiO_2 ; gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, adyuvante NH_3 1,4N en MeOH) para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente fase.

Fase J: 4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1*H*-pirrol-2-carbaldehído

45 A una solución del producto obtenido en la Fase I (0,09 g) en THF (3,8 ml) se añade MnO_2 activado (0,315 g). Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio se filtra y el filtrado se evapora en seco para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Preparación 19: 4-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-2-carbaldehído

50 El producto indicado en el título se obtiene tal como se describe en la Preparación 18, pero sustituyendo en la Fase H el 1,4-dibromobutano por 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano.

Preparación 20: 5-[(3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilmetil]-1H-pirrol-2-carbaldehído

Se procede como en la Preparación 1, pero sustituyendo la morfolina por (3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol.

5 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 219,1494 (M+H)*

Preparación 21: 4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]-1H-pirrol-2-carbaldehído

Se procede como en la Preparación 1, pero sustituyendo la morfolina por 4-metoxipiperidina.

Preparación 22: 4-(morpholin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carbaldehído*Fase A: 4-(morpholin-4-ilcarbonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

10 A una solución de ácido 4-(metoxicarbonil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2,35 g) en DMF (49 ml) se añade diisopropiletilamina (2,11 ml) y HATU (4,9 ml). Despues de 15 minutos de agitación a 40°C, se añade morfolina (1,35 ml). Despues de 9 horas de agitación a 60°C y un fin de semana de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con CH₂Cl₂ y una disolución de sosa 1N. La fase acuosa se extrae 3 veces con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas se reúnen. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

15

Fase B: [4-(morpholin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]metanol

El producto indicado en el título se obtiene aplicando el protocolo descrito en la Fase I de la preparación 18 y partiendo del producto obtenido en la Fase A.

20 *Fase C: 4-morpholin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carbaldehído*

El producto indicado en el título se obtiene aplicando el protocolo descrito en la Fase J de la preparación 18 y partiendo del producto obtenido en la Fase B.

Procediendo como en la Preparación 1 y partiendo de los reactivos apropiados se obtiene la siguiente preparación:

25 **Preparación 23: 4-[(2-metil-4-morpholin)metil]-1H-pirrol-2-carbaldehído**

Ejemplo 1: 3-[(3-[(4-(4-morpholinmetil)-1H-pirrol-2-il)metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato*Fase A: 3-metilsulfanil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxilato de etilo*

30 A una solución de 4-aminobenzoato de etilo (40,0 g) en DCM (900 ml) a -60°C se añade gota a gota (metilsulfanil)acetato de etilo (34,5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Despues se añaden gota a gota 29,0 g de tBuOCl al medio de reacción durante 25 minutos, manteniendo la temperatura entre -60°C y -55°C. Despues de una hora de agitación a -50°C, se añade gota a gota trietilamina (15,4 ml). El medio de reacción se ajusta a 0°C despues y se añade gota a gota una disolución acuosa de HCl 3M (485 ml). Despues de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, las fases se separan y la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de HCl ac. 2M, agua y luego con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El residuo obtenido se recoge en éter. Los cristales obtenidos se filtran, se lavan con éter y se secan bajo vacío para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

35

40 *Fase B: 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxilato de etilo*

A una solución del compuesto obtenido en la Fase A (0,1448 mol) en ácido acético glacial (700 ml) se le añade zinc en polvo (0,8690 mol). La mezcla bifásica se agita a 40°C durante 8 horas. El medio de reacción se filtra y el filtrado se evapora despues en seco. El residuo se agita en agua durante una noche, se filtra y el precipitado obtenido se lava con agua. El producto se recoge en tolueno y despues se evapora en seco.

45 Luego se recoge en éter, se filtra y se lava con éter, despues se seca bajo vacío a 40°C bajo P₂O₅ para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase C: 5-hidroximetil-1,3-dihidroindol-2-ona

A una solución/suspensión del compuesto obtenido en la Fase B (66,8 mmol) en THF (850 ml) a -65°C se añade gota a gota una solución 1M de DIBAL-H (546 mmol) a lo largo de una hora y bajo atmósfera inerte. El medio de reacción se ajusta a -30°C en 1h30. Despues se añaden gota a gota 22 ml de agua, luego 22 ml de

5 una disolución acuosa de sosa al 15% a 0°C y a continuación 55 ml de agua. Se añade MgSO₄ (300 g) al medio de reacción y la agitación se mantiene durante 30 minutos. La suspensión se filtra mediante celite y se lava con THF. El filtrado se evapora en seco para obtener un sólido pastoso de color pardo. El residuo se tritura en metanol y el polvo obtenido se filtra y se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

10 Fase D: 5-hidroximetil-3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

Una solución del compuesto obtenido en la Fase C (18 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 1 (19 mmol) y piperidina (18 mmol) en etanol se lleva a refluo. Despues de 40 minutos, el medio de reacción se enfria en baño de agua helada. El precipitado formado se filtra y se lava con etanol frío. El producto obtenido se recoge en tolueno, se lleva a refluo durante 5 minutos y despues se evapora en seco y se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (98/2).

15 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 340,1657 (M+H)⁺ y 340,1668 (M+H)⁺*

Fase E: 3-[(3-[(4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

20 15,4 mmol de tiazolidin-2,4-diona y trifenilfosfina injertada en resina (3 mmol/g, 30,8 mmol) se agitan bajo atmósfera inerte durante 10 minutos a temperatura ambiente en THF anhídrico. El medio se enfria mediante baño de agua helada y se añade azodicarboxilato de terc-butilo (15,4 mmol). Despues de 10 minutos de agitación a 0°C, se añade el compuesto obtenido en la Fase D (10,2 mmol). Despues de 1h30 de agitación a 0°C, el medio se filtra y la resina se lava con THF. El filtrado se evapora en seco y despues se cromatografía sobre sílice. El producto obtenido se recoge en una mezcla DCM/metanol (4/1) (150 ml) y luego se añade una disolución de HCl 1,25M en etanol (10 ml). La solución se concentra a aproximadamente 15 ml y luego se enfria en un baño de agua helada. Los cristales formados se filtran bajo nitrógeno, se lavan con etanol frío y se secan bajo vacío a 40°C para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99/1).

25 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 439,1439 (M+H)⁺ y 439,1431 (M+H)⁺*

Punto de fusión: 211°C

30 Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl ⁻
% teórico	55,63	4,88	11,80	6,75	7,46
% experimental	55,36	4,73	11,78	6,72	7,84

Ejemplo 1a: 3-[(3-[(4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

35 El compuesto indicado en el título se obtiene mediante purificación en gel de sílice (SiO₂; gradiente CH₂Cl₂/MeOH) del compuesto obtenido en la Fase E del Ejemplo 1 antes de salificación, y despues se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (1,5/98,5).

40 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 439,1422 (M+H)⁺ y 439,1448 (M+H)⁺*

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl ⁻
% teórico	55,63	4,88	11,80	6,75	7,46
% experimental	55,06	4,81	11,84	6,99	7,48

Ejemplo 1b: 3-[(3-[(4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona

45 15,4 mmol de tiazolidin-2,4-diona y trifenilfosfina injertada en resina (3 mmol/g, 30,8 mmol) se agitan bajo atmósfera inerte durante 10 minutos a temperatura ambiente en THF anhídrico. El medio se enfria en baño de agua helada y se añade azodicarboxilato de terc-butilo (15,4 mmol). Despues de 10 minutos de agitación a 0°C se añade el compuesto obtenido en la Fase D del Ejemplo 1 (10,2 mmol). Despues de 1h30 de agitación a 0°C, el medio se filtra y la resina se lava con THF. El filtrado se evapora en seco y despues se cromatografía sobre sílice.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 439,1435 (M+H)⁺

Ejemplo 2: 3-{3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-il)etiliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil}tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

Fase A: 5-hidroximetil-3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-il)etilidene]-1,3-dihidroindol-2-ona

5 Una solución del compuesto obtenido en la Fase C del Ejemplo 1 (2,5 mmol), el compuesto obtenido en la Preparación 2 (2,9 mmol) y acetato de amonio (5,2 mmol) en etanol (4 ml) se calienta a 120°C bajo microondas durante 20 minutos. El precipitado obtenido se filtra, se lava con etanol y éter etílico y después se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99/1).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 354,1799 (M+H)⁺ y 354,1793 (M+H)⁺

10 Fase B: 3-{3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-il)etiliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil}tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase A (1,3 mmol) y tiazolidin-2,4-diona (1,7 mmol). El producto obtenido después del tratamiento se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99/1).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 453,1586 (M+H)⁺ y 453,1600 (M+H)⁺

Punto de fusión: 225°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl
% teórico	56,49	5,15	11,46	6,56	7,25
% experimental	55,90	5,00	11,06	6,25	8,29

20

Ejemplo 3: 3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]oxazolidin-2,4-diona, clorhidrato

Fase A: Oxazolidina-2,4-diona

25 A una solución de NaOMe (1,05 mmol) en MeOH (21 ml) se añade 2-hidroxi-acetamida (1 mmol) y carbonato de dietilo (1,15 mmol) y después el medio de reacción se lleva a reflugio durante 1,5 horas. El medio de reacción se evapora en seco y después se recoge en agua. La fase acuosa se extrae con dietil éter. La fase acuosa se acidifica (pH 2) y después se evapora en seco. El residuo se tritura en AcOEt y se filtra. El producto obtenido se purifica mediante gel de sílice (c-hexano/AcOEt; 1/1) para obtener el producto indicado en el título en forma de un polvo blanco.

30 Fase B: 3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]oxazolidin-2,4-diona, clorhidrato

El producto del título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1 por condensación del compuesto obtenido en la Fase D del Ejemplo 1 (4,8 mmol) y el compuesto obtenido en la Fase A (7,31 mmol). El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (97/3).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 423,1670 (M+H)⁺ y 423,1697 (M+H)⁺

Punto de fusión: 216°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	57,58	5,05	12,21	7,73
% experimental	57,55	4,80	12,21	7,96

40

Ejemplo 4: 3-{3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-il)etiliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil}oxazolidin-2,4-diona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 2 (1,54 mmol) y el compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 3 (2,31 mmol). El producto obtenido después de tratar el medio de

reacción se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente AcOEt a AcOEt/MeOH , 9/1) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99/1).

5 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 437,1816 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 437,1837 ($\text{M}+\text{H}$)⁺*

Punto de fusión: 220°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	58,41	5,33	11,85	7,50
% experimental	57,51	4,84	12,07	8,51

10 **Ejemplo 5: 3-[3-[4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]oxazolidin-2,4-diona, clorhidrato**

15 **Fase A: 3-[4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-5-hidroximetil-1,3-dihidroindol-2-ona**

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase D del Ejemplo 1 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase C del Ejemplo 1 (0,92 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 3 (1 mmol) en presencia de piperidina en etanol a 105°C bajo activación con

15 microondas. Después de filtrar el medio de reacción, el sólido obtenido se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente AcOEt/MeOH) para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (98/2).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 362,1875 ($\text{M}-\text{H}$)⁺ y 362,1883 ($\text{M}-\text{H}$)⁺

Fase B: 3-[3-[4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]oxazolidin-2,4-diona, clorhidrato

20 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase A (0,63 mmol) y oxazolidin-2,4-diona (0,95 mmol). El producto obtenido después de tratar el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en elclorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99/1).

25 **Espectrometría de masas (ES +, m/z): 445,1865 ($\text{M}-\text{H}$)⁺ y 445,1846 ($\text{M}-\text{H}$)⁺**

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	62,17	5,63	11,60	7,34
% experimental	61,98	6,28	11,55	7,44

30 **Ejemplo 6: 1-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]pirrolidin-2,5-diona, clorhidrato**

35 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1, pero sustituyendo la tiazolidin-2,4-diona por pirrolidin-2,5-diona. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (97/3).

35 **Espectrometría de masas (ES +, m/z): 421,1863 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 421,1881 ($\text{M}+\text{H}$)⁺**

Punto de fusión: 212°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	60,46	5,51	12,26	7,76
% experimental	60,75	5,37	12,67	8,20

40 **Ejemplo 7: 5,5-dimetil-3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]oxazolidin-2,4-diona, clorhidrato**

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1, pero sustituyendo la tiazolidin-2,4-diona por 5,5-dimetiloxazolidin-2,4-diona. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en

el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (96/4).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 451,1981 (M+H)⁺ y 451,1981 (M+H)⁺

Punto de fusión: 191°C

5 *Microanálisis elemental:*

	C	H	N	Cl
% teórico	59,20	5,59	11,51	7,28
% experimental	59,37	5,41	11,42	7,44

Ejemplo 8: **1-metil-3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]imidazolidin-2,4-diona, clorhidrato**

10 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1, pero sustituyendo la tiazolidin-2,4-diona por 1-metilimidazolidin-2,4-diona. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (97,5/2,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 436,1981 (M+H)⁺ y 436,2001 (M+H)⁺

15 *Microanálisis elemental:*

	C	H	N	Cl
% teórico	58,54	5,55	14,84	7,51
% experimental	57,74	5,28	14,60	7,24

Ejemplo 9: **5-(4-clorobenciliden)-3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato**

Fase A: **5-(4-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona**

20 Una solución de 4-clorobenzaldehído (3 mmol), tiazolidin-2,4-diona (3 mmol) y piperidina (3 mmol) en etanol se lleva a reflujo durante una noche. El medio de reacción se enfriá en baño de agua helada. Los cristales formados se filtran, se lavan con etanol frío y se secan bajo vacío (40°C) para obtener el producto indicado en el título.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 237,9732 (M-H)⁺

25 Fase B: **5-(4-clorobenciliden)-3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato**

30 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1, pero sustituyendo la tiazolidin-2,4-diona por el compuesto obtenido en la Fase A. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (98,5/1,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 561,1377 (M+H)⁺ y 561,1383 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl
% teórico	58,29	4,39	9,38	5,37	7,51
% experimental	57,79	4,30	9,25	5,19	7,24

35 **Ejemplo 10:** **3-{3-[4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil}tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato**

Fase A: **3-[4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-5-hidroximetil-1,3-dihidroindol-2-ona**

40 Una solución de 5-hidroximetil-1,3-dihidroindol-2-ona (2,75 mmol), el compuesto obtenido en la Preparación 4 (3,30 mmol) y piperidina (2,75 mmol) en etanol se lleva a reflujo. Dos horas después, el medio de reacción se evapora y el residuo se tritura en AcOEt. El precipitado formado se filtra para obtener el producto indicado en el título en forma de una mezcla de isómeros Z/E (96/4).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 336,1706 (M+H)⁺ y 336,1733 (M+H)⁺

Fase B: 3-[3-[4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

5 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1 por condensación del compuesto obtenido en la Fase B (2,02 mmol) y 5-(4-clorobenciliden)tiazolidin-2,4-diona (3,04 mmol). El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica mediante gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (97/3).

10 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 435,1486 (M+H)⁺ y 435,1493 (M+H)⁺*

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl
% teórico	58,66	4,92	11,90	6,81	7,53
% experimental	57,82	4,84	11,58	6,60	7,59

Ejemplo 11: 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-[1,3,4]tiadiazol-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

15 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1, pero sustituyendo la tiazolidin-2,4-diona por 3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ona. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica mediante gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (97/3).

20 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 424,1437 (M+H)⁺ y 424,1459 (M+H)⁺*

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl
% teórico	54,84	4,82	15,23	6,97	7,71
% experimental	54,60	4,65	15,07	6,89	7,72

Ejemplo 12: 5,5-dimetil-3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

Fase A: 5,5-dimethyltiazolidin-2,4-diona

25 41,4 mmol de 2-bromo-2-metilpropionato de metilo y 4,56 mmol de tiourea se disuelven en n-butanol (90 ml) y la solución se agita a 110°C durante 5 horas. El disolvente se evapora en seco y el residuo se recoge en etanol (120 ml) y HCl (2N, 120 ml) y se calienta a reflujo durante 16 horas. El etanol se evapora y el medio se diluye con agua (120 ml) y después se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco. Los cristales obtenidos se lavan con pentano, se filtran y se secan bajo vacío para obtener el producto indicado en el título. *Punto de fusión: 76,6°C*

Fase B: 5,5-dimethyl-3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

35 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1, pero sustituyendo la tiazolidin-2,4-diona por el compuesto obtenido en la Fase A. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (95/5).

40 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 467,1754 (M+H)⁺ y 467,1750 (M+H)⁺*

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl
% teórico	57,31	5,41	11,14	6,37	7,05
% experimental	56,99	5,27	11,58	6,30	7,48

Ejemplo 13: 5-isopropiliden-3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

5 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1, pero sustituyendo la tiazolidin-2,4-diona por 5-isopropiliden-tiazolidin-2,4-diona. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica mediante gel de sílice (SiO_2 ; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99/1).

10 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 479,1739 ($\text{M}+\text{H})^+$ y 479,1744 ($\text{M}+\text{H})^+$*
Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl
% teórico	58,30	5,28	10,88	6,23	6,88
% experimental	58,09	5,19	10,81	6,35	6,58

Ejemplo 14: 3-[3-(1-metil-4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidratoFase A: 5-hidroximetil-3-(1-metil-4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

15 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase D del Ejemplo 1 mediante condensación de 5-hidroximetil-1,3-dihidroindol-2-ona (1,31 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 6 (1,44 mmol) en presencia de piperidina en etanol a 105°C bajo activación con microondas. Después de evaporar en seco el medio de reacción, el residuo se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente AcOEt/MeOH) para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (65/35).

20 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 354,1791 ($\text{M}+\text{H})^+$ y 354,1802 ($\text{M}+\text{H})^+$*

Fase B: 3-[3-(1-metil-4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase A (0,88 mmol) y tiazolidin-2,4-diona (1,32 mmol).

25 El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (30/70).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 453,1607 ($\text{M}+\text{H})^+$ y 453,1585 ($\text{M}+\text{H})^+$

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl
% teórico	56,49	5,15	11,46	6,56	7,25
% experimental	56,29	4,96	11,01	6,68	7,23

30

Ejemplo 15: 3-[3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-il)propiliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidratoFase A: 5-hidroximetil-3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-il)propiliden]-1,3-dihidroindol-2-ona

35 Una solución de 5-hidroximetil-1,3-dihidroindol-2-ona (0,22 mmol), el compuesto obtenido en la Preparación 5 (0,44 mmol) y acetato de amonio (0,44 mmol) en n-butanol (4 ml) se calienta a 150°C bajo activación con microondas durante 1 hora. El producto obtenido después de evaporar en seco el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente AcOEt/MeOH) para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (92/8).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 368,1941 ($\text{M}+\text{H})^+$ y 368,1970 ($\text{M}+\text{H})^+$

40 *Fase B: 3-[3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-il)propiliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato*

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase A (0,96 mmol) y tiazolidin-2,4-diona (1,44 mmol).

El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente AcOEt/ MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (98,5/1,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 467,1762 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 467,1782 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5 **Ejemplo 16: 5-(4-hidroxi-2-oxotiazolidin-3-ilmetil)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona**

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (1,37 mmol) en una mezcla MeOH/dioxano (42 ml/55 ml) se añade NaBH_4 (2,75 mmol) a 0°C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El medio de reacción se evapora en seco, se recoge en agua (20 ml) y después se extrae con AcOEt (4 x 40 ml). Las fases orgánicas se combinan. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El residuo se purifica mediante gel de sílice (SiO_2 ; gradiente DCM/MeOH) para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (94,5/5,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 441,1608 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 441,1621 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	59,98	5,49	12,72	7,28
% experimental	59,86	5,58	12,56	6,93

15

Ejemplo 17: 3-[3-(1-metil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

Fase A: 5-hidroximetil-3-(1-metil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

20 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase D del Ejemplo 1 mediante condensación de 5-hidroximetil-1,3-dihidroindol-2-ona (1,84 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 6 (2,02 mmol) en presencia de piperidina en etanol a reflujo durante 4 horas. El producto obtenido después de evaporar en seco el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente AcOEt/MeOH) para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (22/78).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 354,1860 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 376,1577 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

25 **Fase B: 3-[3-(1-metil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato**

30 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase A (1,63 mmol) y tiazolidin-2,4-diona (2,69 mmol). El producto obtenido después del tratamiento se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente DCM/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (30/70).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 453,1600 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 453,1559 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 18: 3-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

35 **Fase A: 5-hidroximetil-3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona**

40 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase D del Ejemplo 1 mediante condensación de 5-hidroximetil-1,3-dihidroindol-2-ona (1,53 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 7 (1,53 mmol) en presencia de piperidina en etanol a reflujo durante 3 horas. El precipitado formado se filtra y se lava con etanol. El producto obtenido se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99,8/0,2).

Fase B: 3-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

45 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 1 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase A (1,21 mmol) y tiazolidin-2,4-diona (1,82 mmol).

El producto obtenido después del tratamiento se purifica con gel de sílice (SiO_2 ; gradiente DCM/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99,5/0,5).

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl
% teórico	55,63	4,88	11,80	6,75	7,46
% experimental	55,05	4,81	11,93	6,65	7,65

Ejemplo 19: 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato5 Fase A: 3-(4-nitrobencil)oxazolidin-2-ona

A una suspensión de NaOH (60% en dispersión en aceite, 0,34 mol) en THF anhídrico (60 ml) a 0°C se añade gota a gota una solución de oxazolidin-2-ona (0,31 mol) bajo atmósfera inerte. El medio de reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita durante una hora. Despues se añade gota a gota a 0°C una solución de 1-bromometil-4-nitrobenceno (0,35 mol) en una mezcla de THF/DMF (10/1) (250 ml). La reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Despues, la solución se enfria a 0°C. Se añaden sucesivamente 20 ml de MeOH y 20 ml de agua. La suspensión obtenida se concentra y despues se vierte en 500 ml de agua. La solución se extrae con DCM y las fases orgánicas se reúnen. La fase orgánica obtenida se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado obtenido se concentra y el sólido formado se filtra, se lava con éter etílico y se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase B: 3-(4-aminobencil)oxazolidin-2-ona

Una solución del compuesto obtenido en la Fase A (0,244 mol) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,0 mol) en etanol (300 ml) se agita durante 20 minutos bajo reflujo. La solución se lleva a 0°C y se alcaliniza a pH = 10-12 con una disolución acuosa de sosa y luego se añaden 500 ml de DCM. La emulsión obtenida se filtra con Celite. El filtrado se extrae con DCM (2 x 300 ml) y las fases orgánicas se reúnen. La fase orgánica obtenida se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado obtenido se evapora en seco para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase C: 3-metilsulfanil-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona

25 A una solución del compuesto obtenido en la Fase B (0,113 mol) en una mezcla de CH_3CN (200 ml) y THF (200 ml) a -60°C se añade gota a gota (metilsulfanil)acetato de etilo (0,136 mol) bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se añade tBuOCl (0,136 mol) gota a gota al medio de reacción durante 20 minutos manteniendo la temperatura entre -60°C y -55°C. Despues de una hora de agitación a -50°C se añade trietilamina (0,152 mol) gota a gota. El medio de reacción se lleva a 0°C y luego se añade gota a gota una disolución acuosa de HCl 3M (580 ml). Despues de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, las fases orgánicas se evaporan bajo vacío, luego se extrae la fase acuosa con DCM y se reúnen las fases orgánicas. La fase orgánica obtenida se lava con agua y despues con una disolución acuosa de NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El producto obtenido se recristaliza en una mezcla de éter etílico/etanol. Los cristales obtenidos se filtran, se lavan con éter y se secan bajo vacío a 40°C, para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase D: 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona

40 A una solución del compuesto obtenido en la Fase C en ácido acético glacial (320 ml) se añade Zn en polvo (1 mol). El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente y despues se filtra. El filtrado se concentra y despues se añaden 100 ml de agua. El sólido formado se filtra y despues se recristaliza en etanol para obtener el producto indicado en el título.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 233,0905 (M+H)⁺

Fase E: 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

45 Una solución del compuesto obtenido en la Fase D (18,8 mmol), el compuesto obtenido en la Preparación 1 (20,7 mmol) y piperidina (13,2 mmol) en EtOH (100 ml) se agita a reflujo durante 3 horas y despues a temperatura ambiente durante doce horas. El sólido amarillo formado se filtra con agua y etanol. El producto obtenido se disuelve en caliente en 300 ml de una mezcla DCM/MeOH (1/1). La solución se lleva a temperatura ambiente y se añaden 40 ml de una disolución de HCl (1,25 M) en etanol. El sólido amarillo formado se filtra bajo nitrógeno, se lava con éter etílico y se seca a 40°C bajo vacío durante doce horas para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99/1).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 409,1863 (M+H)⁺ y 409,1886 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	59,39	5,66	12,59	7,97
% experimental	60,02	5,56	12,79	8,10

Ejemplo 20: 3-(5-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (1,5 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 7 (1,65 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. Despues de evaporar en seco el medio de reacción, el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (SiO₂; gradiente c-hexano/AcOEt). El producto obtenido se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (98,3/1,7). Espectrometría de masas (ES +, m/z): 409,1881 (M+H)⁺ y 409,1892 (M+H)⁺. Punto de fusión: 195°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	59,39	5,66	12,59	7,97
% experimental	60,03	5,39	12,65	8,14

Ejemplo 21: 3-(3-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (1,4 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 8 (1,7 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de evaporar en seco el medio de reacción se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (SiO₂; gradiente DCM a DCM/MeOH 9/1) para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (90/10).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 409,1856 (M+H)⁺ y 409,1867 (M+H)⁺

Punto de fusión: 192°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N
% teórico	64,69	5,92	13,72
% experimental	64,37	5,73	13,73

Ejemplo 22: 3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-il)etiliden]-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

Una mezcla del compuesto obtenido en la Preparación 2 (3,22 mmol), 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (2,15 mmol), NH₄OAc (9,73 mmol) en etanol se calienta bajo microondas a 110°C durante 45 minutos. El precipitado formado se filtra y después se suspende en agua y se calienta de nuevo durante 20 10 minutos a 110°C bajo microondas. El sólido obtenido se filtra, se suspende en etanol y se calienta de nuevo durante 10 minutos a 110°C bajo microondas. El producto obtenido se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99,5/0,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 423,2012 (M+H)⁺ y 423,2056 (M+H)⁺

Punto de fusión: 212°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	60,19	5,93	12,21	7,72
% experimental	59,88	5,73	11,82	8,00

Ejemplo 23: 3-(5-dietilaminometil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

40 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (1,72 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 9 (1,9 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (SiO₂; gradiente DCM 100% a DCM/MeOH 9/1). El producto obtenido se transforma en clorhidrato tal como se

describe en la Etapa E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99,5/0,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 393,1933 (M+H)⁺ y 393,1933 (M+H)⁺

Punto de fusión: 238°C

5 *Microanálisis elemental:*

	C	H	N	Cl
% teórico	61,32	6,31	13,00	8,23
% experimental	61,44	6,31	13,37	8,33

Ejemplo 24: **(1R,5S)-3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, clorhidrato**

Fase A: 3-metilsulfanil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

10 A una solución de 4-amino-benzonitrilo (84,64 mmol) en DCM (200 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C se añade gota a gota tBuOCl (84,64 mmol) en solución en 20 ml de DCM y después de 10 minutos se añade gota a gota al medio de reacción (metil-sulfanil)acetato de etilo (84,64 mmol) en solución en 20 ml de DCM. Después de una hora de agitación a -78°C se añade trietilamina (0,152 mol) gota a gota. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añade agua y después se separan las fases. La fase orgánica se lava con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica 15 se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El residuo se recoge en éter etílico y se añade una disolución acuosa de HCl 2M. Después de una noche de agitación, el precipitado amarillo se filtra y se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

Fase B: 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

20 20 A una suspensión de Ni de Raney en THF (100 ml) se añade el compuesto obtenido en la Fase A (20 mmol) en solución en THF (400 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición completa del producto inicial. Después, el medio de reacción se filtra sobre un lecho de celite y luego se evapora en seco para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

Fase C: 5-aminometil-1,3-dihidroindol-2-ona

25 25 Una solución del compuesto obtenido en la Fase B (35 mmol) en MeOH (500 ml) se añade a 6 ml de HCl concentrado. El medio de reacción se agita durante 3 días bajo 10 bar de hidrógeno. Después de filtrar el medio de reacción mediante celite, el filtrado se evapora en seco para obtener el producto indicado en el título en forma de un polvo blanco, que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

Fase D: (1R,5S)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0] hexano-2,4-diona

30 30 Una solución del compuesto obtenido en la Fase C (15 mmol) y 3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (22,5 mmol) en ácido acético (60 ml) se somete a refljo durante 48 horas. El medio se lleva a temperatura ambiente y el sólido formado se filtra para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente reacción. *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 257,0913 (M+H)⁺*

35 Fase E: (1R,5S)-3-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, clorhidrato

40 40 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase D (1,54 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 1 (1,7 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo refljo. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Etapa E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (98,5/1,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 433,1857 (M+H)⁺ y 433,1861 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	61,47	5,37	11,95	7,56
% experimental	61,01	5,50	12,03	7,21

45 Ejemplo 25: **3-(3,5-dimetil-4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato**

Fase A: 3-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona

Una solución de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (4,3 mmol), 3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (5,17 mmol) y piperidina (3 mmol) en etanol (30 ml) se lleva a reflujo durante 24 horas. El sólido formado se filtra, se lava con etanol, agua y de nuevo etanol y se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título. *Espectrometría de masas* (ES +, m/z): 338,1485 (M+H)⁺

5 **Fase B: 3-(3,5-dimetil-4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato**

A una solución del compuesto obtenido en la Fase A (1,3 mmol) en ácido acético (20 ml) se añaden, a 0°C, morfolina (1,43 mmol) y formaldehído (37% ac. 1,3 mmol). La reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. El medio se evapora en seco y el residuo se purifica en gel de sílice (SiO₂ gradiente DCM 100% a DCM/MeOH 9/1). El producto obtenido se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99,5/0,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 435,2036 (M+H)⁺ y 435,2035 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	60,95	6,18	11,85	7,50
% experimental	60,13	5,88	11,81	7,70

15 **Ejemplo 26: 3-[3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1*H*-pirrol-2-ilmetilen]-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, diclorhidrato**

A una solución del compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 25 (1,18 mmol) en ácido acético (20 ml) se añaden a 0°C 1-metilpiperazina (1,18 mmol) y formaldehído (37% ac. 1,18 mmol). La reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después de una extracción de ácido base, el producto obtenido se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Isómero Z.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 448,2377 (M+H)⁺

Punto de fusión 230°C (descomposición)

25 **Ejemplo 27: 3-(3,5-dimetil-4-piperidin-1-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato**

A una solución del compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 25 (1,48 mmol) en ácido acético (20 ml) se añaden a 0°C piperidina (1,48 mmol) y formaldehído (37% ac. 1,48 mmol). La reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después de una extracción ácido base, el producto obtenido se purifica mediante gel de sílice (SiO₂; gradiente DCM 100% a DCM /MeOH 9/1) y luego se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (98,5/1,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 435,2367 (M+H)⁺ y 435,2382 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	63,75	6,63	11,90	7,53
% experimental	63,79	6,36	11,87	7,82

35

Ejemplo 28: 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxotiazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

Fase A: 5-(2-oxotiazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona

40 El producto indicado en el título se obtiene como en las Fases A a D del Ejemplo 19, pero sustituyendo la oxazolidin-2-ona por tiazolidin-2-ona en la Fase A.

Fase B: 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxotiazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

45 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase A (1,54 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 1 (1,7 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente DCM 100% a DCM/MeOH 9/1) y

después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Etapa E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99/1).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 425,1633 (M+H)⁺ y 425,1679 (M+H)⁺

Punto de fusión: 244°C

5 *Microanálisis elemental:*

	C	H	N	S	Cl
% teórico	57,32	5,47	12,15	6,96	7,69
% experimental	56,55	5,30	11,80	6,74	8,13

Ejemplo 29: 3-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, diclorhidrato

10 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 por condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (1,66 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 10 (2,07 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de evaporar en seco el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO₂, gradiente DCM 100% a DCM/MeOH 9/1) y luego se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (98/2).

15 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 422,2183 (M+H)⁺ y 422,2198 (M+H)⁺*

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	55,87	5,91	14,17	14,34
% experimental	56,15	5,65	14,30	14,22

Ejemplo 30: 5-[5-(4-clorofenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

20 Fase A: 5-(4-clorofenil)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona

Una mezcla de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (90,71 mmol) y O-etyl éster de ácido hidrazincarbotoico (90,71 mmol) en acetonitrilo (84 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido formado se filtra, se lava con acetonitrilo y éter etílico y después se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

25 Fase B: 5-(4-clorofenil)-3-(4-nitrobencil)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona

30 A una solución del compuesto obtenido en la Fase A (57,83 mmol) en acetonitrilo (260 ml) se añade 1-bromometil-4-nitrobenceno (63,61 mmol) y carbonato de potasio (231,32 mmol). El medio de reacción se agita a 80°C durante 1 hora bajo nitrógeno. La reacción se lleva a temperatura ambiente y se añaden 100 ml de agua. Se extrae con éter etílico (3 x 350 ml) y las fases orgánicas se combinan. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El sólido se tritura en éter etílico, se filtra y se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase C: 3-(4-aminobencil)-5-(4-clorofenil)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona

35 El compuesto obtenido en la Fase B se reduce en las condiciones arriba descritas en la Fase B del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase D: 5-[5-(4-clorofenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-3-metilsulfanil-1,3-dihidroindol-2-ona

40 A una solución del compuesto obtenido en la Fase C (38,27 mmol) en una mezcla de CH₃CN (115 ml) y THF (115 ml) a -60°C se añade gota a gota (metilsulfanil)acetato de etilo (45,92 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Despues se añade gota a gota tBuOCl (45,92 mmol) al medio de reacción durante 20 minutos manteniendo la temperatura entre -60°C y -55°C. Despues de una hora de agitación a -60°C, se añade gota a gota trietilamina (51,66 mmol). El medio de reacción se lleva a temperatura ambiente. Luego se añaden 240 ml de DCM y después una disolución acuosa de HCl 3M (340 ml). Despues de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se alcaliniza con una disolución acuosa de sosa al 20% (pH 10-11). Despues de extracción con DCM, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El producto obtenido se tritura en éter etílico, se filtra y se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase E: 5-[5-(4-clorofenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-1,3-dihidroindol-2-ona

A una solución del compuesto obtenido en la Fase D (27,68 mmol) en ácido acético glacial (350 ml) se añade Zn en polvo (18,09 mmol). El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente y después se filtra. El filtrado se concentra y después se ajusta a pH 8-9 con una disolución acuosa saturada

5 de bicarbonato de sodio y se somete a sonicación durante 5 minutos. El sólido formado se filtra y después se recristaliza en etanol para obtener el producto indicado en el título.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 372,0561 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	58,14	3,79	11,30	8,62
% experimental	57,38	3,54	11,12	8,18

10 **Fase F: 5-[5-(4-clorofenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato**

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase E (1,34 mmol) y el compuesto obtenido en la

15 Preparación 1 (1,5 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Etapa E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (98/2).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 548,1517 (M+H)⁺ y 548,1540 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl
% teórico	57,54	4,66	11,98	5,49	6,07
% experimental	56,56	4,76	11,61	5,25	5,73

20 **Ejemplo 31: 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato**

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (1,08 mmol) y el compuesto

25 obtenido en la Preparación 11 (1,08 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. Después de filtrar el medio de reacción, el sólido obtenido se purifica con gel de sílice (SiO₂; AcOEt/ MeOH 7/3) y luego se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (97/3).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 393,1899 (M+H)⁺ y 393,1896 (M+H)⁺

Punto de fusión: 204°C

30 Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	61,61	5,87	13,06	8,27
% experimental	61,33	5,83	13,01	8,61

Ejemplo 32: 3-[4-((3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-(1H)-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (1,08 mmol) y el compuesto

35 obtenido en la Preparación 12 (1,13 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. Después de filtrar el medio de reacción, el sólido obtenido se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (96/4).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 433,2212 (M+H)⁺ y 433,2217 (M+H)⁺

40 Punto de fusión: 237°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	64,03	6,23	11,95	7,56
% experimental	63,57	6,11	11,92	7,42

Ejemplo 33: 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (1,08 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 13 (1,13 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. Despues de filtrar el medio de reacción, el sólido obtenido se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (97/3).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 407,2047 (M+H)⁺ y 407,2053 (M+H)⁺

Punto de fusión: 256°C

10 Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	62,37	6,14	12,65	8,00
% experimental	62,36	6,04	12,78	7,99

Ejemplo 34: 3-(4-dietilaminometil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (1,08 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 14 (1,08 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. Despues de filtrar el medio de reacción, el sólido obtenido se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt a AcOEt/MeOH 7/3) y despues se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (93/7).

20 Espectrometría de masas (ES +, m/z): 395,2066 (M+H)⁺ y 395,2082 (M+H)⁺

Punto de fusión: 192°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	61,61	5,87	13,06	8,27
% experimental	61,33	5,83	13,01	8,61

Ejemplo 35: 5-[5-(4-clorofenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-il)etiliden]-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

Una mezcla del componente obtenido en la Fase E del Ejemplo 30 (1 mmol), el compuesto obtenido en la Preparación 2 (1,5 mmol) y NH₄OAc (4,5 mmol) en etanol se calienta bajo microondas a 110°C durante 20 minutos. Despues de filtrar el medio de reacción, el sólido obtenido se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt a AcORt/MeOH 9/1) y despues se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (98/2).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 562,1647 (M+H)⁺ y 562,1666 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	57,76	5,47	10,86	4,97
% experimental	57,65	5,56	10,86	4,88

Ejemplo 36: 3-[4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (0,63 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 3 (0,69 mmol) en presencia de piperidina en etanol a 110°C bajo activación por microondas. Despues de filtrar el medio de reacción, el sólido obtenido se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt/MeOH) y despues se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (93/7).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 431,2070 (M+H)⁺ y 431,2074 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	64,03	6,23	11,95	7,56
% experimental	64,21	6,27	12,18	7,82

Ejemplo 37: (1R,5S)-3-(2-oxo-3-(4-piperidin-1-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, clorhidrato

5 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase 5 del Ejemplo 19 mediante condensación de (1R,5S)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (0,62 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 13 (0,65 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de la filtración del medio de reacción se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (93/7).

10 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 431,2056 (M+H)⁺ y 431,2077 (M+H)⁺*

Punto de fusión: 198°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	64,30	5,83	12,00	7,59
% experimental	63,52	5,80	12,16	8,18

15 **Ejemplo 38: 3-[4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato**

20 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 3-(5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (1,5 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 4 (1,9 mmol) en presencia de piperidina bajo reflujo de etanol durante una noche. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (94,5/5,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 405,1923 (M+H)⁺ y 405,1926 (M+H)⁺

Punto de fusión: 179°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	62,65	5,71	12,71	8,04
% experimental	62,45	5,73	12,88	8,75

25

Ejemplo 39: 3-[4-((3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

30 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (1,72 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 15 (2,06 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. Después de filtrar el medio de reacción, el sólido obtenido se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (96,5/3,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 461,2549 (M+H)⁺ y 461,2566 (M+H)⁺

Punto de fusión: 204°C

35

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	65,25	6,69	11,27	7,13
% experimental	64,82	6,32	12,21	7,24

Ejemplo 40: 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxopiperidin-1-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

Fase A: 5-(2-oxopiperidin-1-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona

40 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con las Fases A a D del Ejemplo 19, pero utilizando piperidin-2-ona en la Fase A. *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 245,1275 (M+H)⁺*

Fase B: 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxopiperidin-1-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase A (1,3 mmol) y el compuesto obtenido en la 5 Preparación 1 (1,3 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. Después de filtrar el medio de reacción, el sólido obtenido se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (98,5/1,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 421,2222 (M+H)⁺ y 421,2245 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	63,08	6,40	12,26	7,76
% experimental	63,15	6,25	12,12	7,87

10

Ejemplo 41: 3-[(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-5-[(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, clorhidrato

Fase A: 5-[(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo de las Fases A a D del Ejemplo 19, pero 15 utilizando isotiazolidina-1,1-dióxido en la Fase A. *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 267,0796 (M+H)⁺*

Fase B: 3-[(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-5-[(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase A (1,32 mmol) y el compuesto obtenido en la 20 Preparación 1 (1,65 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de evaporación en seco del medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99,5/0,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 443,1746 (M+H)⁺ y 443,1758 (M+H)⁺

25 *Microanálisis elemental:*

	C	H	N	S	Cl
% teórico	55,17	5,68	11,70	6,69	7,40
% experimental	54,42	5,64	11,58	6,55	7,50

Ejemplo 42: 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxopirrolidin-1-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

Fase A: 5-(2-oxopirrolidin-1-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona

30 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo de las Fases A a D del Ejemplo 19, pero utilizando pirrolidin-2-ona en la Fase A. *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 231,1120 (M+H)⁺*

Fase B: 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxopirrolidin-1-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

35 El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación del compuesto obtenido en la Fase A (1,63 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 1 (1,95 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente DCM/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (99,5/0,5). *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 407,2056 (M+H)⁺ y 407,2065 (M+H)⁺*

Ejemplo 43: 3-(1-metil-4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (1,31 mmol) y el compuesto

obtenido en la Preparación 6 (1,44 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de evaporación en seco del medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente AcOEt/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (33/66).

5 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 423,2034 (M+H)⁺*

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	60,19	5,93	12,21	7,72
% experimental	59,54	5,73	12,09	8,10

Ejemplo 44: 3-[4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-il-metilen]-5-[5-(4-clorofenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]oxadiazin-3-ilmetil]-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

10 Fase A: 1-(4-clorofenil)-2-hidroxietanona

Una mezcla de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (100 mmol) y formiato de potasio (130 mmol) en MeOH (100 ml) se agita bajo reflujo durante 3 horas. El medio de reacción se vierte sobre hielo picado. El sólido formado se filtra, se lava con MeOH frío y después se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

15 Fase B: N'-[1-(4-clorofenil)-2-hidroxietiliden]hidrazincarboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto obtenido en la Fase A (195 mmol) e hidrazincarboxilato de etilo (224 mmol) en etanol se agita bajo reflujo durante 18 horas. El medio de reacción se enfria a 0°C y el precipitado formado se filtra, se lava con éter etílico y se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

20 Fase C: 5-(4-clorofenil)-3,6-dihidro-[1,3,4]oxadiazin-2-ona

A una solución del compuesto obtenido en la Fase B (100,5 mmol) en etanol (800 ml) se añade hidruro de sodio (60% en aceite, 16 mmol) en pequeñas porciones y a temperatura ambiente. Después de 2 horas de reacción, el medio de reacción se enfria a 0°C y la agitación continúa durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con etanol frío y después se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa. *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 211,0277 (M+H)⁺*

Fase D: 5-(4-clorofenil)-3-(4-nitrobencil)-3,6-dihidro-[1,3,4]oxadiazin-2-ona

A una solución del compuesto obtenido en la Fase C (47,48 mmol) en acetonitrilo (260 ml) se añade 1-bromometil-4-nitrobenceno (52,23 mmol) y carbonato de potasio (189,92 mmol). El medio de reacción se agita bajo reflujo durante 4 horas bajo nitrógeno. La reacción se lleva a temperatura ambiente y después se diluye en 500 ml de DCM y 100 ml de agua. La mezcla se extrae con DCM (2 x 200 ml) y después se combinan las fases orgánicas. La fase orgánica obtenida se lava con una disolución saturada de NaCl y después se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a aproximadamente 75 ml. Después de la formación de un precipitado en suspensión se añade éter etílico (150 ml), que se mantiene bajo agitación durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado de filtra, se lava con éter etílico y se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase E: 3-(4-aminobencil)-5-(4-clorofenil)-3,6-dihidro-[1,3,4]oxadiazin-2-ona

Una suspensión del compuesto obtenido en la Fase D (42,02 mmol) en una mezcla de EtOH (350 ml) y ácido acético (26 ml) se lleva a reflujo durante 5 minutos. A esta solución se añade hierro en polvo (309 mmol) y FeCl₃·6H₂O (2,1 mmol). El medio de reacción se agita bajo reflujo durante una noche. Después de evaporación, al residuo se añade agua (250 ml) y después se somete a sonicación durante 2 minutos. El medio se alcaliniza con una disolución acuosa de soda 2M y luego se diluye con AcOEt (500 ml) y se filtra con celite. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen. La fase orgánica obtenida se lava con agua y después con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El residuo se tritura en éter etílico, se filtra y se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título en forma de un polvo blanco, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase F: 5-[5-(4-clorofenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]oxadiazin-3-ilmetil]-3-metilsulfanil-1,3-dihidroindol-2-ona

A una solución del compuesto obtenido en la Fase E (23,75 mmol) en THF (200 ml) a -60°C se añade gota a gota (metilsulfanil)acetato de etilo (27,31 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después se añade gota a gota tBuOCl (27,31 mmol) al medio de reacción durante 20 minutos manteniendo la temperatura entre -60°C y -55°C. Después de 3 horas de agitación a -60°C, se añade gota a gota trietilamina (29,68 mmol). El medio de reacción se lleva a temperatura ambiente, después se añade una disolución acuosa de HCl 3M (340 ml) y la agitación se mantiene durante otras 2 horas. La fase orgánica se evapora y la suspensión acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con una disolución de HCl 2M y después con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan en seco. El residuo se tritura en éter etílico, se filtra y se seca bajo vacío para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase G: 5-[5-(4-clorofenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]oxadiazin-3-ilmetil]-1,3-dihidroindol-2-ona

A una solución del compuesto obtenido en la Fase F (15,73 mmol) en ácido acético glacial (150 ml) se añade Zn en polvo (157,3 mmol). El medio de reacción se agita durante 6 horas y después se filtra. El filtrado se evapora en seco y se recoge en agua (200 ml) y DCM (400 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas se combinan. La fase orgánica obtenida se lava con agua y después con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en seco. El residuo obtenido se recristaliza en etanol para obtener el producto indicado en el título. *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 356,0796 (M+H) +*

Fase H: 3-[4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-il-metilen]-5-[5-(4-clorofenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]oxadiazin-3-ilmetil]-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 por condensación del compuesto obtenido en la Fase GA (1,23 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 4 (1,38 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de evaporar en seco el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente DCM/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (94,5/5,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 528,1808 (M+H) + y 528,1803 (M+H) +

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	61,71	4,82	12,41	6,28
% experimental	61,91	4,43	12,51	7,52

30 Ejemplo 45: 5-[5-(4-clorofenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]oxadiazin-3-ilmetil]-3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 por condensación de 5-[5-(4-clorofenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]oxadiazin-3-ilmetil]-1,3-dihidroindol-2-ona (1,2 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 1 (1,38 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de evaporar en seco el medio de reacción se purifica con gel de sílice (SiO₂; gradiente DCM/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (98/2).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 532,1721 (M+H) + y 532,1749 (M+H) +

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	59,16	4,79	12,32	6,24
% experimental	58,71	4,73	12,33	6,37

40 Ejemplo 46: 3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-ilmetilen)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 por condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (0,86 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 16 (0,91 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de evaporar en seco el medio de reacción se purifica mediante gel de sílice (SiO₂; gradiente DCM/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (78/22). *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 409,1883 (M+H) + y 409,1865 (M+H) +*

Ejemplo 47: 3-[5-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-1H-pirrol-3-ilmetilen]-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona (0,95 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 17 (0,95 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de evaporar en seco el medio de reacción se purifica mediante gel de sílice (SiO_2 ; gradiente DCM/MeOH) y después se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Mezcla de isómeros Z/E (82/18). *Espectrometría de masas* (ES +, m/z): 405,1931 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 405,1931 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

10 Ejemplo 48: 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)etil]-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

Fase A: 2-[2-(4-nitrofenil)etilamino]etanol

Una mezcla de 1-(2-bromoetil)-4-nitrobenceno (86,9 mmol) y 2-aminoetanol (869 mmol) se calienta a 150°C bajo activación con microondas durante 10 minutos. El medio de reacción se evapora en seco y el residuo obtenido se purifica mediante gel de sílice (SiO_2 ; gradiente DCM/MeOH) para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase B: 3-[2-(4-nitrofenil)etil]oxazolidin-2-ona

A una solución del compuesto obtenido en la Fase A (44,5 mmol) y DMAP (44,5 mmol) en DCM (250 ml) se añade CDI (89 mmol). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con 300 ml de DCM y luego se lava con una disolución de HCl 2M (5 x 200 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco para obtener el producto indicado en el título en forma de un sólido naranja, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase C: 3-[2-(4-aminofenil)etil]oxazolidin-2-ona

A una solución del compuesto obtenido en la Fase B (16,6 mmol) en MeOH (100 ml) se añade Pd/C al 10% (500 mg). El medio de reacción se agita a 50°C bajo 4,5 bar de hidrógeno durante 4 horas. El catalizador se filtra y después se lava con MeOH. El filtrado se evapora en seco y el producto obtenido se tritura en 10 ml de MeOH. El sólido obtenido se filtra y se seca bajo vacío a 40°C durante una noche para obtener el producto indicado en el título en forma de un sólido blanco, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase D: 2-hidroxiimino-N-{4-[2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil]fenil}acetamida

30 A una solución de hidrato de tricloroacetaldehído (32,5 mmol) en agua (100 ml) se añade sulfato de sodio (78,3 g). A esta suspensión se añade una solución de 3-[2-(4-aminofenil)etil]oxazolidin-2-ona en agua (20 ml) y HCl concentrado (2,83 ml). Después se añade una solución de clorhidrato de hidroxilamina (95 mmol) en agua (50 ml). El medio de reacción se lleva a reflujo durante dos horas. Después, el medio se enfriá a temperatura ambiente. El sólido formado se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío en presencia de P_2O_5 y a 40°C durante una noche para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase E: 5-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)etil]-1H-indol-2,3-diona

Se calienta H_2SO_4 concentrado (20 ml) a 50°C. El compuesto obtenido en la Fase D (25,24 mmol) se añade lentamente en forma sólida manteniendo la temperatura entre 60°C y 70°C. Después, el medio de reacción se agita durante una hora a 80°C. El medio se lleva a temperatura ambiente y después se vierte sobre 200 g de hielo picado. Treinta minutos después, el sólido rojo formado se filtra y se lava intensamente con agua helada y luego se seca bajo vacío en presencia de P_2O_5 y a 40°C durante una noche para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase F: 5-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)etil]-1,3-dihidroindol-2-ona

45 A una solución del compuesto obtenido en la Fase E (7,68 mmol) en ácido acético (15 ml) se añade TFA (7 ml) y Pd/C al 10% (400 mg). El medio de reacción se agita a 50°C bajo 4 bar de hidrógeno durante una noche. El catalizador se filtra sobre un lecho de celite y después se lava con ácido acético (20 ml). El filtrado se evapora en seco y el ácido acético residual se elimina por arrastre azeotrópico con tolueno. El sólido obtenido se recristaliza en una mezcla de EtOH/éter etílico para obtener el producto indicado en el título después de un secado bajo vacío. *Espectrometría de masas* (ES +, m/z): 247,1078 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Fase G: 3-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetilen)-5-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)etil]-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 por condensación del compuesto obtenido en la Fase F (1,62 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 1 (1,86 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Isómero Z.

5

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 423,2031 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	60,19	5,93	12,21	7,72
% experimental	60,21	5,77	12,09	8,17

10

Ejemplo 49: 3-[4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-5-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)etil]-1,3-dihidroindol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 por condensación de 5-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)etil]-1,3-dihidroindol-2-ona (1 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 4 (1,15 mmol) en presencia de piperidina en etanol bajo reflujo. El producto obtenido después de filtrar el medio de reacción se transforma en el clorhidrato tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. Isómero Z.

15

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 419,2088 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	63,36	5,98	12,32	7,79
% experimental	63,40	5,78	12,22	8,16

20

Ejemplo 50: 3-[(6-fluor-3-[(4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona

Fase A: 5-(2-cloroacetil)-6-fluoroindolin-2-ona

20 ml de DCM se añaden gota a gota bajo nitrógeno a cloruro de aluminio (31,1 mmol) a 0-5°C. Después se añaden al medio 6-fluoroindolin-2-ona (5,18 mmol) y cloruro de acetilo (6,73 mmol). La reacción se calienta a 50°C durante una hora. El medio de reacción se enfriá a temperatura ambiente, después se vierte en un baño de agua helada y la suspensión obtenida se filtra y después se lava con agua fría para obtener el producto indicado en el título.

25

Fase B: 6-fluor-2-oxoindolin-5-carboxilato de metilo

30 Una solución del compuesto obtenido en la Fase A (3,24 mmol) en piridina (99 mmol) se agita a 90°C durante 2 horas. El medio de reacción se enfriá a temperatura ambiente y después se filtra. El sólido obtenido se lava con etanol y se seca bajo vacío a 50°C. El compuesto se disuelve en MeOH (80 ml) y se añaden 0,434 mmol de carbonato de potasio. El medio se agita a 80°C durante 5 horas. Después de enfriar el medio de reacción a temperatura ambiente, se añade una solución de HCl/dioxano 4M (pH 3) y el medio se evapora hasta sequedad. El residuo obtenido se tritura con agua, se filtra, se lava con agua y después se seca bajo vacío a 50°C para obtener el producto indicado en el título.

35

Fase C: 6-fluor-5-(hidroximetil)indolin-2-ona

Una solución del compuesto obtenido en la Fase B (2,68 mmol) en THF anhídro (20 ml) se mantiene bajo nitrógeno en presencia de 0,3 ml de EtOH. La solución se enfriá a 0°C, después se añaden 5,28 mmol de LiBH₄. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se añade una segunda porción de LiBH₄ (6,20 mmol) y la agitación se mantiene durante otras 3 horas. Luego se añaden EtOH (0,3 ml) y una tercera porción de LiBH₄ (9,14 mmol) y la reacción se agita durante una noche. El medio de reacción se extingue con 10 ml de agua y después se añade una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml). Se extrae con EtOAc y las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evaporan bajo vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash (DCM/MeOH 10:1) para obtener el producto indicado en el título.

40

45

Fase D: 6-fluor-5-(hidroximetil)-3-[(4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il)metilen]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Al compuesto obtenido en la Fase C (10,662 mmol), disuelto en EtOH (3 ml) se añade morfolina (0,662 mmol) y el compuesto obtenido en la Preparación 1 (0,696 mmol) y el medio se lleva a reflujo durante 2 horas. El medio se enfria con un baño de agua helada y el precipitado sólido formado se filtra, se lava con EtOH frío, se resuspende en tolueno y se evapora bajo vacío (3 veces). El residuo obtenido se seca bajo vacío a 40°C durante 4 horas para obtener el producto indicado en el título.

Fase E: 3-[(6-fluor-3-[(4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il)metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona

10 Se agitan tiazolidin-2,4-diona (0,350 mmol) y trifenilfosfina sobre resina (1,66 mmol/g, 0,415 mmol) durante 10 minutos a temperatura ambiente en THF anhidro (9 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se enfria en un baño de agua helada y se añade azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,369 mmol) de un golpe. El medio se agita a 0°C durante 10 minutos y después se añade el compuesto obtenido en la Fase D (0,238 mmol) de una sola vez. El medio se agita a 0°C durante 1,5 horas y luego se añade tiazolidin-2,4-diona (0,350 mmol), tres porciones de trifenilfosfina sobre resina (1,66 mmol/g, 0,166 mmol; 0,415 mmol y 0,166 mmol) y tres porciones de azodicarboxilato de *terc*-butilo (0,369 mmol cada porción) a lo largo de un período de 48 horas. Luego se añade gel de sílice y el medio se evapora en vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash (DCM/MeOH 100:0 a 95:5) para obtener un sólido amarillo oscuro que, después de triturarlo con CH₃CN, conduce al producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo. *Punto de fusión:* 224 - 226°C

Ejemplo 51: 3-[(7-fluor-3-[(4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il)metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona

Se procede como en las Fases A a E del Ejemplo 50, pero sustituyendo la 6-fluoroindolin-2-ona por 7-fluoroindolin-2-ona en la Fase A. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo. *Punto de fusión:* 246 - 248°C

Ejemplo 52: 3-[(4-fluor-3-[(4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il)metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona

Se procede como en las Fases A a E del Ejemplo 50, pero sustituyendo la 6-fluoroindolin-2-ona por 4-fluoroindolin-2-ona en la Fase A. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido amarillo. *Punto de fusión:* 248 - 250°C

Ejemplo 53: 3-[(4-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-2-il)metilen]-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 mediante condensación de 5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-1,3-dihidroindol-2-ona y el compuesto obtenido en la Preparación 19. *Punto de fusión:* 174°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	60,19	5,93	12,21	7,72
% experimental	59,47	5,98	11,62	7,16

35

Ejemplo 54: 3-[(3-[(5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-il)metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidratoFase A: 5-(hidroximetil)-3-[(5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-il)metilen]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

El compuesto indicado en el título se obtiene por condensación del compuesto obtenido en la Fase C del Ejemplo 1 y el producto de la Preparación 16 en las condiciones descritas en la Fase D del Ejemplo 1. Mezcla de isómeros Z/E (46/54). *Espectrometría de masas* (ES +, m/z): 340,1645 (M+H)⁺ + 340,1665 (M+H)

Fase B: 3-[(3-[(5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-il)metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

El compuesto indicado en el título se obtiene mediante condensación del producto obtenido en la Fase A y tiazolidin-2,4-diona en las condiciones descritas en la Fase E del Ejemplo 1. Mezcla de isómeros Z/E (47/53).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 439,1447 (M+H)⁺ + 439,1425 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl
% teórico	55,63	4,88	11,80	6,75	7,46
% experimental	56,17	4,89	12,62	5,92	7,84

Ejemplo 55: 3-{{3-({5-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-1H-pirrol-3-il}metilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

5 Fase A: 3-{{5-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-1H-pirrol-3-il}metilen}-5-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

El compuesto indicado en el título se obtiene por condensación del compuesto obtenido en la Fase C del Ejemplo 1 y el compuesto obtenido en la Preparación 17 en las condiciones descritas en la Fase D del Ejemplo 1. Mezcla de isómeros Z/E (46/54). *Espectrometría de masas* (ES +, m/z): 340,1645 (M+H) + 340,1665 (M+H)

10 Fase B: 3-{{3-({5-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-1H-pirrol-3-il}metilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

El compuesto indicado en el título se obtiene por condensación del producto obtenido en la Fase A y tiazolidin-2,4-diona en las condiciones descritas en la Fase E del Ejemplo 1. Mezcla de isómeros Z/E (60/40). *Espectrometría de masas* (ES +, m/z): 435,1487 (M+H) + 435,1504 (M+H)

15 **Ejemplo 56: 3-{{4-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-1H-pirrol-2-il}metilen}-6-fluor-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, clorhidrato**

Fase A: 1-(bromometil)-2-fluor-4-nitrobenceno

20 A una solución de 2-fluor-1-metil-4-nitrobenceno (0,152 mol) en tolueno bajo refluo se añaden gota a gota durante 5 horas 5,1 ml de dibromo. La mezcla de reacción se somete a destilación fraccionada. El residuo obtenido se tritura en ciclohexano para obtener el producto indicado en el título en forma de cristales. El producto indicado en el título se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase B: 3-(2-fluor-4-nitrobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona

25 A una solución de hidruro de sodio al 60% en aceite (4,48 mmol) en una mezcla de THF/DMF (2,7 ml/0,45 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte se añade gota a gota una solución de 1,3-oxazolidin-2-ona (24,1 mmol) en una mezcla de THF/DMF (71 ml/5,6 ml) a lo largo de 30 minutos. Después de 1 hora de agitación, se añade una solución del compuesto obtenido en la Fase A (26,5 mmol) en una mezcla de THF/DMF (56 ml/11,2 ml) a lo largo de 1,5 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La agitación se mantiene durante 1,5 horas. A continuación se añade agua (12 ml) lentamente al medio de reacción y después se elimina el THF bajo presión reducida. El medio de reacción se diluye con una disolución acuosa saturada de NaCl y después se extrae 3 veces con 100 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl y después se secan con MgSO₄. Después de filtrar el medio de reacción, la fase orgánica se evapora en seco. El residuo se purifica mediante gel de sílice (SiO₂, eluyente CH₂Cl₂) para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase C: 3-(4-amino-2-fluorobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona

35 35 A una solución del compuesto obtenido en la Fase B (10,37 mmol) en etanol (25 ml) se añaden 122 microlitros de ácido acético. La solución se lleva a refluo y se agita durante 10 minutos. Después se añade hierro en polvo (2,08 g) y 75 mg de FeCl₃·6H₂O. Después de 2 horas de agitación bajo refluo, el medio se lleva a temperatura ambiente y después se concentra en seco. Al residuo obtenido se añaden 50 ml de agua y el pH se alcaliniza con sosa. La solución se extrae 4 veces con AcOEt. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl y después se secan con MgSO₄. Después de filtrar el medio de reacción, la fase orgánica se evapora en seco para obtener el producto indicado en el título, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase D: 6-fluor-3-(metilsulfanil)-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona y 4-fluor-3-(metilsulfanil)-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

45 45 Los productos indicados en el título se obtienen siguiendo el protocolo descrito en la Fase C del Ejemplo 19 utilizando como producto de partida 3-(4-amino-2-fluorobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona y se separan mediante gel de sílice (SiO₂ gradiente heptano/AcOEt). Los productos indicados en el título se utilizan directamente en la siguiente etapa.

Fase E: 6-fluor-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

La 6-fluor-3-(metilsulfanil)-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona obtenida en la Fase D se trata tal como se describe en la Fase D del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 251,0834 (M+H)⁺*

5 **Fase F: 3-({4-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-1H-pirrol-2-il}metilen)-6-fluor-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, clorhidrato**

El producto indicado en el título se obtiene como en la Fase E del Ejemplo 19 utilizando el compuesto obtenido en la Fase E y el compuesto obtenido en la Preparación 4. Mezcla de isómeros Z/E (93/7).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 423,1817 (M+H)⁺ + 423,1838 (M+H)⁺

10 *Microanálisis elemental:*

	C	H	N	Cl
% teórico	60,20	5,27	12,21	7,73
% experimental	59,84	4,86	11,76	7,20

Ejemplo 57: 6-fluor-3-{{4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-il}metilen}-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene como en la Fase E del Ejemplo 19 utilizando el compuesto obtenido en la Fase D del Ejemplo 56 y el compuesto obtenido en la Preparación 1. Mezcla de isómeros Z/E (95/5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 427,1784 (M+H)⁺ + 427,1795 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	57,08	5,23	12,10	7,66
% experimental	57,08	4,72	11,77	8,13

20 **Ejemplo 58: 4-fluor-3-{{4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-il}metilen}-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, clorhidrato**

Fase A: 4-fluor-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

La 4-fluor-3-(metilsulfanil)-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona obtenida en la Fase D del Ejemplo 56 se trata tal como se describe en la Fase D del Ejemplo 19 para obtener el producto indicado en el título. *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 251,0831 (M+H)⁺*

Fase B: 4-fluor-3-{{4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-il}metilen}-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene como en la Fase E del Ejemplo 19 utilizando el compuesto obtenido en la Fase A y el compuesto obtenido en la Preparación 1. Mezcla de isómeros Z/E (97,4/2,6).

30 *Espectrometría de masas (ES +, m/z): 427,1781 (M+H)⁺ y 427,1785 (M+H)⁺*
Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	57,08	5,23	12,10	7,66
% experimental	57,36	4,48	11,88	8,03

Ejemplo 59: 3-{{4-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-1H-pirrol-2-il}metilen}-4-fluor-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, clorhidrato

35 El producto indicado en el título se obtiene como en la Fase E del Ejemplo 19 utilizando el compuesto obtenido en la Fase A y el compuesto obtenido en la Preparación 4. Mezcla de isómeros Z/E (98,5/1,5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 423,1827 (M+H)⁺ y 423,1840 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	60,20	5,27	12,21	7,73
% experimental	59,61	5,05	11,73	7,32

Ejemplo 60: 3-[(3-{{3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

Fase A: 5-(hidroximetil)-3-{{3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

5 El producto indicado en el título se obtiene por condensación del producto obtenido en la Fase C del Ejemplo 1 y del producto obtenido en la Preparación 8 aplicando las condiciones descritas en la Fase D del Ejemplo 1. Mezcla de isómeros Z/E (96/4). Espectrometría de masas (ES +, m/z): 340,1652 (M+H)⁺ y 340,1638 (M+H)⁺

Fase B: 3-[(3-{{3-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

10 El producto indicado en el título se obtiene tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 partiendo del producto obtenido en la Fase A. Mezcla de isómeros Z/E (96/4).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 423,1827 (M+H)⁺ y 423,1840 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	55,63	4,88	11,80	7,46
% experimental	56,06	4,59	12,03	7,05

15 **Ejemplo 61:** 3-{{5-[(3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilmetil]-1H-pirrol-2-il]metilen}-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, clorhidrato

Se procede como en la Fase E del Ejemplo 19, pero sustituyendo el producto de la Preparación 1 por el producto de la Preparación 20. Mezcla de isómeros Z/E (98/2). Espectrometría de masas (ES+, m/z): 433,2227 (M+H)⁺ y 433,2234 (M+H)⁺

20 **Ejemplo 62:** 3-{{3-{{4-[(4-metoxipiperidin-1-il]metil]-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona

Fase A: 5-(hidroximetil)-3-{{4-[(4-metoxipiperidin-1-il]metil]-1H-pirrol-2-il]metilen}-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Se procede como en la Fase D del Ejemplo 1, pero sustituyendo el producto de la Preparación 1 por el producto de la Preparación 21. El producto indicado en el título se utiliza directamente en la siguiente etapa.

25 Fase B: 3-{{3-{{4-[(4-metoxipiperidin-1-il]metil]-1H-pirrol-2-il]metilidén}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona

Se procede como en la Fase E del Ejemplo 1, pero sustituyendo el producto de la Fase D del Ejemplo 1 por el producto de la Fase A. En este caso, el producto obtenido no se transforma en clorhidrato. Mezcla de isómeros Z/E (92,5/7,5).

30 Espectrometría de masas (ES +, m/z): 467,1741 (M+H)⁺ y 467,1742 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	61,79	5,62	12,01	6,87
% experimental	61,05	5,60	11,64	6,69

35 **Ejemplo 63:** 5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-3-{{4-[(2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-pirrol-2-il]metilen}-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 por condensación del compuesto obtenido en la Fase D del Ejemplo 19 y el compuesto obtenido en la Preparación 18. Espectrometría de masas (ES +, m/z): 407,2088 (M+H)⁺

Ejemplo 64: 3-{{4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-il}metilen}-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene siguiendo el protocolo descrito en la Fase E del Ejemplo 19 por condensación del compuesto obtenido en la Fase D del Ejemplo 19 y el compuesto obtenido en la Preparación 22. Mezcla de isómeros Z/E (96,7/5,3).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 409,1871 (M+H)⁺

Punto de fusión: 210°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	Cl
% teórico	59,39	5,66	12,59	7,97
% experimental	58,89	5,45	12,48	7,79

10 Ejemplo 65: 3-[2-(3-{{4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-il}metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)etil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

Fase A: [3-(metilsulfanil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]acetato de etilo

El producto indicado en el título se obtiene tal como se describe en la Fase A del Ejemplo 1 partiendo de (4-aminofenil)acetato de etilo y el producto obtenido se utiliza directamente en la siguiente etapa.

15 Fase B: (2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetato de etilo

El producto indicado en el título se obtiene tal como se describe en la Fase B del Ejemplo 1. El producto obtenido se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Fase C: 5-(2-hidroxietil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A una solución de NaBH₄ (0,45 g) en THF (15 ml) se añade LiBr (1,03 g). El medio de reacción se lleva a reflujo durante 7 horas y después se añade el compuesto obtenido en la Fase B (1,3 g) seguido de B(OMe)₃ (0,067 ml). Después de 18 horas de reflujo, el medio se concentra bajo presión reducida y el residuo obtenido se recoge en 20 ml de H₂SO₄ 3N. La fase acuosa se satura con NaCl y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca mediante sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco. El residuo se purifica mediante gel de sílice (SiO₂, eluyente: AcOEt) para obtener el producto indicado en el título en forma de un sólido beige. El compuesto se utiliza directamente en la siguiente reacción.

Fase D: 5-(2-hidroxietil)-3-{{4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-il}metilen}-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene como en la Fase D del Ejemplo 1 utilizando el compuesto obtenido en la Fase C y el compuesto obtenido en la Preparación 1. El producto obtenido se utiliza directamente en la siguiente reacción.

30 Fase E: 3-[2-(3-{{4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-il}metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)etil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene tal como se describe en la Fase E del Ejemplo 1 partiendo del compuesto obtenido en la Fase D.

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 453,1612 (M+H)⁺

Punto de fusión: 289°C, descomposición.

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl
% teórico	56,49	5,15	11,46	6,56	7,25
% experimental	55,74	5,02	11,04	6,13	6,96

Ejemplo 66: 3-{{3-({4-[(2-metil-4-morfolinil)metil]-1H-pirrol-2-il}metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

40 Fase A: 5-(hidroximetil)-3-{{4-[(2-metil-4-morfolinil)metil]-1H-pirrol-2-il}metilen}-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene por condensación del compuesto obtenido en la Fase C del Ejemplo 1 y el producto obtenido en la preparación 23 en las condiciones descritas en la Fase D del Ejemplo 1.

5 Fase B: 3-{{3-({4-[(2-metil-4-morfolinil)metil]-1H-pirrol-2-il}metilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}metil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato

El producto indicado en el título se obtiene mediante condensación del producto obtenido en la Fase A y tiazolidina-2,4-diona en las condiciones descritas en la Fase E del Ejemplo 1. Mezcla de isómeros Z/E (95/5).

Espectrometría de masas (ES +, m/z): 354,1807 (M+H)⁺ y 354,1803 (M+H)⁺

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	61,05	5,35	12,38	7,09
% experimental	60,54	5,37	12,13	7,20

10 ESTUDIO FARMACOLÓGICO

Los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la migración de células cancerosas, sin toxicidad no específica. A modo de ejemplo, más abajo se muestran los resultados del estudio en las células A549, carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

Ejemplo A: Inhibición de la migración de células A549: “scratch assay”

15 Células de la línea A549 de carcinoma humano de pulmón de células no pequeñas se cultivan en una incubadora a 37°C en presencia de un 5% de CO₂, en medio RPMI 1640 con un 10% de suero bovino fetal, 40 ng/ml de HGF (*hepatocyte growth factor*-factor de crecimiento de hepatocitos), 2 mM de glutamina, 50 unidades/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomicina y 10 mM de tampón Hepes, pH = 7,4. Para la prueba de migración, las células A549 se reparten en placas de 96 pocillos (50.000 células por pocillo) y se cultivan 20 durante 24 horas hasta confluencia. En el tapiz celular se realiza un rayado de un milímetro de espesor y las células se exponen a los compuestos de ensayo durante 38 horas. A continuación, los cultivos celulares se fotografían y se estima el relleno del rayado por la migración celular. Los resultados muestran que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la migración celular. A modo de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 muestra una inhibición total de la migración a 30 nM.

25 **Ejemplo B: Ausencia de toxicidad no específica**

Para demostrar la ausencia de toxicidad no específica, las células A549 se reparten en placas de 96 pocillos y se exponen a los compuestos de ensayo durante 96 horas. A continuación se cuantifica la viabilidad celular mediante un ensayo colorimétrico, Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942). Los resultados demuestran que los compuestos de la invención no son tóxicos para las células A549 a 30 concentraciones de hasta 100 µM.

Por consiguiente, los compuestos de la invención presentan una excelente actividad antimigración sin toxicidad no específica.

Ejemplo C: Inhibición del crecimiento del tumor U87-MG

35 El tumor U87-MG, glioblastoma humano, se injerta en una localización subcutánea en ratones Nude BalbC hembra a razón de 10⁶ células. Los tumores se distribuyen aleatoriamente en grupos de ocho ratones cuando el volumen tumoral alcanza 200 mm³. Despues se administra el tratamiento diario (6, 25, 12,5, 25 y 50 mg/kg) vía oral (vehículo = agua) durante un período de 17 días, a excepción de los fines de semana. Los volúmenes tumorales se miden dos veces por semana con un calibre. La inhibición del crecimiento constatada después de la administración de los compuestos según la invención es estadísticamente significativa (ANOVA de dos 40 factores, con mediciones repetidas con el paso del tiempo seguido de un ensayo de DUNETT) con todas las dosis ensayadas entre el día 21 y el día 35 (fecha del sacrificio ético de los ratones del grupo de control conforme a las reglas éticas). Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 en el día 35 permite obtener una inhibición del crecimiento de un 102%, un 84% y un 98% a las dosis de 6,25 mg/kg, 12,5 mg/kg y 25 mg/kg, respectivamente. A la dosis de 50 mg/kg se observa una regresión del orden de un 70%.

45 **Ejemplo D: Composición farmacéutica: comprimidos:** 1.000 comprimidos con 5 mg de 3-[(3-{{4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il}metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, clorhidrato (Ejemplo 1)

5 g

Almidón de trigo

20 g

Almidón de maíz

20 g

Lactosa

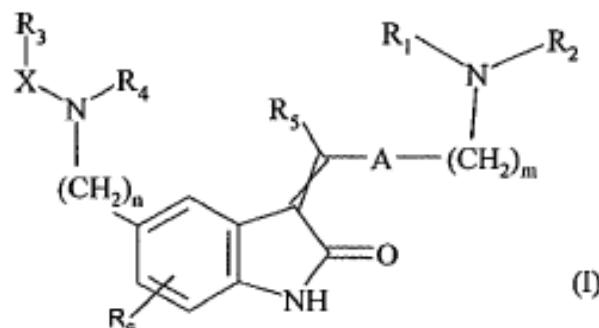
30 g

ES 2 403 227 T3

Estearato de magnesio	2 g
Sílice	1 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5 donde

- ◆ m representa 1 o 2;
- ◆ n representa 1 o 2;
- ◆ A representa un grupo pirrolilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados;
- ◆ X representa un grupo C(O), S(O) o SO₂;
- ◆ R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan en cada caso un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo heterocíclico;
- ◆ R₃ y R₄, junto con los átomos que los portan, forman un grupo heterocíclico;
- ◆ R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado;
- ◆ R₆ representa un átomo de hidrógeno o un átomo halógeno;

entendiéndose que

- el concepto “grupo heterocíclico” se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico que puede incluir de 5 a 8 vértices, que puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede incluir una o varias insaturaciones, pudiendo el grupo heterocíclico así definido no estar sustituido o estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alquenilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, oxo, hidroxi, alcoxí(C₁-C₆) lineal o ramificado, arilo, arilalquilo y arilalquenilo;
- el concepto “arilo” se refiere a un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre átomos de halógeno y un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado;
- el símbolo × significa que el enlace doble tiene configuración Z o E; sus isómeros ópticos y geométricos, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque n representa 1, sus isómeros ópticos y geométricos y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque m representa 1, sus isómeros ópticos y geométricos y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
4. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R₁ y R₂ representan un grupo alquilo, sus isómeros ópticos y geométricos y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros de cadena, sus isómeros ópticos y geométricos y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo morfolinilo, sus isómeros ópticos y geométricos y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

7. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_3 y R_4 , junto con el grupo X y el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo tiazolidindionilo, sus isómeros ópticos y geométricos y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

5 8. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_5 representa un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos y geométricos y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

10 9. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_6 representa un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos y geométricos y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

10 10. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque X representa un grupo $C=O$, sus isómeros ópticos y geométricos y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

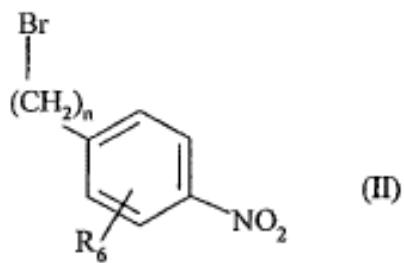
15 11. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque A representa un grupo $1H$ -pirrol-2,4-ilo, sus isómeros ópticos y geométricos y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

20 12. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo morfolinilo, m y n representan el valor 1, R_5 y R_6 representan un átomo de hidrógeno y A representa un grupo $1H$ -pirrol-2,4-ilo, sus isómeros ópticos y geométricos y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

25 13. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque es $3-[(3-[(4-(4-morfolinmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona$, sus isómeros geométricos y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

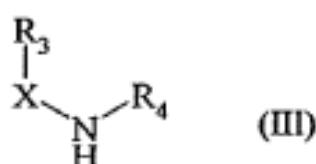
14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque es $3-[(3Z)-3-[(4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona$, y también sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

15. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se utiliza un compuesto de fórmula (II):



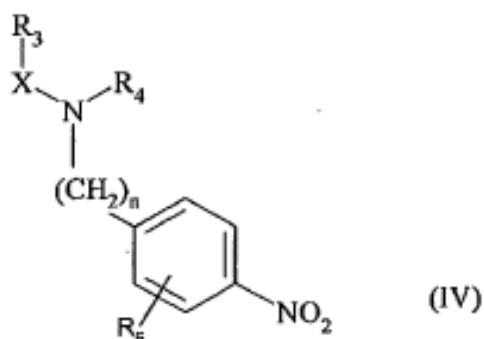
30 en la que n y R_6 tienen los significados definidos en la fórmula (I),

que se condensa, en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (III):

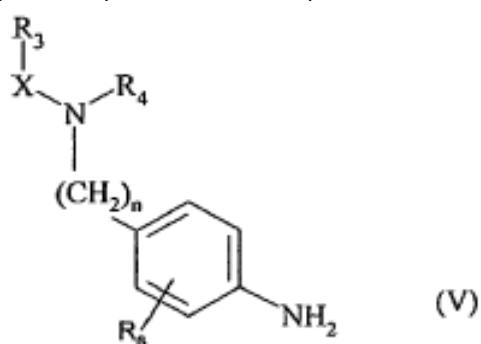


en la que X, R_3 y R_4 tienen los significados definidos en la fórmula (I),

35 para obtener un compuesto de fórmula (IV):

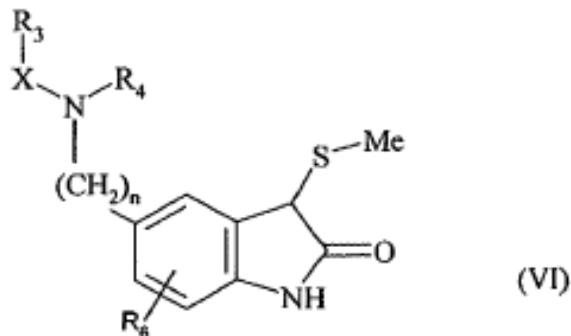


en la que n, X, R₃, R₄ y R₆ tienen los significados anteriormente definidos,
que se somete a una hidrogenación química o catalítica para obtener un compuesto de fórmula (V):



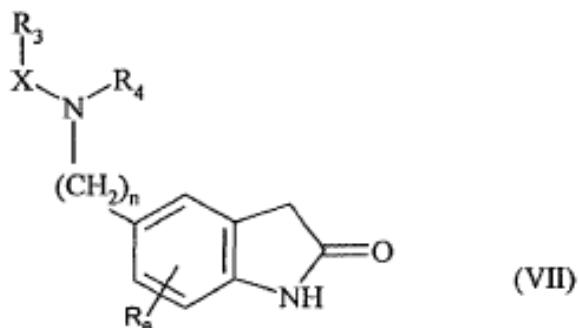
5 en la que n, X, R₃, R₄ y R₆ tienen los significados anteriormente definidos,

el cual se somete a la acción de tBuOCl en presencia de (metilsulfanil)acetato de etilo, seguida de la acción sucesiva de trietilamina y ácido clorhídrico, para obtener un compuesto de fórmula (VI):



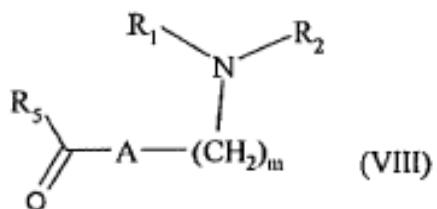
en la que n, X, R₃, R₄ y R₆ tienen los significados anteriormente definidos,

10 que se somete a la acción de zinc en polvo para obtener un compuesto de fórmula (VII):



en la que n, X, R₃, R₄ y R₆ tienen los significados anteriormente definidos,

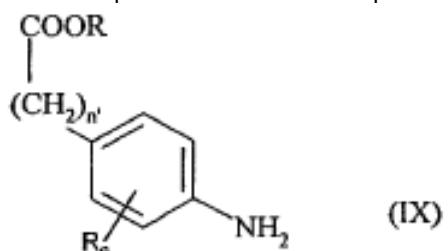
que se condensa, en presencia de piperidina, con un compuesto de fórmula (VIII):



en la que m , A , R_1 , R_2 y R_5 tienen los significados definidos en la fórmula (I),

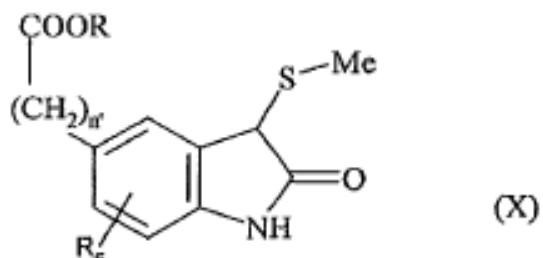
5 para obtener, después de tratamiento con ácido, un compuesto de fórmula (I), que se puede purificar de acuerdo con técnicas clásicas de separación, que si así se desea se transforma en sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables y que eventualmente se separa en los isómeros según técnicas clásicas de separación.

16. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se utiliza un compuesto de fórmula (IX):



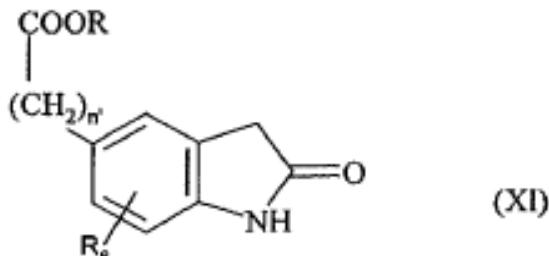
10 en la que n' representa 0 o 1, R representa un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado y R_6 tiene el significado definido en la fórmula (I),

que se somete a la acción de tBuOCl en presencia de (metilsulfanil)acetato de etilo, seguida de la acción sucesiva de trietilamina y ácido clorhídrico, para obtener un compuesto de fórmula (X):



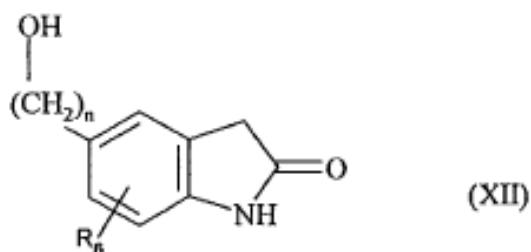
15 en la que n' , R y R_6 tienen los significados anteriormente definidos,

que se somete a la acción de zinc en polvo para obtener un compuesto de fórmula (XI):



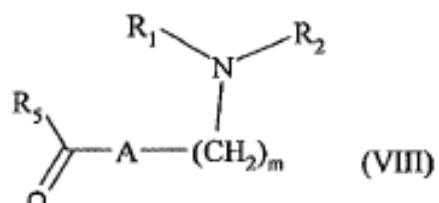
en la que n' , R y R_6 tienen los significados anteriormente definidos,

que se dispone en un medio reductor para obtener el compuesto de fórmula (XII):



en la que n y R₆ tienen los significados anteriormente definidos,

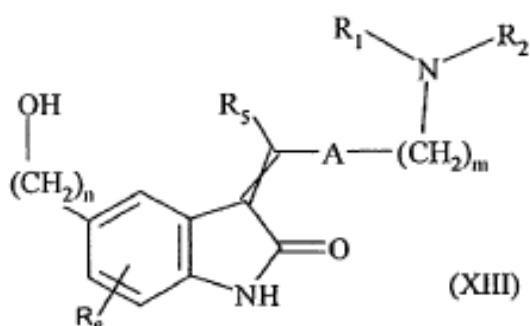
que se condensa, en presencia de piperidina, con el compuesto de fórmula (VIII):



5

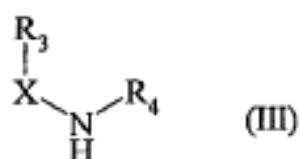
en la que m, A, R₁, R₂ y R₅ tienen los significados definidos en la fórmula (I),

para obtener, después de tratamiento con ácido, un compuesto de fórmula (XIII):



en la que m, n, A, R₁, R₂, R₅ y R₆ tienen los significados anteriormente definidos,

que se condensa directamente en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo por ejemplo con un compuesto de fórmula (III):



en la que X, R₃ y R₄ tienen los significados definidos en la fórmula (I),

para obtener un compuesto de fórmula (I), que se puede purificar de acuerdo con técnicas clásicas de separación, que si así se desea se transforma en sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables y que eventualmente se separa en los isómeros de acuerdo con técnicas clásicas de separación.

17. Composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

18. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 17, para su uso para la producción de medicamentos como agentes inhibidores de la migración de las células cancerosas.

19. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 17, para su uso para la producción de medicamentos útiles para el tratamiento de cánceres metastásicos.

20. 20. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 17, para su uso para la producción de medicamentos útiles para el tratamiento del cáncer de colon, mama, hígado, riñón, cerebro y

esófago, melanomas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata y páncreas, y sarcomas.

21. Asociación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 con un agente anticanceroso seleccionado de entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteasoma e inhibidores de quinasa.
5
22. Utilización de una asociación según la reivindicación 21 para la producción de medicamentos útiles en el tratamiento del cáncer.
23. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en asociación con la radioterapia en el tratamiento del cáncer.