



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P. C. T.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

04002002

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04/002002

54. TÍTULO Derivados de 1-fenilsulfonil-1,3-Dihidrido-2h-indol-2-Ona su preparación y su Aplicación en terapéutica

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

COD 401/12, AGIK 31/496.

71. SOLICITANTE

Sanofi - Synthelabo

DOMICILIO

Paris, Francia.

74. APODERADO

JOSE Antonio Lloreda T.p. 10.784
código. 231

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



04 002002 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación: 04002002. 00000000 Folios: 272
 Fecha (IMP): 2004-01-14 16:10:29
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI-SYNTHELABO.**Dirección: 174, Avenue de France,
F-75013 Paris Francia

Nacionalidad o domicilio: PARIS, FRANCIA

Lugar de Constitución: PARIS FRANCIA

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐
 C.E. ☐

NIT ☐
 Otro ☐

Cual _____

Número

③

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒
 C.E. ☐

NIT ☐
 Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre (es): DI MALTA, Alain, GARCIA Georges, ROUX, Richard, SCHOENTJES, Bruno, SERRADEIL-LE GAL, Claudine, TONNERRE, Bernard, WAGNON, Jean.

Dirección (es): 170, rue de Vignebelle, F-34980 Saint-Clément-de-Rivière, 76, chemin de la Bergerie, F-34110 Frontignan, 420, chemin des Rossignols, F-34570 Vailhauques, 21, rue Déserte, F-67000 Strasbourg, 45, avenue des Troubadours, F-31750 Escalquens, 96, impasse le Vallon, F-34570 Vailhauques, 90, rue des Galaxies, Le Hameau de la Rauze, F-34070 Montpellier.

Nacionalidad o Domicilio: PARIS, FRANCIA

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR02/02500Fecha 15/07/02Publicación Internacional No. WO 03/008407 A3Fecha 30/01/03

⑥ Título (54) **"DERIVADOS DE 1-FENILSULFONIL-1, 3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA"**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D401/12, A61K31/496

⑧ Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

FR

17/07/01

01/10,359

⑨

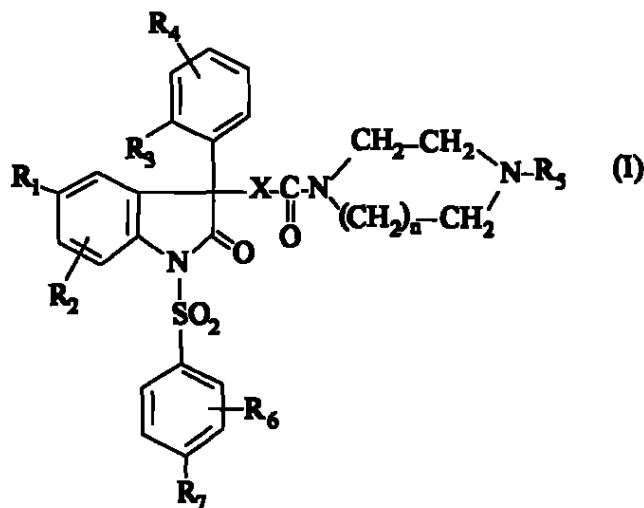
Comprobante de Pago No. 03-87.187 Y 04-498 Fecha: Diciembre 1, 2003 Y
Enero 6, 2004

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio presentado en fase internacional junto con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO FLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.981 B.S. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04002802 00000000
Fecha (MM): 2004-01-14 16:10:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 271

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 87,187
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2003

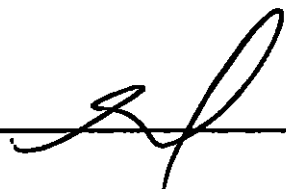
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19921161	01/12/2003	11,829,900.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3 8

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 04002002 00000000

Folios: 272

Fecha (RSD): 2004-01-14 16:18:29

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 04 - 498
FECHA : ENERO 6 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

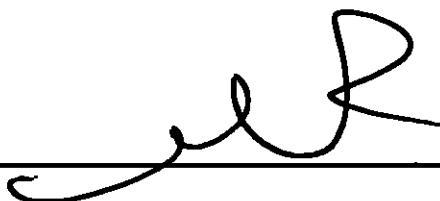
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13591439	06/01/2004	8,162,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
		TOTAL :	\$ 22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

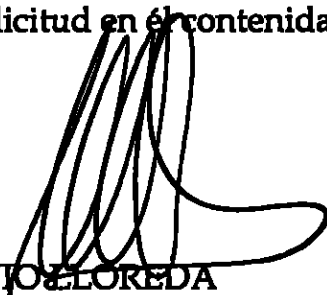


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No 705

TRADUCCION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES. PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLORED A Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLORED A Y/O JOSE LLORED A CAMACHO por SANOFI-SYNTHELABO.

PODER

Dado y firmado el 14 de Agosto, 2001

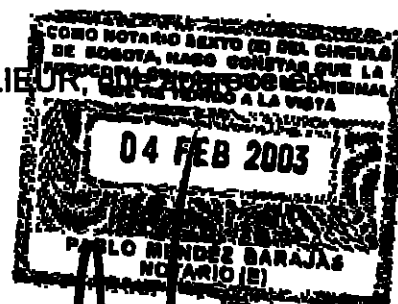
Firmado: Christophe LELIEUR – Abogado de Marcas

EL NOTARIO DEBE FIRMAR AL RESPALDO

Visto para certificación de la firma del Sr. Christophe LELIEUR, como Abogado de Marcas, del documento adjunto

Firmado: (firma ilegible)

Sello en altorrelieve del Notario de París Alain Koenig



YALIA ESTANISLAWA DE ARRIEU
BOGOTA
14 AGOSTO 2001

SANOFI-SYNTHELABO

Sociedad Anónima con un capital de 1 462 286 436 Euros
Sede social: 174, avenue de France 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

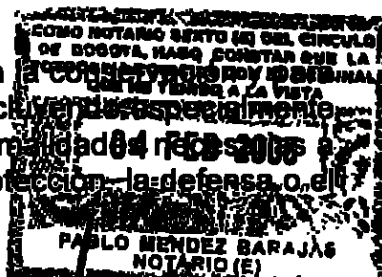
SUBDELEGACION DE PODERES

El Director Jurídico, debidamente facultado para tal efecto por medio del presente por delegación de poderes, a 19 de Mayo de 1999 del Señor Jean-Francois DEHECQ, Presidente de la Junta Directiva de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO,

Subdelega a Christophe LELIEUR, Jurista del Departamento de "Marcas", empleado del SANOFI-SYNTHELABO GROUPE, sociedad anónima con un capital de 26 216 576 Euros, con sede social en 174, avenue de France 75013 PARIS – Francia – habiendo precisado que la sociedad SANOFI-SYNTHELABO GROUPE es propiedad 100% de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO, a fin de que haga uso de ellos en nombre y por cuenta de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO, los poderes de:

- Requerir del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial, o de toda oficina extranjera nacional o supranacional, el depósito y el registro de toda marca, todo modelo, diseño, sigla, logotipo, y de llevar a cabo todas las formalidades necesarias a efecto de obtener su registro;
- Firmar todo documento necesario para el depósito, para la constitución de todo procedimiento relativo a las marcas y modelos, incluyendo especialmente el procedimiento de oposición, y efectuar todas las formalidades a efecto de asegurar el mantenimiento en vigencia, la protección, la defensa o el retiro de dichas marcas y modelos.

Y, en consecuencia, presentar todas las solicitudes, firmar y aprobar todas los documentos, pagar todos los impuestos, retirar todos los títulos, sustituir los poderes total o parcialmente, y hacer en general todo lo que sea útil para la ejecución de la presente delegación.



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. República Francesa

El presente acto público

2. ha sido firmado por el Sr. KOENIG

3. actuando en su condición de NOTARIO

4. lleva el sello del SU OFICINA

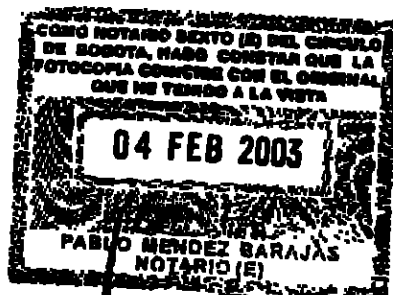
CERTIFICADO

5. En París, el 23 de Agosto, 2001

7. Por el Procurador General de la Corte de Apelación

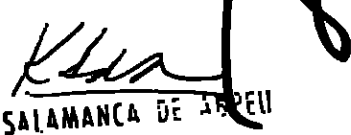
8. Bajo el No. 55792 /01

9. Sello de la Corte de Apelación de París.



Firma

Firmado (Firma ilegible)


KATIA SALAMANCA DE ARPE
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

**SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04**

REFERENCIA 0100099601 / MINITEL

**EXTRACTO DEL REGISTRO COPORATIVO
EXTRACTO K^{BIS}**

MATRICULA EN EL REGISTRO CORPORATIVO

EN LA FECHA: MAYO 18 1994

NUMERO DE REGISTRO DE COMERCIO:

R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)

EXTRACTO DE: Julio 19, 2001

INFORMACIONES RELATIVAS A LA ENTIDAD CORPORATIVA

RAZON SOCIAL

SANOFI-SYNTHELABO

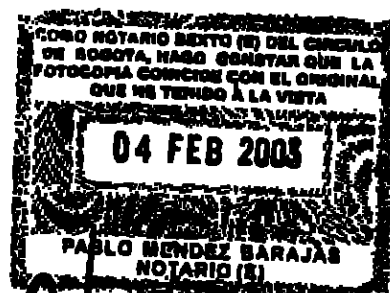
FORMA JURIDICA: SOCIEDAD ANONIMA

CON UN CAPITAL DE: 1,462,883,492 EUROS

DIRECCION DE LA SEDE PRINCIPAL

1 74 AVENUE DE FRANCE

75013 PARIS, FRANCIA



Katia Salazar
KATIA SALAZAR
TRADUCTORA OFICIAL
PES. MINJUSTICIA 3268

DURACION DE LA SOCIEDAD: HASTA MAYO 18, 2093
FECHA DE CIERRE DE CUENTAS EL 31 DE DICIEMBRE

CONSTITUCION:

PRESENTACION DEL ACTA: MAYO 17 1994, No. 011745, ANTE EL
REGRISTRADOR DEL TRIBUNAL COMERCIAL DE NANTERRE
PUBLICACION LEGAL: MAYO 12, 1994, LA GAZETTE DU PALAIS

TRANSFERIDO DE NANTERRE

PRESENTACION DEL ACTA EN LA SECRETARIA DE PARIS EL 11 DE ENERO
1999 NUMERO 000450
PUBLICACION LEGAL DE LA NUEVA SEDE: DICIEMBRE 24, 1998 LE
PUBLICATERUR LEGAL

ADMINISTRACION

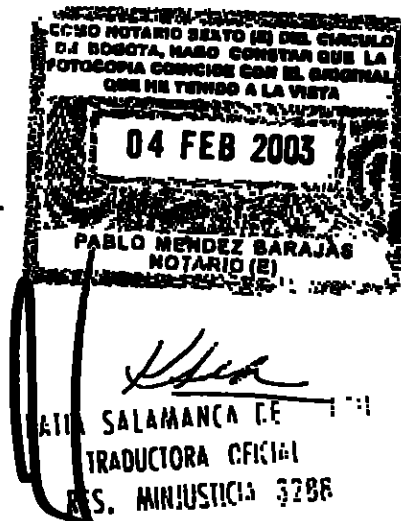
PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA

SR. DEHECQ, JEAN-FRANCOIS

FECHA NACIMIENTO: ENERO 1, 1940
LUGAR DE NACIMIENTO: 44000 NANTES
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCION: 28, RUE ADRIEN-MOISANT
78400 CHATOU, FRANCIA

DIRECTOR

DIRECCION: L'OREAL
14, RUE ROYALE



75008 PARIS, FRANCIA

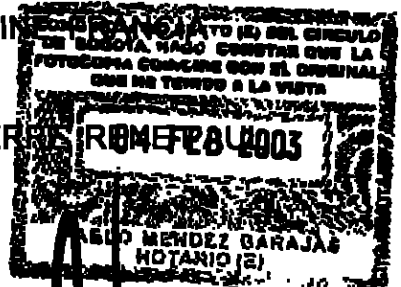
REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No:

R.C.S B632012100
 REPRESENTADO POR: SR. SOMNOTET, MICHEL PIERRE RAOUL
 FECHA NACIMIENTO: FEBRERO 6, 1940
 LUGAR NACIMIENTO: 37110 CHÂTEAU RENAULT
 PAIS: FRANCIA
 NACIONALIDAD: FRANCESA
 DIRECCIÓN: 52 AVENUE BOSQUET
 75007 PARIS, FRANCIA

FUNCIONARIO EJECUTIVO JEFE & DIRECTOR

SR. GUÉRIN, HERVÉ BERNARD LUCIEN
 FECHA NACIMIENTO: JULIO 4, 1941
 LUGAR NACIMIENTO: RABAT
 PAIS: MARRUECOS
 NACIONALIDAD: FRANCESA
 DIRECCIÓN: 17, AVENUE DE MADRID
 92200 NEULLY-SUR-SEINE

DIRECTOR: SR. BARBIER DE LA SERRE
 FECHA NACIMIENTO: JULIO 3, 1940
 LUGAR NACIMIENTO: 22770 LANCIEUX
 PAIS: FRANCIA
 NACIONALIDAD: FRANCESA
 DIRECCIÓN: 26, RUE BARBET-DE-JOUY



Katia
 KATIA SALAMANCA
 TRADUCTORA
 RES. MINISTERIO 1-18

75007 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR: SR. CASTRES SAINT-MARTIN, PIERRE HENRI
JOSEPH GUY

FECHA NACIMIENTO: ABRIL 12, 1936

LUGAR NACIMIENTO: 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

PAIS: FRANCIA

NACIONALIDAD: FRANCESA

DIRECCIÓN: 11, RUE DE PORTO-RICHE
92190 MEUDON, FRANCIA

DIRECTOR: ELF AQUITAINE S.A.

DIRECCIÓN: TOUR ELF
2, PLACE DE LA COUPOLE
LA DEFENSE 6
92400 COURBEVOIE, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE NANTERRE No.:

R.C.S. B 552120784

REPRESENTADO POR: SR. LEON, JEAN-PAUL EMMANUEL

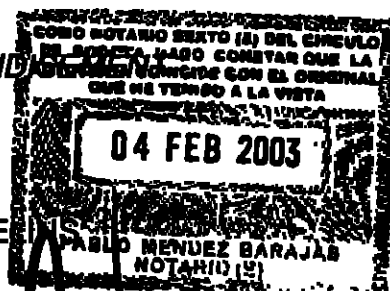
FECHA DE NACIMIENTO: JULIO 27, 1937

LUGAR NACIMIENTO: 75016 PARIS 16TH ARRONDISSEMENT

PAIS: FRANCIA

NACIONALIDAD: FRANCESA

DIRECCIÓN: 10^{BIS}, AVENUE DES GOBELINS
75005 PARIS, FRANCIA

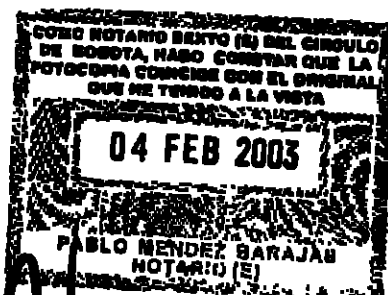


Katia
KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA JURADA
PSE. NANTERRE 14 5104

DIRECTOR: SR. DE GENNES, PIERRE GILLES ROBERT
YVES
FECHA DE NACIMIENTO: OCTUBRE 24, 1932
LUGAR NACIMIENTO: 75016 PARIS 16TH ARRONDISSEMENT
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 10, RUE VAUQUELIN
75005 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR: SR. OWEN JONES, LINDSAY HARWOOD
FECHA DE NACIMIENTO: MARZO 17, 1946
LUGAR NACIMIENTO: WALLASEY
PAIS: REINO UNIDO
NACIONALIDAD: BRITANICA
DIRECCIÓN: 14, RUE ROYALE
75005 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR: SR. WEYMULLER, STANISLAS BRUNO HENRI
ERNEST
FECHA DE NACIMIENTO: SEPTIEMBRE 5, 1948
LUGAR NACIMIENTO: 68100 MULHOUSE
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 12, RUE PAUL-VALERY
75005 PARIS, FRANCIA



DIRECTOR: SR. CASTAIGNE, ROBERT MARIE PAUL
FECHA DE NACIMIENTO: ABRIL 27, 1946

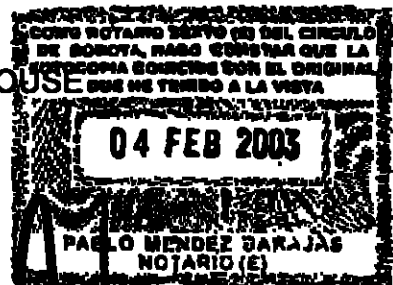
Katia
KATIA SATAMANCA DE ABREU
INTERPRETE OFICIAL
RES. MINISTERIO 3288

LUGAR NACIMIENTO: 52100 ST DIZIER
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 8, AVENUE CHARLES DE GAULLE
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

DIRECTOR: SR. DESMAREST THIERRY
FECHA DE NACIMIENTO: DICIEMBRE 18, 1945
LUGAR NACIMIENTO: 75012 PARIS, 12TH ARRONDISSEMENT
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 189 BOULEVARD SAINT GERMAIN
75007 PARIS, FRANCIA

AUDITOR LEGAL TITULAR
ERNST & YOUNG AUDIT S.A.
DIRECCION: 4 RUE AUBER
75009 PARIS, FRANCIA
REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
R.C.S. B344366315

AUDITOR LEGAL TITULAR
BEFEC-PRICE WATERHOUSE
DIRECCIÓN: 11, RUE MARGUERITTE
75017 PARIS, FRANCIA
REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
R.C.S. B672006483




KATIA SALAMANCA DE 1977
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3268

AUDITOR LEGAL SUPLENTE:

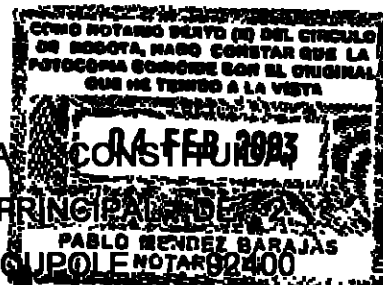
SR. PERRIN, BRUNO
FECHA NACIMIENTO: DICIEMBRE 3, 1955
LUGAR NACIMIENTO: NUEVA YORK
PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCION: 100, RUE RAYMOND-LOSSERAND
 75014 PARIS, FRANCIA

AUDITOR LEGAL SUPLENTE:

SR. DENIZEAU, JACQUES
FECHA NACIMIENTO: OCTUBRE 23, 1949
LUGAR NACIMIENTO: 49 ANGERS
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCION: 11, RUE MARGUERITTE
 75017 PARIS, FRANCIA

INFORMACION RELATIVA A LA ACTIVIDAD COMERCIAL:

ORIGEN DE LA COMPAÑIA: ESTA COMPAÑIA, YA CONSTITUIDA EN FRANCIA, TRANSFIERE SU SEDE PRINCIPAL A LA PLACE DE LA COUPOLE NOTARIE EN COURBEVOIE, FRANCIA A PARTIR DE DICIEMBRE 18, 1998, No. DE REGISTRO CORPORATIVO ANTERIOR 94B02598



K. L. L.
 KATIA SALAMANCA DE ASESOR
 IS. NOTARIA CENTRAL
 RES. MINISTERIO 3334

ORIGEN DEL NEGOCIO: ESTABLECIMIENTO

ACTIVIDAD CORPORATIVA: TOMA DE INTERESES Y DE PARTICIPACIONES EN TODAS LAS EMPRESAS O SOCIEDADES ESPECIALMENTE EN LOS SECTORES DE LA SALUD Y DE LA QUIMICA FINA, DE LA TERAPEUTICA HUMANA Y ANIMAL, DE LA NUTRICION Y DE LAS BIOINDUSTRIAS.

DIRECCION DEL ESTABLECIMIENTO PRINCIPAL

174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FRANCIA

COMIENZO DE LA OPERACION MAYO 11, 1994

MODO DE OPERACION DIRECTA

OBSERVACIONES

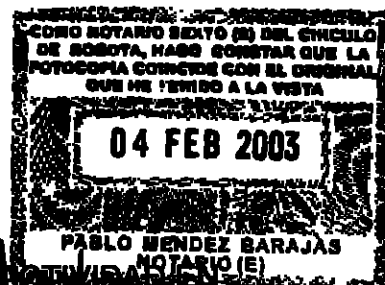
FECHA: 11 DE ENERO 1999

OBSERVACION No. 81033

LA COMPAÑIA NO MANTIENE NINGUNA ACTIVIDAD EN LA ANTIGUA SEDE PRINCIPAL

FECHA: 16 DE JUNIO 1999

OBSERVACION No. 16154



KATIA SALAMANCA DE ARTEH
INDEFINIDA COTIZACION
RES. MIN. JUSTICIA 5294

COMPAÑÍA QUE PARTICIPO EN LA FUSION:

NOMBRE CORPORATIVO: SANOFI
ESTRUCTURA LEGAL: SOCIEDAD ANOMINA
SEDE PRINCIPAL: 174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FRANCIA
REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
R.C.S. 732 059 332

FECHA: JUNIO 29, 1999
OBSERVACION No. 18854

COMPAÑÍA QUE PARTICIPO EN LA FUSION:

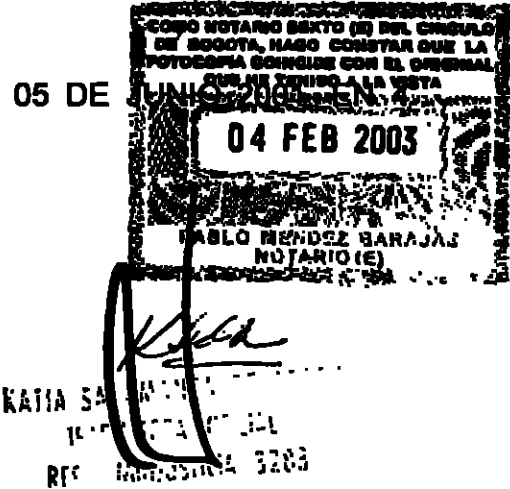
NOMBRE CORPORATIVO: SYNTHELABO
ESTRUCTURA LEGAL: SOCIEDAD ANOMINA
SEDE PRINCIPAL: 22, AVENUE GALILEE
92350 LE PLESSIS-ROBINSON,
FRANCIA
REGISTRO CORPORATIVO DE NANTERRE No.:
R.C.S. B572 140 945

EXTRACTO EXPEDIDO EN PARIS, FRANCIA EL 05 DE JUNIO DE 1999 EN 4 PAGINAS.

EL REGISTRADOR,

Firma (en blanco)

DERECHOS DE REGISTRO DEL TRIBUNAL



(Decreto 86.1098 de Octubre 10, 1986)

antes de impuestos: 0.00 FRF

EXTRACTO DE REGISTRO CORPORATIVO

EXTRACTO DE MAYO 31, 2001

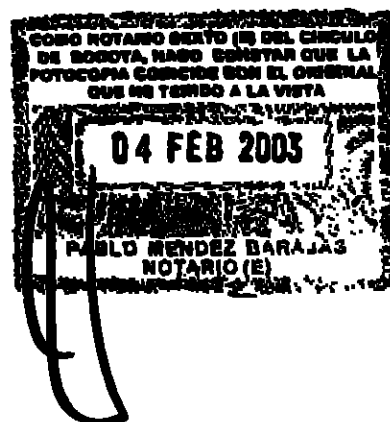
0.00% V.A.T.: 0.00 FRF

I.E. Total excluidos impuestos: 0.00 FRF

TODA COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO, AUN CERTIFICADA COMO
AUTENTICA Y PRECISA, NO TIENE VALIDEZ

===== FIN DEL EXTRACTO =====

K. Saamanca
KATIA SAAMANCA DE ABREU
TRABAJADORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

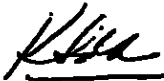


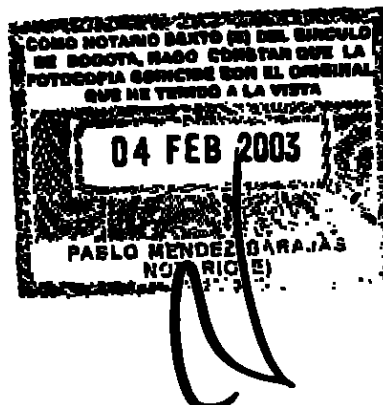
SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCIA 0100099601 / MINITEL

EXTRACTO DEL REGISTRO COPORATIVO
EXTRACTO K^{BIS}

MATRICULA EN EL REGISTRO CORPORATIVO


KATIA SALAMANCA DE ARREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. República Francesa

El presente acto público

2. ha sido firmado por (nombre ilegible)

3. actuando en su condición de (ilegible)

4. lleva el sello de (ilegible)

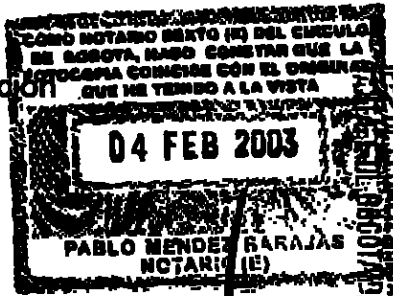
CERTIFICADO

5. En París, el 9/10/01

7. Por el Procurador General de la Corte de Apelación

8. Bajo el No. 69147

9. Sello de la Corte de Apelación de París.



Firma
Firmado: (firma ilegible)

Katia Salamanca
KATIA SALAMANCA DE ABREU
OFICIAL
REF. F. JUSTICIA 2028

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
182831
KATIA SALAMANCA
LA FOTOCOPIA APARECE EN EL ORIGINAL
DE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
2001 OCT 23 A 11:31
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Los abajo firmados.

SANCFI-SYNTHELABO, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia,

con domicilio en

174 avenue de France, 75013 Paris, France

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo lo. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado el 14 de Agosto de 2001

Vu pour certification
matérial de la signature

The undersigned,

SAN FI-SYNTHELABO, a corporation organized and existing under the laws of France,

of

174 avenue de France, 75013 Paris, France.

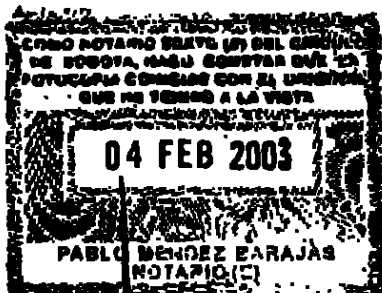
hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article, 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in cast, of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize them to act on our behalf, as complainants, respondents or defendants, before the competent authorities, with all powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required. We hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this Tuesday August 14th, 2001

Christophe LELIEUR - Trademark Lawyer



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. — République Française
2. — Le présent acte public a été signé par *M. KOENIG*
3. — agissant en qualité de *Notaire*
4. — est revêtu du sceau de *en l'absence*

ATTESTE

5. — à Paris le *23 AOUT 2001*
 7. — Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
- Sous N° *55754/07*

..... signature

Bc



SANOFI-SYNTHELABO

Société Anonyme au capital de 1 462 286 436 €
Siège social : 174, avenue de France 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

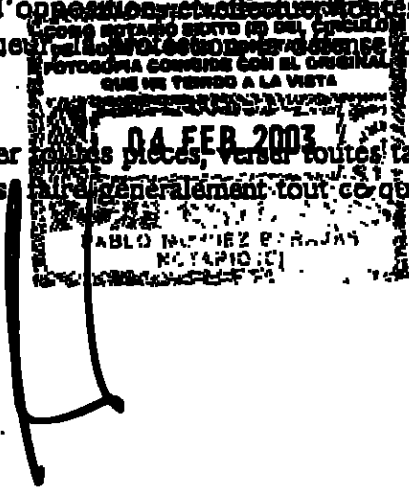
SUBDELEGATION DE POUVOIRS

Directeur Juridique, dûment habilité à l'effet des présentes par délégation de pouvoirs en date du 19 mai 1999 de Monsieur Jean-François DEHECQ, Président du conseil d'administration de la société SANOFI-SYNTHELABO,

subdélègue à Christophe LELIEUR, Juriste au Département « Marques », salarié de la SANOFI-SYNTHELABO GROUPE, société anonyme au capital de 26 216 576 Euros, ayant son siège social 174, avenue de France 75013 PARIS - France - étant précisé que la société SANOFI-SYNTHELABO GROUPE est détenue à 100 % par la société SANOFI-SYNTHELABO, afin qu'il en fasse usage au nom et pour le compte de la société SANOFI-SYNTHELABO, les pouvoirs de :

- requérir de l'Institut National de la Propriété Industrielle, ou de tout office ou bureau étranger national ou supranational, le dépôt et l'enregistrement de toute marque, tout modèle, dessin, sigle, logotype, et effectuer toutes les formalités nécessaires à l'effet d'obtenir leur enregistrement ;
- signer tout document nécessaire au dépôt, à la conservation et à toute procédure relative aux marques et modèles, y compris notamment la procédure d'opposition, et effectuer toutes les formalités nécessaires à l'effet d'assurer le maintien en vigueur de la protection de la marque ou le retrait desdits marques et modèles.

Et, en conséquence, présenter toutes requêtes, signer et approuver toutes pièces, verser toutes taxes, retirer tous titres, substituer tout ou partie des présents pouvoirs, faire généralement tout ce qui est utile pour l'exécution de la présente délégation.



EXTRAIT K B I S

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE :
R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)
EXTRAIT AU : 09 SEPTEMBRE 2001

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

RAISON SOCIALE (DENOMINATION) - SIGLE
SANOFI-SYNTHELABO

FORME JURIDIQUE : SOCIETE ANONYME
AU CAPITAL DE 1.462.883.492 EUR

ADRESSE DU SIEGE
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DUREE DE LA SOCIETE : JUSQU'AU 18 MAI 2093
DATE D'ARRETE DES COMPTES LE 31 DECEMBRE

CONSTITUTION
DEPOT DE L'ACTE : LE 17 MAI 1994 NUMERO 011745 AU GREFFE DU
TRIBUNAL DE NANTERRE
PUBLICATION : JOURNAL LA GAZETTE DU PALAIS DU 12 MAI 1994

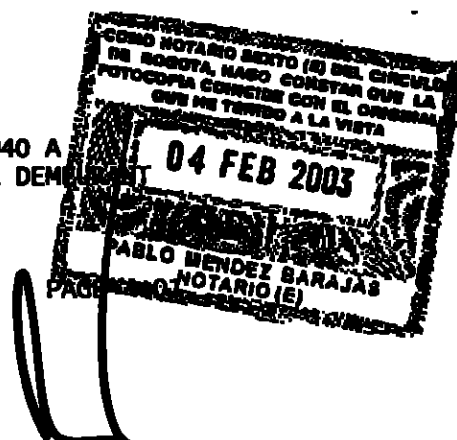
TRANSFERT DE NANTERRE

DEPOT D'ACTE AU GREFFE DE PARIS LE 11 JANVIER 1999 NUMERO 000450
PUBLICATION AU GREFFE DU NOUVEAU SIEGE : JOURNAL LE PUBLICATEUR
LEGAL DU 24 DECEMBRE 1998

ADMINISTRATION

PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION MONSIEUR DEHECQ JEAN-FRANCOIS
NE(E) LE 01 JANVIER 1940 COMMUNE DE NAISSANCE NANTES 44000 PAYS
FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
28 R ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

ADMINISTRATEUR L'OREAL
14 R ROYALE 75008 PARIS
NO RCS PARIS 8632012100
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR SOMNOLET MICHEL PIERRE RAOUL NE(E) LE 06 02 1940 A
CHATEAU RENAULT 37110 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMURANT
52 AV BOSQUET 75007 PARIS



Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

E X T R A I T K B I S

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

ADMINISTRATEUR MONSIEUR GUERIN HERVE BERNARD LUCIEN
NE(E) LE 04 JUILLET 1941 COMMUNE DE NAISSANCE RABAT PAYS MAROC
NATIONALITE FRANCAISE
17 AV DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR BARBIER DE LA SERRE RENE PAUL
NE(E) LE 03 JUILLET 1940 COMMUNE DE NAISSANCE LANCIEUX 22770 PAYS
FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
26 R BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NE(E) LE 12 AVRIL 1936 COMMUNE DE NAISSANCE BOULOGNE BILLANCOURT
92100 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
11 R DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRATEUR ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2 PCE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 92400 COURBEVOIE
NO RCS NANTERRE B552120784
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR LEON JEAN PAUL EMMANUEL NE(E) LE 27 07 1937 A PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT 10
BIS AVENUE DES Gobelins 75005 PARIS

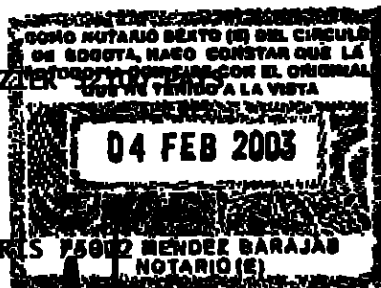
ADMINISTRATEUR MONSIEUR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NE(E) LE 24 OCTOBRE 1932 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
10 R VAUQUELIN 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NE(E) LE 17 MARS 1946 COMMUNE DE NAISSANCE WALLASEY PAYS
ROYAUME-UNI
NATIONALITE ROYAUME UNI
14 R ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NE(E) LE 05 SEPTEMBRE 1948 COMMUNE DE NAISSANCE MULHOUSE 68100
PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
2 PCE DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTAIGNE ROBERT MARIE PAUL
NE(E) LE 27 AVRIL 1946 COMMUNE DE NAISSANCE ST DIZIER
FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
2 PCE DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR DESMAREST THIERRY
NE(E) LE 18 DECEMBRE 1945 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75012
ARRONDISSEMENT 12 PAYS FRANCE



PAGE 02

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

EXTRAIT K B I S

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

NATIONALITE FRANCAISE
2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE ERNST & YOUNG AUDIT
4 R AUBER 75009 PARIS
NO RCS PARIS B344366315

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11 RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
NO RCS PARIS B672006483

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR PERRIN BRUNO
NE(E) LE 03 DECEMBRE 1955 COMMUNE DE NAISSANCE NEW YORK PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
NATIONALITE FRANCAISE
100 R RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR COLL PIERRE
NE(E) LE 15 DECEMBRE 1954 COMMUNE DE NAISSANCE OUAGADOUGOU PAYS
BURKINA FASO
NATIONALITE FRANCAISE
11 R MARGUERITTE 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE :

ORIGINE DE LA SOCIETE : CETTE SOCIETE ,DEJA CONSTITUEE, TRANSFERE
SON SIEGE DE 2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE
A COMPTER DU 18 DECEMBRE 1998 ANCIEN N° RCS 94B02598

ORIGINE DU FONDS : CREATION D'UN FONDS DE COMMERCE

ACTIVITE : ACTIVITE DE PRISES D'INTERETS ET DE PARTICIPATIONS DANS
TOUTES ENTREPRISES OU SOCIETES NOTAMMENT DES SECTEURS DE LA SANTE
ET DE LA CHIMIE FINE, DE LA THERAPEUTIQUE HUMAINE ET ANIMALE, DE
LA NUTRITION ET DES BIOS INDUSTRIES

ADRESSE DU PRINCIPAL ETABLISSEMENT
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

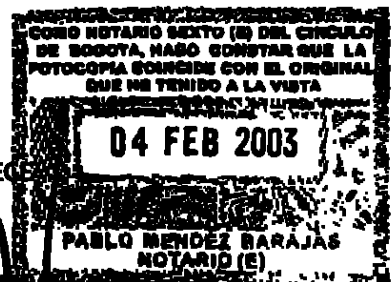
DEBUT D'EXPLOITATION LE 11 MAI 1994

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

OBSERVATIONS

DATE : 11 JANVIER 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 81033
LA SOCIETE NE CONSERVE AUCUNE ACTIVITE A SON ANCIEN SIEGE

DATE : 16 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 16154
SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
SANOFI FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 174 AVENUE DE



PAGE 03

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

EXTRAIT K B I S

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

FRANCE 75013 PARIS RCS 732 059 332 RCS PARIS

DATE : 29 JUIN 1999

NUMERO DE L'OBSERVATION : 18854

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION

SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE

GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON RCS NANTERRE : B 572 140 945

DATE : 27 JUIN 2001

NUMERO DE L'OBSERVATION : 15912

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION

LABORATOIRES SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE

SOCIAL 22 AVENUE GALILEE 92350 NANTERRE RCS B 397 855 750

EXTRAIT DELIVRE A PARIS

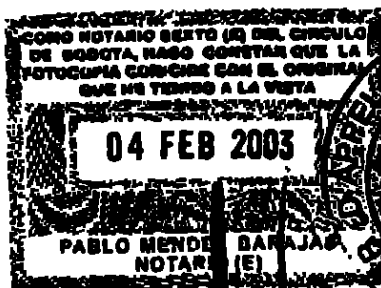
LE 11 SEPTEMBRE 2001 SUR 04 PAGES.

LE GREFFIER ,

DROITS DE GREFFE (DECRET 86-1098 DU 10 OCTOBRE 1986) : H.T 0,00 F
T.V.A. 0,00 % : 0,00 F -SOIT TTC 0,00 F

TOUTE REPRODUCTION MEME CERTIFIEE CONFORME, DU PRESENT EXTRAIT, EST SANS VALEUR.
FIN DE L'EXTRAIT

PAGE 04



APPROUVE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par
3. - agissant en qualité de
4. - est revêtu du sceau de

DE PARIS ATILSI
le 9/10/01
J'ai pris la Cour d'Appel
6/14/01
PROTECTOR GENERAL

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

Expediente No		04002002.	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Un sobre q contiene
arte final.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/FR 02/02500

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7 C07D401/12 A61K31/404 A61P5/00 C07D401/14 C07D403/12

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 95 18105 A (SANOFI) Julio 6, 1995 (1995-07-06) citado en la solicitud reivindicaciones	1, 6, 7
A	GB 2 326 639 A (MERCK & CO., INC.) Diciembre 30, 1998 (1998-12-30) Reivindicaciones 1,7,8	1, 6, 7

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

31 de Enero de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

10/02/2003

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl;
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Van Bijlen, H

Forma PCT/ISA/210 (hoja segunda) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 02/02500

Documentos de Patente citados en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de Patentes	Fecha de Publicación
WO 9518105 A	06-07-1995	FR 2714378 A1	30-06-1995
		AT 213727 T	15-03-2002
		DE 69429984 D1	04-04-2002
		DE 69429984 T2	17-10-2002
		DK 687251 T3	03-06-2002
		EP 0687251 A1	20-12-1995
		ES 2173172 T3	16-10-2002
		WO 9518105 A1	06-07-1995
		JP 3263081 B2	04-03-2002
		JP 8507092 T	30-07-1996
		PT 687251 T	30-08-2002
		US 5594023 A	14-01-1997
		US 5773612 A	30-06-1998
GB 2326639 A	30-12-1998	US 5968938 A	19-10-1999

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/FR 02/02500

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 A61K31/404 A61P5/00 C07D401/14 C07D403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 18105 A (SANOFI) 6 July 1995 (1995-07-06) cited in the application claims	1,6,7
A	GB 2 326 639 A (MERCK & CO., INC.) 30 December 1998 (1998-12-30) claims 1,7,8	1,6,7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2003

Date of mailing of the international search report

10/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlten, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No
PCT/FR 02/02500

34
30

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9518105	A	06-07-1995	FR 2714378 A1	30-06-1995
			AT 213727 T	15-03-2002
			DE 69429984 D1	04-04-2002
			DE 69429984 T2	17-10-2002
			DK 687251 T3	03-06-2002
			EP 0687251 A1	20-12-1995
			ES 2173172 T3	16-10-2002
			WO 9518105 A1	06-07-1995
			JP 3263081 B2	04-03-2002
			JP 8507092 T	30-07-1996
			PT 687251 T	30-08-2002
			US 5594023 A	14-01-1997
			US 5773612 A	30-06-1998
GB 2326639	A	30-12-1998	US 5968938 A	19-10-1999

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Enero 30 de 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/008407 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 401/12, 401/14, 403/12, A61K 31/496, A61P 13/00

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/FR02/02500

(22) Fecha de Registro Internacional: Julio 15 de 2002
(15.07.2002)

(25) Idioma de registro: Francés

(26) Idioma de Publicación: Francés

(30) Información de Prioridad:

01/10,359 Julio 17 de 2001 (17.07.2001) FR

(71) Solicitante: (Para todos los Estados Designados excepto
Grenada, Estados Unidos de América); SANOFI-SYNTHELABO
[FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (Para Estados Unidos de América
Solamente): DI MALTA, Alain [FR/FR]; 170, rue de Vigneblle, F-
34980 Saint-Clément-de-Rivière (FR). GARCIA, Georges [FR/FR];
76, chemin de la Bergerie,

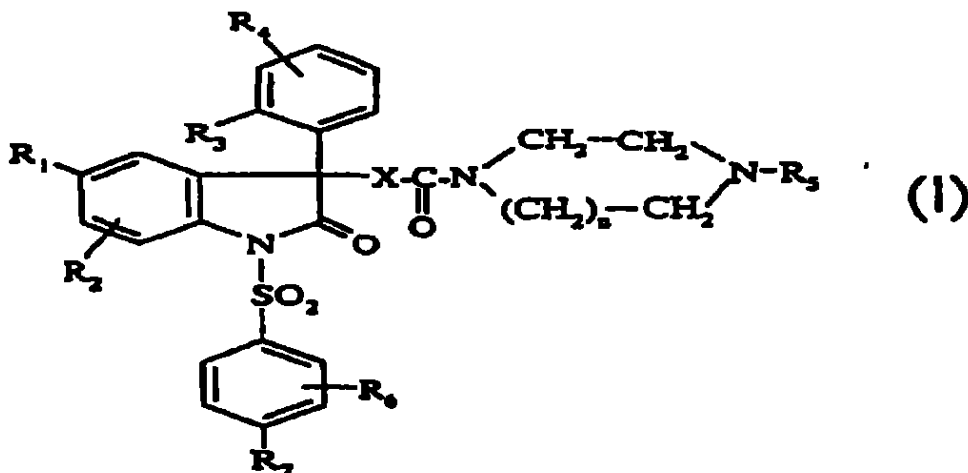
F-34110 Frontignan (FR). ROUX Richard [FR/FR]; 420, chemin des
Rossignols, F-34570 Vailhauques (FR). SCHOENTJES, Bruno
[FR/FR]; 21, rue Déserte, F-67000 Strasbourg (FR). SERRADEIL-LE
GAL, Claudine [FR/FR]; 45 avenue des Troubadours, F- 31750
Esclaquens (FR). TONERRE, Bernard [FR/FR]; 96, impasse le
Vallon, F-34570 Vailhauques (FR). WAGNON, jean [FR/FR]; 90 rue
des Galaxies, Le Hameau de la Rauze, F-34070 Montpellier (FR)

(74) Agente: THOURET-LEMAITRE. Elisabeth; Sanofi-Synthelabo,
174, avenue de France, F- 75013 Paris (FR).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(54) Título: "DERIVADOS DE 1-FENILSULFONIL -1, 3 DIHIDRO -2H-INDOL -2-ONA, SU
PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA"

(57) Resumen: La invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), así como sus sales de
adición con ácidos o sales orgánicas, sus solvatos y/o hidrato(s), que muestran afinidad y
selectividad por los receptores V1b arginina-vasopresina y/o por los receptores ocitocina, y
además, por ciertos compuestos un afinidad por los receptores V1a. La invención también se
relaciona con el método para prepararlos, compuestos intermedios de fórmula (IV) útiles para su
preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso para preparar
medicamentos.



Sanofi 36
SSLOO24/DM
32

2) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International publication date
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International publication number
WO 03/008407 A3

(51) International patent classification⁷: C07D 401/12,
401/14, 403/12, A61K 31/496, A61P 13/00

(21) International application number: PCT/FR02/02500

(22) International filing date: 15 July 2002 (15.07.2002)

(25) Language of filing: French

(26) Language of publication: French

(30) Data relating to the priority:
01/10,359 17 July 2001 (17.07.2001) FR

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (US only): DI MALTA, Alain [FR/FR]; 170, rue de Vigneblle, F-34980 Saint-Clément-de-Rivière (FR). GARCIA, Georges [FR/FR]; 76, chemin de la Bergerie,

F-34110 Frontignan (FR). ROUX, Richard [FR/FR]; 420, chemin des Rossignols, F-34570 Vailhauges (FR). SCHOENTJES, Bruno [FR/FR]; 21, rue Déserte, F-67000 Strasbourg (FR). SERRADEIL-LE GAL, Claudine [FR/FR]; 45, avenue des Troubadours, F-31750 Escalquens (FR). TONNERRE, Bernard [FR/FR]; 96, impasse le Vallon, F-34570 Vailhauges (FR). WAGNON, Jean [FR/FR]; 90, rue des Galaxies, Le Hameau de la Rauze, F-34070 Montpellier (FR).

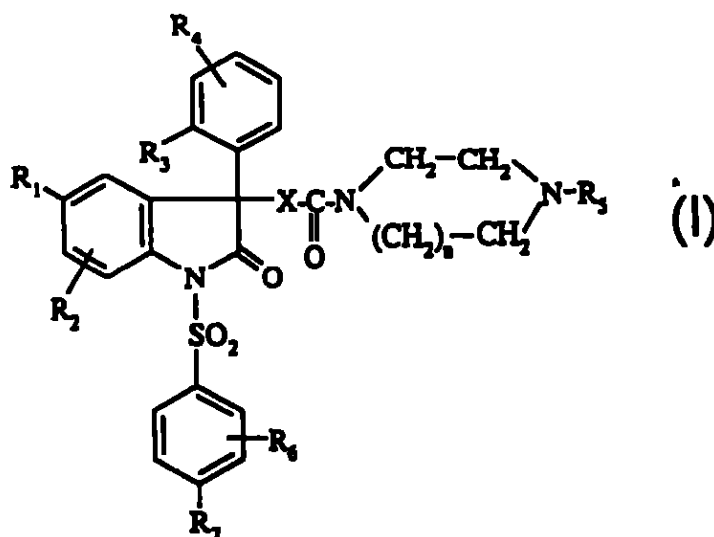
(74) Representative: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Designated states (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[continued on next page]

As printed
(54) Title: PHENYLSULFONYL-1,3-DIHYDRO-2H-INDOLE-2-ONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC USE

(54) Titre : DERIVES DE 1-PHENYLSULFONYL-1,3-DIHYDRO-2H-INDOL-2-ONE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), as well as their addition salts with acids or organic salts, their solvates and/or hydrate(s), exhibiting affinity and selectivity for arginine-vasopressin V_{1b} receptors and/or for oxytocin receptors, and further, for certain compounds an affinity for V_{1b} receptors. The invention also concerns the method for preparing them, intermediate compounds of formula (IV) useful for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use for preparing medicines.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I), ainsi que leurs sels avec des acides ou organiques, leurs solvates ou leur hydrates, présentant une affinité et une sélectivité pour les récepteurs V_{1b} de

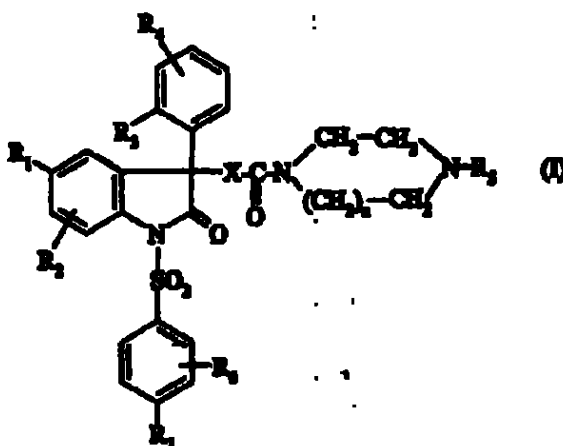
l'arginine-vasopressine et/ou pour les récepteurs de l'ocytocine et, de plus, pour certains composés une affinité pour les récepteurs V_{1b}. L'invention concerne également leur procédé de préparation, les composés intermédiaires de formule (IV) utiles pour leur préparation, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour la préparation de médicaments.

WO 03/008407 A3

**CAPTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

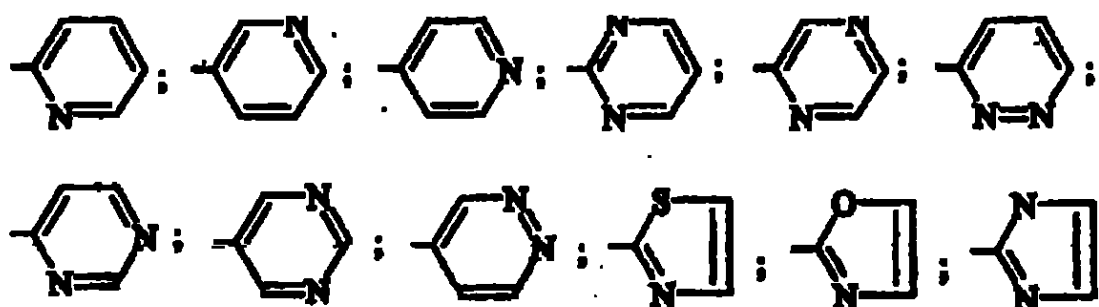
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en la cual:

- n es 1 o 2;
- X representa un grupo -CH₂-; -O-; -NH-; -O-CH₂-; -NH-CH₂-; -NH-CH₂-CH₂-;
- R₁ representa un átomo de halógeno; un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄);
- R₂ representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo (C₁-C₄); un alcoxi (C₁-C₄); un radical trifluorometilo;
- R₃ representa un átomo de halógeno; un alquilo (C₁-C₃); un alcoxi (C₁-C₃); un radical trifluorometilo, un radical trifluorometoxi;
- R₄ representa un átomo de hidrógeno; un halógeno; un alquilo (C₁-C₃); un alcoxi (C₁-C₃);
- R₅ representa un radical elegido entre:



- R_6 representa un alcoxi (C_1-C_4);

- R_7 representa un alcoxi (C_1-C_4);

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

caracterizado porque:

- n y X son tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

- R_1 representa un átomo de cloro o un radical metilo;

- R_2 representa un átomo de hidrógeno o está en posición -6- del indol-2-ona y representa un átomo de cloro, un radical metilo, un radical metoxi o un radical trifluorometilo;

- R_3 representa un átomo de cloro, un átomo de flúor, un radical metoxi, un radical etoxi, un radical isopropoxi, un radical trifluorometilo o un radical trifluorometoxi;

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi;
 - R₅ representa un 2-piridinilo, un 3-piridinilo, un 4-piridinilo, un 2-pirimidinilo, un 2-pirazinilo, un 3-piridazinilo, un 1,3-tiazol-2-ilo;
 - R₆ está en posición -2- del fenilo y representa un radical metoxi;
 - R₇ representa un radical metoxi;
- así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

3. Un compuesto caracterizado porque se elige entre:

- 5-Cloro-3-(2-etoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-Cloro-3-(2-isopropoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 4-(2-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;
- 4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

- N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)homopiperazina-1-carboxamida;
- N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(3-iridinil)piperazina-1-carboxamida;
- N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)homopiperazina-1-carboxamida;
- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-3-[[3-oxo-3-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]propil]amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5,6-Dicloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 4-(4-Piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
- 4-(4-Piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metoxi-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

- N-[5-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(2-piridinil)piperazina-1-carboxamida;
- N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida;
- N-[6-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida;
- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-(2-fluorofenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5,6-Dicloro-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-(2-fluorofenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-Cloro-3-[(2,3-dimetoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(3-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-homopiperazin]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(1,3-tiazol-2-il)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

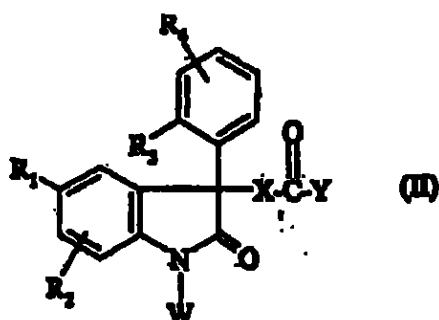
- 4-(3-Piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-clor -1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-ox - 2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

- 4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

en forma de isómeros ópticamente puros o en forma de mezcla, así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

4. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque:

se hace reacción un compuesto de fórmula:



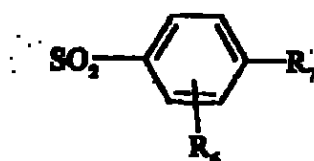
en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X , son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I), e:

- Y representa un hidróxido o un átomo de cloro cuando X representa un grupo $-CH_2-$; $-OCH_2-$; $-NH-CH_2-$; $-NH-CH_2-CH_2-$;

- ó Y representa un fenoxi cuando X representa un grupo $-O-$; $-NH-$;

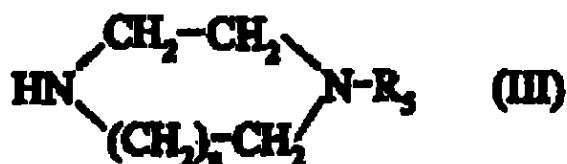
- W representa un átomo de hidrógeno cuando X representa un grupo $-CH_2-$; $-OCH_2-$;

- ó W representa un grupo



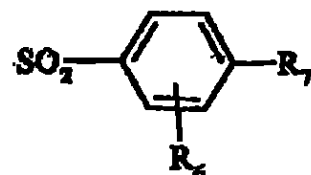
en el cual R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) cuando X representa un grupo $-O-$; $-NH-$; $-NH-CH_2-$; $-NH-CH_2-CH_2-$;

con un compuesto de fórmula:



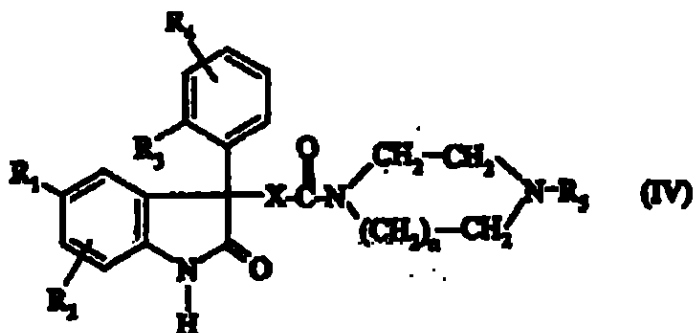
en la cual n y R_3 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I);

- cuando W representa un grupo

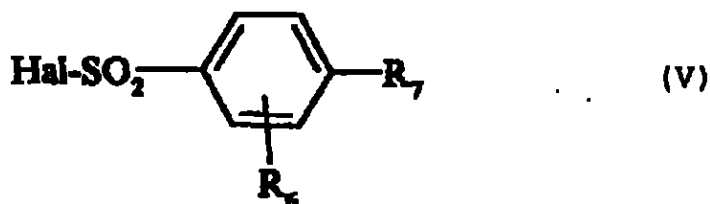


se obtiene el compuesto de fórmula (I) esperado;

- ó cuando W representa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar, en presencia de una base, el compuesto así obtenido, de fórmula:

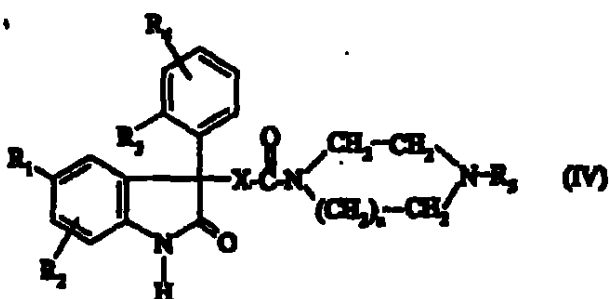


con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:



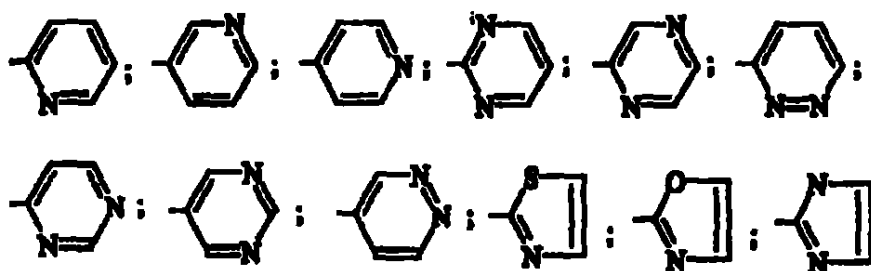
en la cual R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

5. Compuesto de fórmula:



en la cual:

- n es 1 ó 2;
- X representa un grupo $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-$;
- R_1 representa un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_4); un alcoxi (C_1-C_4);
- R_2 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_4); un alcoxi (C_1-C_4), un radical trifluorometilo;
- R_3 representa un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_3); un alcoxi (C_1-C_3); un radical trifluorometilo; un radical trifluorometoxi;
- R_4 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_3); un alcoxi (C_1-C_3);
- R_5 representa un radical elegido entre:



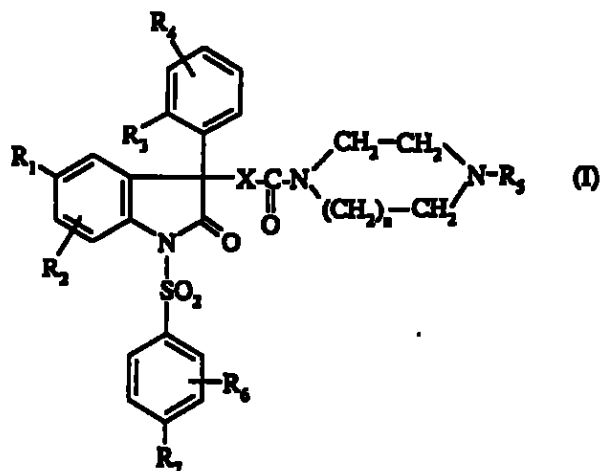
así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma de isómeros ópticamente puros o en forma de mezcla.

6. Medicamento **caracterizado** porque está constituido por un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o por una de sus sales con ácidos minerales u orgánicos, uno de sus solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.
7. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende como principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales con ácidos minerales u orgánicos, de sus solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, así como uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
8. Utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de sus sales con ácidos minerales u orgánicos, de sus solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de medicamentos destinados a tratar las afecciones cardiovasculares, el estrés, la ansiedad, la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo, los ataques de pánico, las afecciones del sistema renal, las afecciones del sistema gástrico, el cáncer pulmonar de célula pequeña, la obesidad, la diabetes

de tipo II, la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia, la aterosclerosis, el síndrome de Cushing, la dismenorrea y el trabajo prematuro.

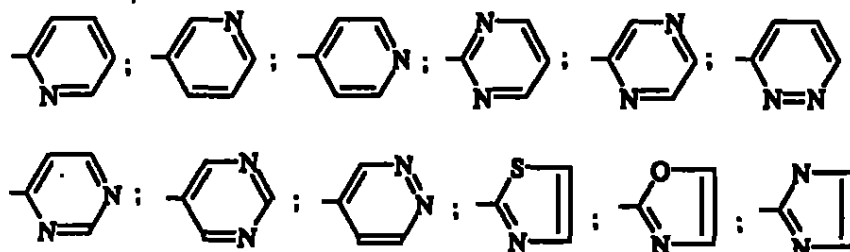
CLAIMS

1. Compound of formula:



in which:

- 5 - n is 1 or 2;
- X represents a group -CH₂-; -O-; -NH-; -O-CH₂-; -NH-CH₂-; -NH-CH₂-CH₂-;
- R₁ represents a halogen atom; a (C₁-C₄)alkyl; a (C₁-C₄)alkoxy;
- 10 - R₂ represents a hydrogen atom; a halogen atom; a (C₁-C₄)alkyl; a (C₁-C₄)alkoxy; a trifluoromethyl radical;
- R₃ represents a halogen atom; a (C₁-C₃)alkyl; a (C₁-C₃)alkoxy; a trifluoromethyl radical; a trifluoromethoxy radical;
- 15 - R₄ represents a hydrogen atom; a halogen atom; a (C₁-C₃)alkyl; a (C₁-C₃)alkoxy;
- R₅ represents a radical chosen from:



- R_5 represents a (C_1-C_4) alkoxy;

- R_7 represents a (C_1-C_4) alkoxy;

5 and also the salts thereof with mineral or organic acids, the solvates thereof and/or the hydrates thereof.

2. Compound according to Claim 1, in which:

- n and X are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1;
- R_1 represents a chlorine atom or a methyl radical;
- R_2 represents a hydrogen atom or is in position -6 of the indol-2-one and represents a chlorine atom, a methyl radical, a methoxy radical or a trifluoromethyl radical;
- R_3 represents a chlorine atom, a fluorine atom, a methoxy radical, an ethoxy radical, an isopropoxy radical, a trifluoromethyl radical or a trifluoromethoxy radical;
- R_4 represents a hydrogen atom or a methoxy radical;
- R_5 represents a 2-pyridyl, a 3-pyridyl, a 4-pyridyl, a 2-pyrimidinyl, a 2-pyrazinyl, a 3-pyridazinyl or a 1,3-thiazol-2-yl;
- R_6 is in position -2 of the phenyl and represents a methoxy radical;
- R_7 represents a methoxy radical;

and also the salts thereof with mineral or organic acids, and the solvates and/or hydrates thereof.

3. Compound chosen from:

- 5-chloro-3-(2-ethoxyphenyl)-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5-chloro-3-(2-isopropoxyphenyl)-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5 - 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(2-pyridyl)-1-piperazinecarboxylate;
- 10 - 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-isopropoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-pyridyl)-1-piperazinecarboxylate;
- N-[5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-pyridyl)homopiperazine-1-carboxamide;
- 15 - N-[5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-isopropoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(3-pyridyl)piperazine-1-carboxamide;
- N-[5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-isopropoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-pyridyl)piperazine-1-carboxamide;
- 20 - 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-3-[[3-oxo-3-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]propyl]amino]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 25 - 5,6-dichloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 30 - 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-pyridyl)-1-piperazinecarboxylate;

- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-
6-methoxy-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-
indol-3-yl 4-(4-pyridyl)-1-piperazinecarboxylate;
- N-[5-chloro-3-(2-chlorophenyl)-1-[(2,4-
5 dimethoxyphenyl)sulphonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-
3-yl]-4-(2-pyridyl)piperazine-1-carboxamide;
- N-[5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)-
sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-2,3-
dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-pyridyl)piperazine-1-
10 carboxamide;
- N-[6-chloro-3-(2-chlorophenyl)-1-[(2,4-
dimethoxyphenyl)sulphonyl]-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-
1H-indol-3-yl]-4-(4-pyridyl)piperazine-1-carboxamide;
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-
15 3-(2-fluorophenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-
piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5,6-dichloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)-
sulphonyl]-3-(2-fluorophenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(4-
pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-
20 one;
- 5-chloro-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[(2,4-
dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-
piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-
25 3-(2-ethoxyphenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(3-pyridyl)-1-
piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-
3-(2-isopropoxyphenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(3-pyridyl)-1-
piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 30 - 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-
3-(2-isopropoxyphenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-
homopiperazine]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-
3-(2-isopropoxyphenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(1,3-thiazol-2-
35 yl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;

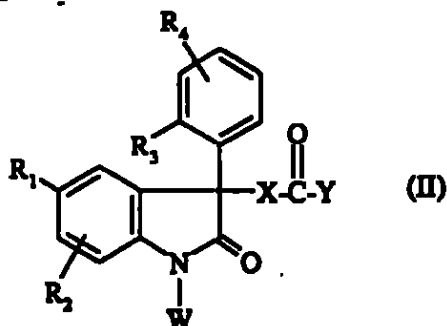
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-
3-(2-ethoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl
4-(3-pyridyl)-1-piperazinecarboxylate;

- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-
5 3-(2-ethoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl
4-(4-pyridyl)-1-piperazinecarboxylate;

in the form of optically pure isomers or in the form of
a mixture, and also the salts thereof with mineral or
organic acids, and the solvates and/or hydrates
10 thereof.

4. Process for preparing the compounds of
formula (I) according to Claim 1, characterized in
that:

a compound of formula:



15

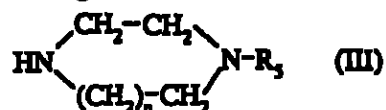
in which R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and X are as defined for a
compound of formula (I) in Claim 1, and:

- Y represents a hydroxyl or a chlorine atom when X
represents a group $-CH_2-$; $-OCH_2-$; $-NH-CH_2-$;
20 $-NH-CH_2-CH_2-$;
- or Y represents a phenoxy when X represents a
group $-O-$; $-NH-$;
- W represents a hydrogen atom when X represents a
group $-CH_2-$; $-OCH_2-$;
- or W represents a group SO_2 -- R_7 in which

25

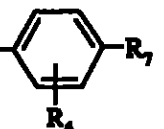
R_6 and R_7 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1 when X represents a group $-O-$; $-NH-$; $-NH-CH_2-$; $-NH-CH_2-CH_2-$;

is reacted with a compound of formula :



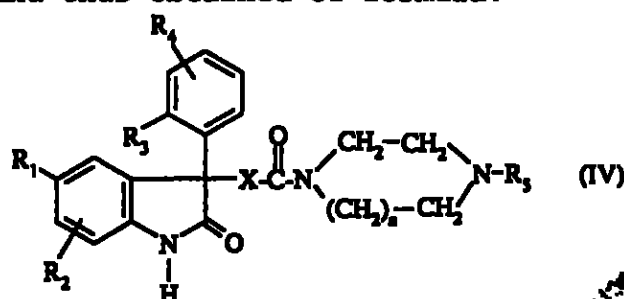
5

in which n and R_5 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1;

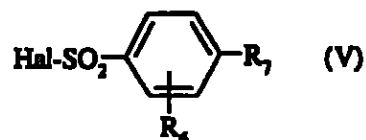
- when W represents a group SO_2 -, to give

the expected compound of formula (I);

10 - or, when W represents a hydrogen atom, the compound thus obtained of formula:



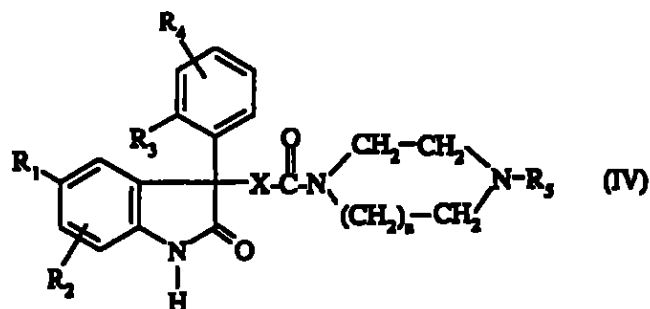
is reacted, in the presence of a base, with a sulphonyl halide of formula:



15

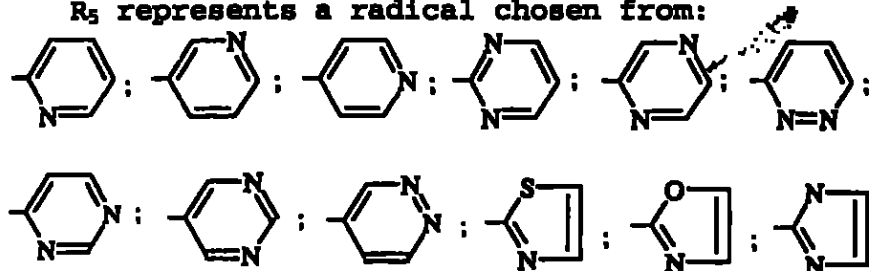
in which R_6 and R_7 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1 and Hal represents a halogen atom.

5. Compound of formula:



in which:

- n is 1 or 2;
- X represents a group -CH₂-; -O-CH₂-;
- 5 - R₁ represents a halogen atom; a (C₁-C₄)alkyl; a (C₁-C₄)alkoxy;
- R₂ represents a hydrogen atom; a halogen atom; a (C₁-C₄)alkyl; a (C₁-C₄)alkoxy; a trifluoromethyl radical;
- 10 - R₃ represents a halogen atom; a (C₁-C₃)alkyl; a (C₁-C₃)alkoxy; a trifluoromethyl radical; a trifluoromethoxy radical;
- R₄ represents a hydrogen atom; a halogen atom; a (C₁-C₃)alkyl; a (C₁-C₃)alkoxy;
- 15 - R₅ represents a radical chosen from:



and also the salts thereof with mineral or organic acids, in the form of optically pure isomers or in the form of a mixture.

- 20 6. Medicinal product, characterized in that it consists of a compound according to any one of Claims 1 to 3, or of a pharmaceutically acceptable salt thereof with mineral or organic acids, and of a

pharmaceutically acceptable solvate and/or hydrate thereof.

7. Pharmaceutical composition, characterized in that it comprises, as active principle, a compound according to any one of Claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof with mineral or organic acids, and a pharmaceutically acceptable solvate and/or hydrate thereof, and also one or more pharmaceutically acceptable excipients.
8. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 3, of pharmaceutically acceptable salts thereof with mineral or organic acids, and of pharmaceutically acceptable solvates and/or hydrates thereof, for the preparation of medicinal products for treating cardiovascular conditions, stress, anxiety, depression, obsessive-compulsive disorder, panic attacks, complaints of the renal system, complaints of the gastric system, small-cell lung cancers, obesity, type II diabetes, insulin resistance, hypertriglyceridaemia, atherosclerosis, Cushing's syndrome, dysmenorrhoea and premature labour.

57
53

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente SSL0024/DM	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/FR02/02500	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15.07.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 17.07.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/12		
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1.	Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2.	Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.
3.	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 13.01.2003	Fecha de terminación de este reporte 14.04.2003
Nombre y dirección de correo de IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 239 -0 Tx: 523656 eprmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Rudolf, M Tel. No. +49 89 2399 8604

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (*Cardulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)*):

Descripción, Páginas:

1-105 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-8 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, páginas:

54
53

REPORTE DE EXAMEN

PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/FR02/02500

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad	Sí:	Reivindicaciones	1-8
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo	Sí:	Reivindicaciones	1-8
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones	1-8
	No:	Reivindicaciones	

**2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada**

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 95 18105 A (SANOFI) 6 de julio de 1995 (1995-07-06) mencionado en la solicitud

D2: GB-A-2 326 639 (MERCK & CO., INC.) 30 de diciembre de 1998 (1998-12-30)

2. El documento D1, que se considera como siendo el estado de la técnica más cercano, describe derivados de 1,3-dihidroindol-2-onas que tienen afinidad con los receptores de la vasopresina. Los compuestos de D1 se diferencian de los compuestos reivindicados en el presente caso debido a la ausencia de un grupo carboxamido cíclico (ver D1, fórmula (I), que sustituyen R₄). Por consiguiente, el objeto de las reivindicaciones 1-5 es nuevo y no puede ser considerado como evidente, teniendo en cuenta D1 y D2.

60
56

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

61
57

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

16 AVR. 2003 *L. G. P. N.*

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE
INTERNATIONAL
(règle 71.1 du PCT)

Destinataire:

SANOI-SYNTHELABO
174 avenue de France
75013 PARIS
FRANCE

Date d'expédition
(jour/mois/année) 14.04.2003

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
SSL0024/DM *Déposé à DM*

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR02/02500

Date du dépôt international (jour/mois/année)
15/07/2002

Date de priorité (jour/mois/année)
17/07/2001

Déposant

SANOI-SYNTHELABO et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Afin de décider si l'invention est brevetable ou non, l'office élu peut appliquer des critères additionnels ou différents de ceux sur lesquels se fonde le rapport d'examen préliminaire international (voir articles 27.5, 33.5). Ces critères additionnels peuvent inclure par exemple des exceptions à la brevetabilité, et les exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications, et leur fondement sur la description.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen
préliminaire international



Office européen des brevets
D-80286 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Fonctionnaire autorisé

Ullrich, J

Tél. +49 89 2399-8048



PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0024/DM	POUR SUITE A DONNER	voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR02/02500	Date du dépôt international (jour/mois/année) 15/07/2002	Date de priorité (jour/mois/année) 17/07/2001
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D401/12		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

- ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 807 des instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 13/01/2003	Date d'achèvement du présent rapport 14.04.2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Fonctionnaire autorisé Rudolf, M  N° de téléphone +49 89 2399 8804

63
59

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR02/02500

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)):

Description, pages:

1-105 version initiale

Revendications, N°:

1-8 version initiale

2. En ce qui concerne la langue, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acide aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n° :
- ☐ des dessins, feuilles :

4

64
60

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR02/02500

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-8
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-8
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-8
	Non : Revendications

- 2. Citations et explications
voir feuille séparée**

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: WO 95 18105 A (SANOFI) 6 juillet 1995 (1995-07-06) cité dans la demande

D2: GB-A-2 326 639 (MERCK & CO., INC.) 30 décembre 1998 (1998-12-30)

2. Le document D1 qui est considéré comme l'état de de la technique le plus proche, décrit dérivés de 1,3-dihydroindol-2-ones ayant affinité pour les récepteurs de la vasopressine. Les composés de D1 se distinguent des composés revendiqués ici pour l'absence d'un groupe carboxamido cyclique (voir D1, formule (I), substituent R₄). L'objet des revendications 1-5 donc est nouveau et ne peut pas être considéré comme évident en vue de D1 et D2.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

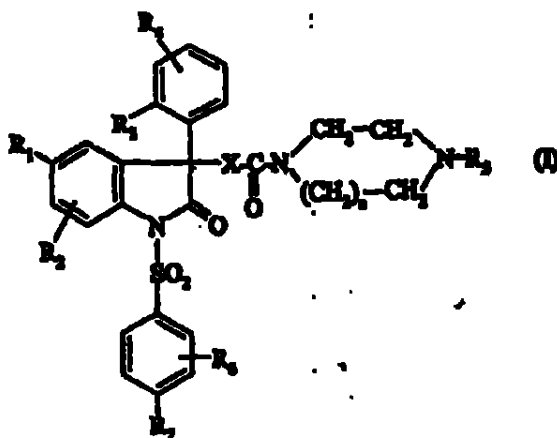
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE 1-FENILSULFONIL -1,3-DIHIDRIDO-2H- INDOL-2-ONA,
SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de fórmula:



así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos, que presentan una afinidad y una selectividad con los receptores V_{1b} de la arginina-vasopresina y/o con los receptores de la oxitocina y además, para algunos compuesto una afinidad con los receptores V_{1a} .

La invención se refiere también a su procedimiento de preparación, a los compuestos intermediarios de fórmula (IV) útiles para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización para la preparación de medicamentos.

DERIVADOS DE 1-FENILSULFONIL -1,3-DIHIDRIDO-2H- INDOL-2-ONA,
SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, un procedimiento para su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos conformes a la presente invención, presentan una afinidad con los receptores V_{1b} de la arginina-vasopresina (AVP) y/o con los receptores de la oxitocina (OT) y, además algunos de estos, una afinidad con los receptores V_{1a} de la AVP.

La AVP es una hormona conocida por su efecto antidiurético y su efecto en la regulación de la presión arterial. Estimula varios tipos de receptores: V_1 (V_{1a} , V_{1b}), V_2 . Esos receptores se localizan particularmente en el hígado, los vasos (coronarios, renales, cerebrales), las plaquetas, el riñón, el útero, las glándulas suprarrenales, el páncreas, el sistema nervioso central, la hipófisis. La AVP ejerce así efectos cardiovasculares, hepáticos, pancreáticos, antidiuréticos, agregantes de plaquetas y efectos sobre el sistema nervioso central y periférico, y sobre la esfera uterina.

La OT es una hormona neurohipofisaria, de estructura nonapeptídica cíclica cercana a la de la AVP. Los receptores de la OT se encuentran esencialmente en el músculo liso del útero y en las células mioepiteliales de las glándulas mamarias. Por lo tanto, la OT desempeña un

papel importante en el parto, ya que interviene en la contracción del músculo uterino y en la lactancia. Por otra parte, los receptores de la OT también se localizan en otros tejidos periféricos y en el sistema nervioso central; la OT puede por lo tanto tener efectos en los ámbitos cardiovascular, renal, endócrino o del comportamiento.

Se describe la localización de los diferentes receptores en: S. JARD et al., Vasopressin and oxytocin receptors: an overview, in Progress in Endocrinology, J. IMURA and K. SHIZURNE ed., Experta Medica, Amsterdam, 1988, 1183-1188, así como también en los siguientes artículos: J. Lab. Clin. Med., 1989, 114 (5), 617, 632 y Pharmacol. Rev., 1991, 43, (1), 73-108.

Más particularmente, los receptores V_{1a} de la AVP se localizan en numerosos órganos periféricos y en el cerebro. Han sido clonados en la rata y el hombre y regulan la mayoría de los efectos de la AVP: la agregación plaquetaria; las contracciones uterinas; la contracción de vasos; la secreción de aldosterona, de cortisol, del CRF (del inglés corticotropin-releasing factor) y de la hormona adrenocorticotropa (ACTH, del inglés adrenocorticotrophic hormone); la glicogenolisis hepática, la proliferación celular y los principales efectos centrales del AVP (hipotermia, memoria,...).

Los receptores V_{1b} han sido inicialmente identificados en la adenohipófisis de diferentes especies animales (rata, puerco, buey, oveja,...) incluido el hombre (S. JARD *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 1986, 30, 171-177; Y. ARSENIJEVIC *et al.*, *J. Endocrinol.*, 1994, 141, 383-391; J. SCHWARTZ *et al.*, *Endocrinology*, 1991, 129 (2), 1107-1109; Y. DE KEYSER *et al.*, *FEBS Letters*, 1994, 356, 215-220) donde estimulan la liberación de la hormona adrenocorticotropa por AVP y potencialmente los efectos del CRF sobre la liberación de ACTH (G.E. GILLIES) *et al.*, *Nature*, 1982, 299, 355). En el hipotálamo, los receptores V_{1b} inducen también una liberación directa de CRF (*Neuroendocrinology*, 1994, 60, 503-508) y están, en virtud de esos diferentes caracteres, implicados en las situaciones de estrés.

Esos receptores V_{1b} han sido clonados en la rata, el hombre y el ratón (Y. DE KEYSER, *FEBS Letters*, 1994, 356, 215-220; T. SUGIMOTO *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1994, 269 (43), 27088-27092; M. SAITO *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 212 (3), 751-757; S.J. LOLAIT *et al.*, *Neurobiology*, 1996, 92, 6783-6787; M.A. VENTURA., *Journal of Molecular Endocrinology*, 1999, 22, 251-260) y diferentes estudios (hibridación *in situ*, PCR, del inglés Polymerase Chain Reactions,...) revelan una localización ubicua de esos receptores en diversos tejidos centrales (cerebro, hipotálamo y adenohipófisis, en particular) y periféricos

(riñón, páncreas, suprarrenales, corazón, pulmones, intestino, estómago, hígado, mesenterio, vesícula, timo, vaso, útero, retina, tiroides,...) y en algunos tumores (de hipófisis, pulmonares,...) que sugieren un papel biológico y/o patológico extendido de esos receptores y una implicación potencial en diversas enfermedades.

A título de ejemplo en el vaso, hay trabajos que han mostrado que la AVP vía los receptores V_{1b} regula el páncreas endocrino estimulando la secreción de insulina y de glucagón (B. LEE et al., Am. J. Physiol. 269 (Endocrinol. Metab. 32): E1095-E1100, 1995) o la producción de catecolaminas en la médula suprarrenal que es la sede de una síntesis local de AVP (E. GRAZZINI et al., Endocrinology, 1996, 137 (a), 3906-3914). De esta forma, en ese último tejido, la AVP vía esos receptores tendría un papel crucial en algunos tipos de feocromocitomas suprarrenales que secretan AVP e inducen por ello, una producción sostenida de catecolaminas que originan hipertensiones resistentes a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y a los inhibidores de la enzima de conversión. El córtex suprarrenal también es rico en receptores V_{1a} implicados en la producción de gluco- y mineralocorticoides (aldosterona y cortisol). Vía esos receptores, la AVP (circulante o sintetizado localmente) puede inducir una producción de aldosterona con una

eficacia comparable a la de la angiotensina II (G. GUILLON et al., *Endocrinology*, 1995, 136, (3), 1285-1295). El cortisol es un poderoso regulador de la producción de ACTH, la hormona del estrés.

Trabajos recientes han demostrado que las suprarrenales eran capaces de liberar directamente CRF y/o ACTH vía la activación de los receptores V_{1b} y/o V_{1a} llevados por las células de la médula (G. MAZZOCCHI et al., *Peptides*, 1997, 18 (2), 191-195; E. GRAZZINI et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 (6), 2195-2203).

Los receptores V_{1b} también son considerados como un marcador de los tumores secretantes de ACTH que son algunos tumores pituitarios, algunos carcinomas bronquiales (cánceres pulmonares de células pequeñas o SCLC, del inglés Small Cell Lung Cancers), pancreáticos, suprarrenales y tiroideos, que inducen un síndrome de Cushing en algunos casos (J. BERTHERAT et al., *Eur. J. Endocrinol.*, 1996, 135, -173; G. A. WITTERT et al., *Lancet*, 1990, 335, 991-994; G. DICKSTEIN et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 (8), 2934-2941), sobreexpresan los receptores V_{1b} . Los receptores V_{1a} son, en lo que a ellos concierne, un marcador más específico de los cánceres pulmonares de células pequeñas (SCLC) (P. J. WOLL et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 164 (1), 66-73). Por lo tanto, los compuestos conformes a la presente invención son

herramientas de diagnóstico evidentes y ofrecen un nuevo enfoque terapéutico en la proliferación y la detección de esos tumores, en una etapa incluso precoz (radiomarcado; SPECT, del inglés Single Photon Emission Computed Tomography; PET Scan, del inglés Positron Emission Tomography Scanner).

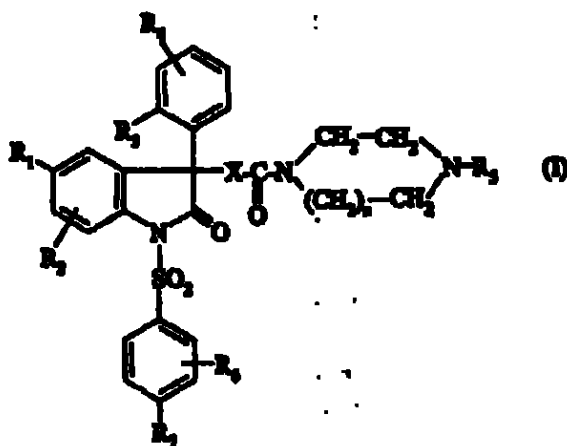
La presencia abundante del mensajero de los receptores V_{1b} al nivel estomacal e intestinal, sugiere una implicación de la AVP vía ese receptor sobre la liberación de hormonas gastrointestinales como la colecistoquinina, la gastrina o la secretina (T. SUGIMOTO et al., Molecular cloning and functional expression of V_{1b} receptor gene, en Neurohypophysis: Recent Progress of Vasopressin and Oxytocin Research; T. SAITO, K. KUROKAWA and S. YOSHIDA ed., Elviesier Science, 1995, 409-413).

Los derivados de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona han sido descritos en algunas solicitudes de patente como los ligandos de los receptores de arginina-vasopresina y/o de oxitocina: se pueden citar las solicitudes de patente WO 93/15051, EP 636608, EP 636609, WO 95/18105, WO 97/15556 y WO 98/25901.

Ahora se han descubierto nuevos derivados de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona que presenta una afinidad y una selectividad con los receptores V_{1b} de la arginina-vasopresina y/o para los receptores de la oxitocina y,

además algunos compuestos, una afinidad con los receptores V_{1a} . Esos derivados no tienen afinidad con los receptores V_2 de la AVP.

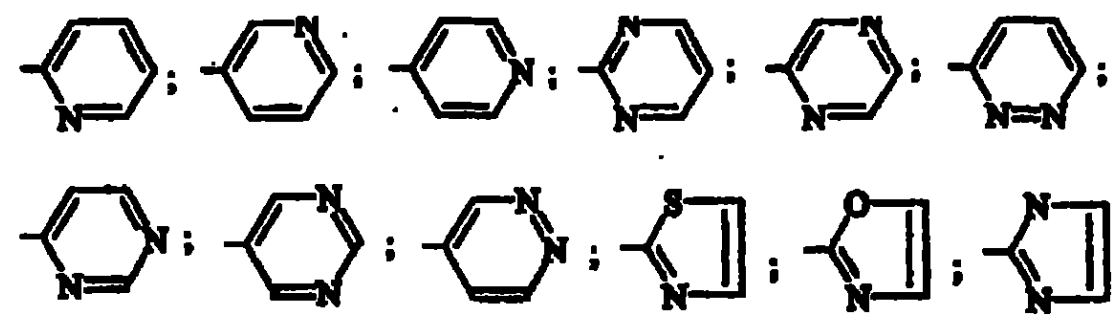
Por lo tanto, de acuerdo con uno de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto compuestos de fórmula:



en la cual:

- n es 1 o 2;
- X representa un grupo $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$; $-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-$; $-\text{NH}-\text{CH}_2-$; $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
- R_1 representa un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_4), un alcoxi (C_1-C_4);
- R_2 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_4); un alcoxi (C_1-C_4); un radical trifluorometilo;
- R_3 representa un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_3); un alcoxi (C_1-C_3); un radical trifluorometilo, un radical trifluorometoxi;

- R₁ representa un átomo de hidrógeno; un halógeno; un alquilo(C₁-C₃); un alcoxi(C₁-C₃);
- R₂ representa un radical elegido entre:



- R₃ representa un alcoxi(C₁-C₄);
 - R₄ representa un alcoxi(C₁-C₄);
- así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

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

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

Las sales se preparan ventajosamente, con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles para purificar o aislar compuestos de fórmula (I), también forman parte de la invención.

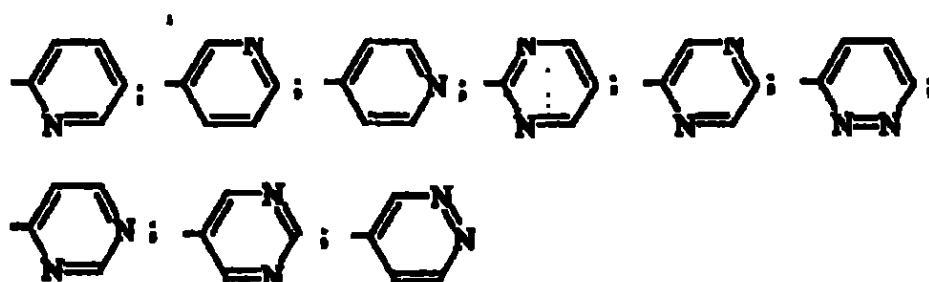
Los compuestos de fórmula (I) pueden también existir en forma de hidratos o de solvatos, a saber en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un solvente. Dichos hidratos y solvatos, forman también parte de la invención.

Se entiende por átomo de halógeno, un átomo de cloro, bromo, flúor o yodo.

Se entiende por alquilo un radical alquilo, lineal o ramificado de uno a tres átomos de carbono o de uno a cuatro átomos de carbono, tal como el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

Se entiende por alcoxi, un radical alcoxi, lineal o ramificado de uno a tres átomos de carbono o de uno a cuatro átomos de carbono, tal como el radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi.

Ventajosamente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la cual R_5 representa un radical elegido entre:



De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual R_1 representa un átomo de cloro o un radical metilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un radical metilo, un radical metoxi o un radical trifluorometilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual R_3 representa un átomo de cloro, un átomo de flúor, un radical metoxi, un radical etoxi, un radical isopropoxi, un radical trifluorometoxi o un radical trifluorometilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual R_5 representa un 2-piridinilo, un 3-piridinilo, un 4-piridinilo, un 2-

pirimidinilo, un 2-pirazinilo, un 3-piridazinilo, un 1,3-tiazol-2-ilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual R_6 está en posición -2- del fenilo y representa un radical metoxi.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual R_7 representa un radical metoxi.

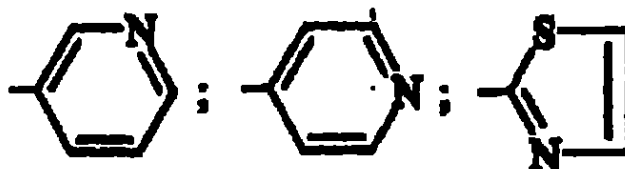
Particularmente, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual:

- n y X son tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I);
- R_1 representa un átomo de cloro o un radical metilo;
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o está en posición -4- o -6- del indol-2-ona y representa un átomo de cloro, un radical metilo, un radical metoxi o un radical trifluorometilo;
- R_3 representa un átomo de cloro, un átomo de flúor, un radical metoxi, un radical etoxi, un radical isopropoxi, un radical trifluorometilo o un radical trifluorometoxi;
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi;
- R_5 representa un 2-piridinilo, un 3-piridinilo, un 4-piridinilo, un 2-pirimidinilo, un 2-pirazinilo, un 3-piridazinilo, un 1,3-tiazol-2-ilo;

- R_6 está en posición -2- del fenilo y representa un radical metoxi;
 - R_7 representa un radical metoxi;
- así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

Más particularmente, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual:

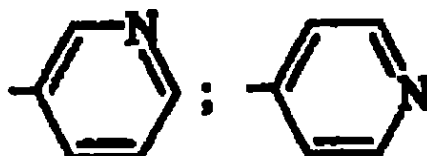
- n es 1 o 2;
- X representa un grupo $-CH_2-$; $-O-$; $-NH-$;
- R_1 representa un átomo de cloro;
- R_2 representa un átomo de hidrógeno;
- R_3 representa un radical metoxi, un radical etoxi, un radical isopropoxi;
- R_4 representa un átomo de hidrógeno;
- R_5 representa un radical elegido entre:



- R_6 está en posición -2- del fenilo y representa un radical metoxi;
 - R_7 representa un radical metoxi;
- así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

También en forma más particular, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual:

- n es 1;
- X representa un grupo $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$; $-\text{NH}-$;
- R_1 representa un átomo de cloro o un radical metilo;
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o está en posición -4- o -6- del indol-2-ona y representa un átomo de cloro; un radical metilo; un radical metoxi;
- R_3 representa un átomo de cloro, un átomo de flúor o un radical metoxi;
- R_4 representa un átomo de hidrógeno;
- R_5 representa un radical elegido entre:



- R_6 está en posición -2- del fenilo y representa un radical metoxi;
 - R_7 representa un radical metoxi;
- así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

Por último, se prefieren más particularmente los compuestos de fórmula (I) en la cual:

- n es 1;
- X representa un grupo $-\text{O}-$; $-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

- R₁ representa un átomo de cloro;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno;
- R₃ representa un átomo de cloro o un radical metoxi;
- R₄ representa un átomo de hidrógeno;
- R₅ representa un radical ;

- R₆ está en posición -2- del fenilo y representa un radical metoxi;
 - R₇ representa un radical metoxi;
- así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

Se prefieren particularmente los siguientes compuestos:

- 5-Cloro-3-(2-etoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-Cloro-3-(2-isopropoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 4-(2-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

- 4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

- N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)homopiperazina-1-carboxamida;

- N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(3-iridinil)piperazina-1-carboxamida;

- N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)homopiperazina-1-carboxamida;

-5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-3-[[3-oxo-3-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]propil]amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

-5,6-Dicloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

-5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

-4-(4-Piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

-4-(4-Piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metoxi-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

- N-[5-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(2-piridinil)piperazina-1-carboxamida;

- N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida;

- N-[6-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida;

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-fluorofenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]-etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5,6-Dicloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-fluorofenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]-etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-Cloro-3-[(2,3-dimetoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]-etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(3-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-homopiperazin]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(1,3-tiazol-2-il)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

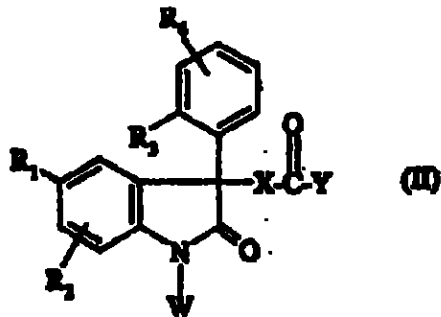
- 4-(3-Piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

- 4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

en forma de isómeros ópticamente puros o en forma de mezcla, así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

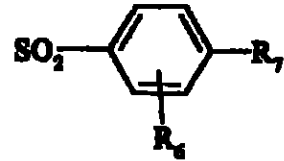
De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque:

se hace reacción un compuesto de fórmula:



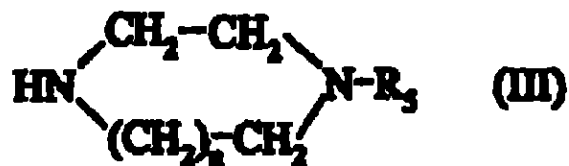
en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X , son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I), e:

- Y representa un hidroxilo o un átomo de cloro cuando X representa un grupo $-\text{CH}_2-$; $-\text{OCH}_2-$; $-\text{NH}-\text{CH}_2-$; $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
- ó Y representa un fenoxi cuando X representa un grupo $-\text{O}-$; $-\text{NH}-$;
- W representa un átomo de hidrógeno cuando X representa un grupo $-\text{CH}_2-$; $-\text{OCH}_2-$;
- ó W representa un grupo



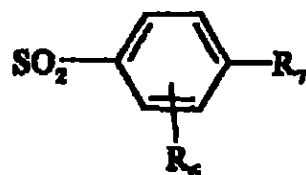
en el cual R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) cuando X representa un grupo $-\text{O}-$; $-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{CH}_2-$; $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

con un compuesto de fórmula:



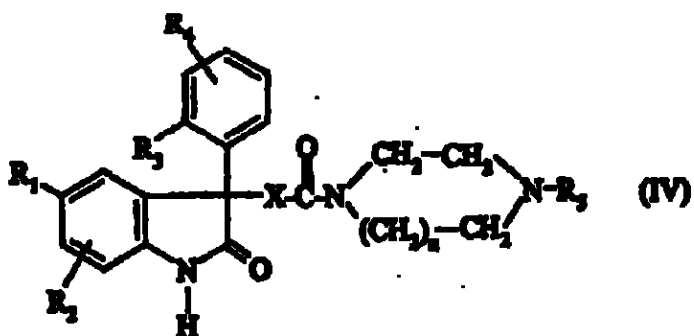
en la cual n y R₅ son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I);

- cuando W representa un grupo

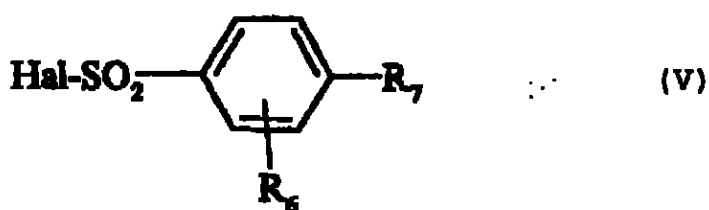


se obtiene el compuesto de fórmula (I) esperado;

- ó cuando W representa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar, en presencia de una base, el compuesto así obtenido, de fórmula:



con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:



87
83

en la cual R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

Eventualmente, se transforma el compuesto de fórmula (I) en una de sus sales con ácidos minerales u orgánicos.

Cuando Y representa un hidroxil, la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se efectúa en presencia de un agente de acoplamiento utilizado en química peptídica tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino fosfonio y en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en un solvente tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Cuando Y representa un átomo de cloro, la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III) se efectúa en ausencia o en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en un solvente tal como diclorometano o cloroformo y a una temperatura comprendida entre -60°C y la temperatura ambiente. En ausencia de base se utiliza un exceso de compuesto (III).

Cuando Y representa un fenoxi, la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III) se efectúa en un solvente tal como diclorometano, cloroformo o

tetrahidrofurano o una mezcla de esos solventes a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente.

Se obtiene así, ó bien directamente un compuesto de fórmula (I), ó bien un compuesto de fórmula (IV). La reacción del compuesto (IV) con el halogenuro de sulfonilo (V) se efectúa en presencia de una base fuerte como un hidruro metálico tal como hidruro de sodio o un alcoholato alcalino tal como *terc*butilato de potasio, en un solvente tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre -70°C y la temperatura ambiente. La reacción se efectúa preferentemente utilizando un compuesto de fórmula (V) en la cual Hal representa un átomo de cloro.

Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos, pueden ser separados ulteriormente del medio reaccionante y purificados de acuerdo con métodos clásicos, por ejemplo, por cristalización o cromatografía.

Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos, se aíslan en forma de base libre o de sal, de acuerdo con técnicas clásicas.

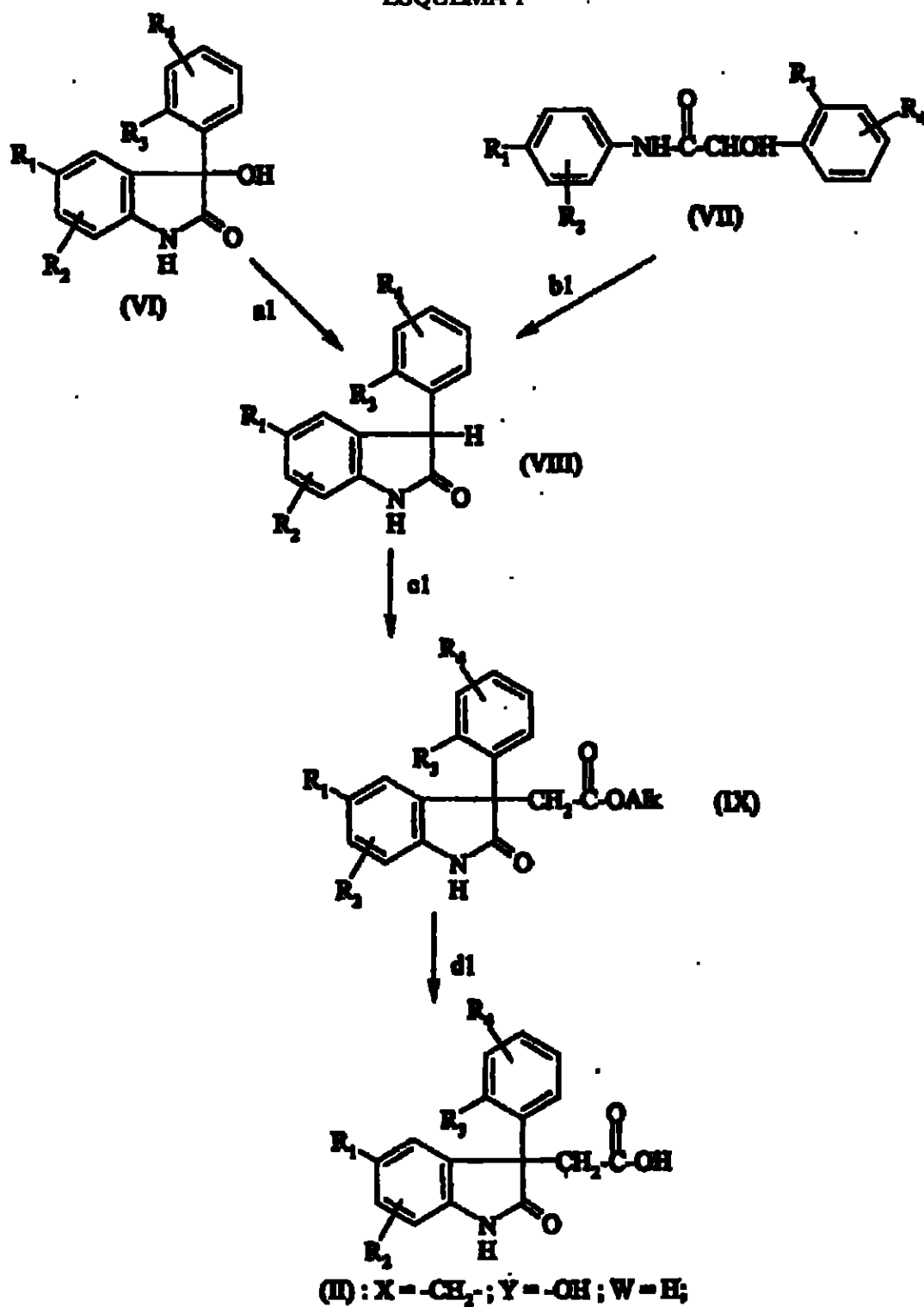
Los compuestos de fórmula (II) se preparan de acuerdo con diferentes modos operatorios.

Los compuestos de fórmula (II) en la cual -X- representa un grupo $-\text{CH}_2-$, Y representa un hidroxilo y W

89
95

representa hidrógeno, se preparan de acuerdo con el ESQUEMA 1 siguiente, en el cual R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y Alk representa un alquilo(C_1-C_2).

ESQUEMA 1



En la etapa a1 del ESQUEMA 1, se prepara un compuesto de fórmula (VIII) por deshidroxilación de un compuesto de fórmula (VI) correspondiente por acción de trietilsilano de acuerdo con Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1997, 2, (10), 1255-1260.

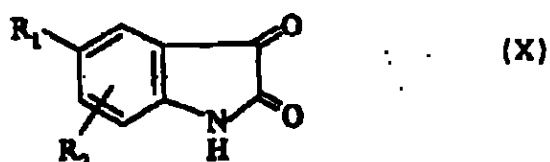
También se puede preparar un compuesto de fórmula (VIII) por reacción de ciclización (etapa b1) de un compuesto de fórmula (VII) en medio ácido fuerte, ácido sulfúrico o ácido polifosfórico por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en WO 95/18105 o en J. Org. Chem., 1968, 33, 1640-1643.

Se hace reaccionar en la etapa c1 el compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula Hal-CH₂COOAlk en la cual Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente bromo o cloro y Alk representa un alquilo(C₁-C₂), en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino (carbonato de potasio por ejemplo) y un yoduro de metal alcalino (yoduro de potasio por ejemplo) o en presencia de una base fuerte tal como un hidruro de metal alcalino (hidruro de sodio por ejemplo), o un alcoholato de metal alcalino (etilato de sodio por ejemplo) para obtener el compuesto de fórmula (IX). La reacción se efectúa en un solvente tal como acetona o N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

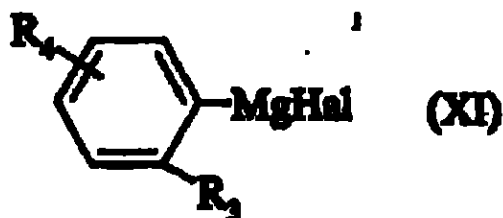
En la etapa d1 se obtiene el compuesto de fórmula (II) esperado, por hidrólisis en medio alcalino, del compuesto de fórmula (IX) utilizando un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio en un solvente tal como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano o una mezcla de esos solventes, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de fórmula (VI) son conocidos y se preparan de acuerdo con métodos conocidos, tales como los descritos en WO 95/18105.

Por ejemplo, se prepara un compuesto de fórmula (VI) por reacción de un derivado de 1H-indol-2,3-diona de fórmula:



en la cual R_1 y R_2 son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un derivado organomagnesiano de fórmula:



en la cual R_3 y R_4 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente bromo o yodo, en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano o éter dietílico y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

También se puede preparar un compuesto de fórmula (VI) en la cual R_3 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y R_4 , diferente del hidrógeno, está en posición -3- o -6- del fenilo, por reacción de un compuesto de fórmula:



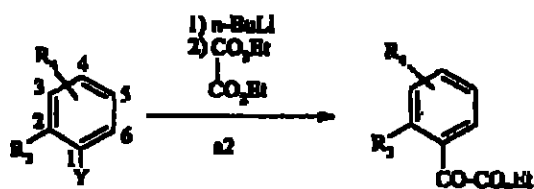
en la cual R_3 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y R_4 se encuentra en posición -2- o -5- del fenilo, con un derivado de litio tal como n-butil litio, luego el intermediario litiado así obtenido se pone en reacción con un compuesto de fórmula (X). La reacción se efectúa en un solvente tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, hexano o una mezcla de esos solventes, a una temperatura comprendida entre -70°C y la temperatura ambiente.

Los derivados de 1H-indol-2,3-diona (X) son compuestos comerciales o se preparan de acuerdo con los métodos descritos en Tetrahedron Letters, 1998, 39, 7679-7682; Tetrahedron Letters, 1994, 35, 7303-7306; J. Org. Chem., 1977, 42 (8), 1344-1348; J. Org. Chem., 1952, 17, 149-156; J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2697-2703; Organic Syntheses, 1925; V, 71-74 y Advances in Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky and A. J. Boulton, Academic Press, New-York, 1975, 18, 2-58.

Los derivados organomagnesianos (XI) se preparan de acuerdo con los métodos clásicos bien conocidos por el hombre de oficio.

Particularmente, se pueden preparar los compuestos de fórmula (VI) en la cual $R_3 = \text{alcoxi}(C_1-C_2)$ y $R_4 = H$, o bien $R_3 = R_4 = \text{alcoxi}(C_1-C_2)$ con R_4 en posición -3 o -6 del fenilo, R_2 es diferente de un átomo de halógeno y R_1 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), siguiendo el procedimiento descrito en el ESQUEMA 2.

ESQUEMA 1

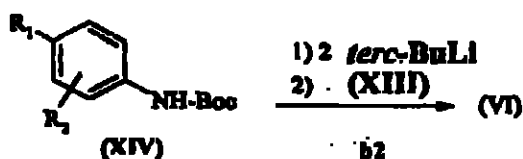


(XII): $R_3 = \text{alcoxi}(C_1-C_2)$, $R_4 = H$; (XIII)

$R_3 = R_4 = \text{alcoxi}(C_1-C_2)$ con

R_4 en posición -3 o -6

$Y = H$ o Br



En la etapa a2 del ESQUEMA 2, primero se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un derivado de litio tal como n-butil litio, en ausencia o en presencia de una base tal como N,N,N',N'-tetrametilendiamina, luego el intermediario litiado así obtenido se coloca en reacción con oxalato de dietilo para dar el compuesto de fórmula (XIII). La reacción se efectúa en un solvente tal como éter dietílico, tetrahidruforano, hexano o una mezcla de esos solventes y a una temperatura comprendida entre $-70^\circ C$ y la temperatura ambiente.

En la etapa b2, primero se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con dos equivalentes de un

derivado de litio tal como tercbutil litio, luego el intermediario litiado así obtenido, se somete a reacción con el compuesto de fórmula (XIII) para dar el compuesto de fórmula (VI) esperado. La reacción se efectúa en un solvente inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, pentano o una mezcla de esos solventes y a una temperatura comprendida entre -70°C y la temperatura ambiente.

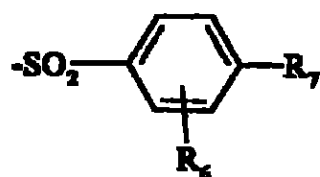
Los compuestos de fórmula (XII) son compuestos comerciales o sintetizados en forma clásica.

Los compuestos de fórmula (XIV) se preparan por reacción de los derivados de anilina correspondientes, con dittercbutildicarbonato de acuerdo con métodos clásicos.

Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos y se preparan de acuerdo con métodos conocidos tales como los descritos en WO 95/18105 o en J. Org. Chem., 1968, 33, 1640-1643.

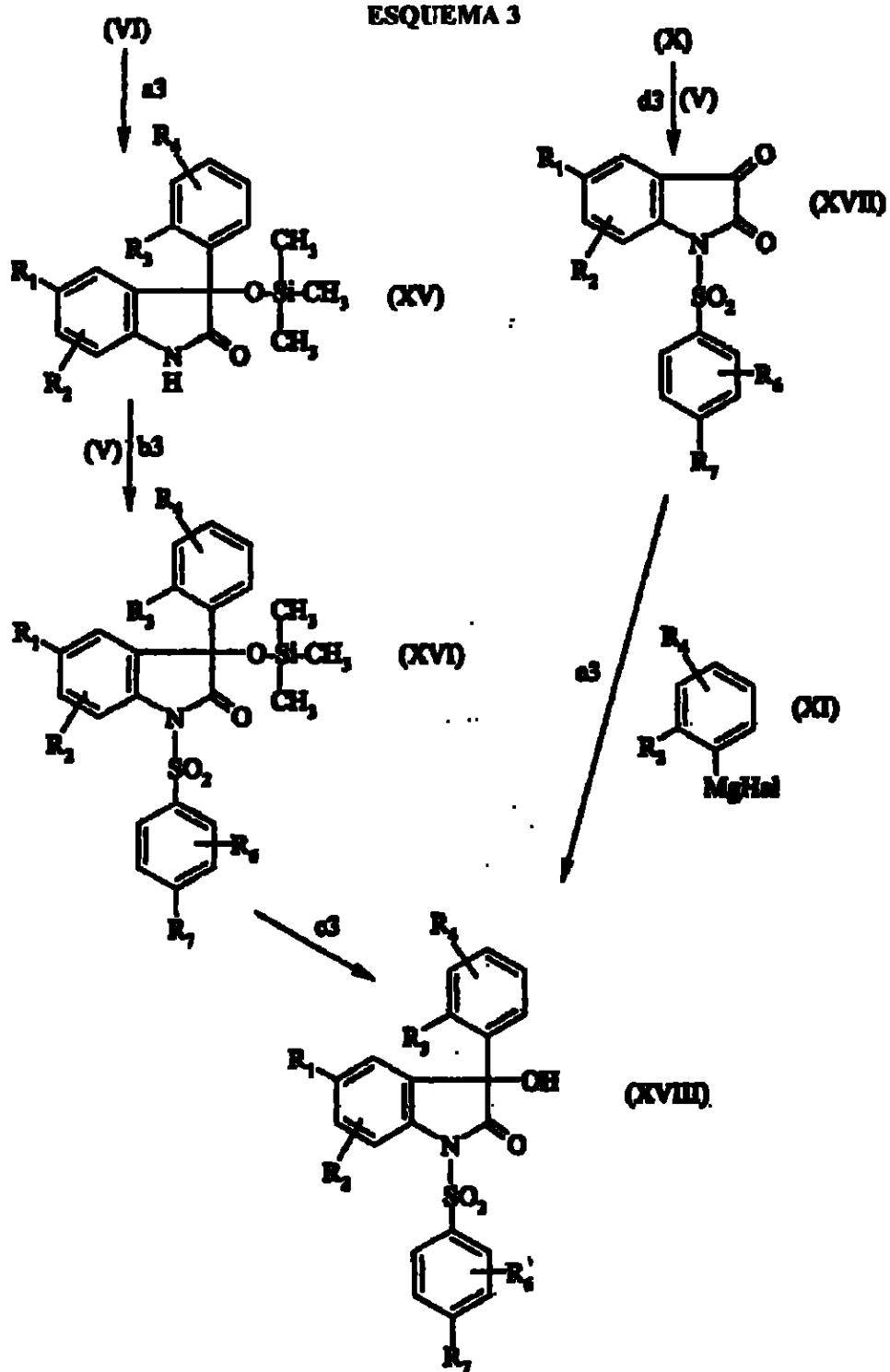
Los compuestos de fórmula (II) en la cual $X = -\text{CH}_2-$, Y representa un átomo de cloro y $W = \text{H}$ se preparan a partir de los compuestos de fórmula (II) correspondientes en la cual $Y = \text{OH}$ por reacción con cloruro de tionilo en un solvente tal como tolueno y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

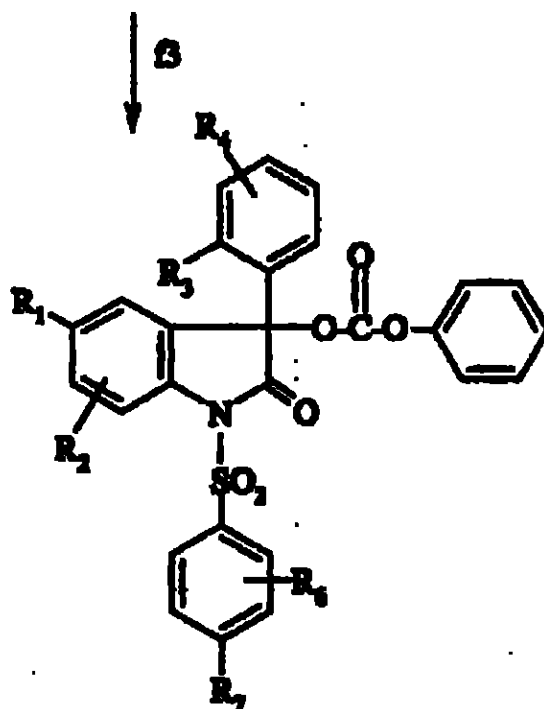
Los compuestos de fórmula (II) en la cual $-X-$ representa un grupo $-\text{O}-$, Y representa un fenoxi y $W =$



se preparan de acuerdo con el siguientes ESQUEMA 3, en el cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y R_7 son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I).

ESQUEMA 3





En la etapa a3 del ESQUEMA 3, se protege selectivamente el hidroxilo de un compuesto de fórmula (VI) utilizando por ejemplo hexametildisilazano de acuerdo con el método descrito en Synthetic Communications, 1993, 23, (12), 1633-1641.

El compuesto de fórmula (XV) así obtenido, se somete a reacción en la etapa b3, con un halogenuro de sulfonilo de fórmula (V), en presencia de una base fuerte, de acuerdo con las condiciones descriptas precedentemente.

En la etapa c3, la desprotección del grupo trimetilsililo del compuesto de fórmula (XVI) así obtenido, permite obtener el compuesto de fórmula (XVIII). La reacción se efectúa por acción de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un solvente tal como diclorometano, acetona, tetrahidrofurano, agua o una mezcla de esos solventes y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente.

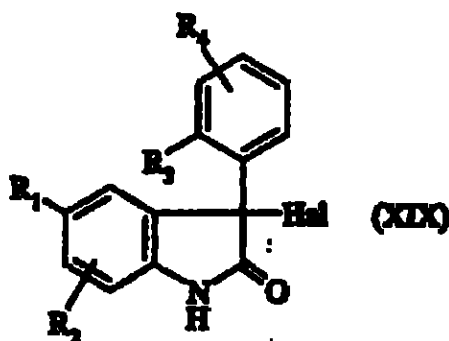
También se puede obtener un compuesto de fórmula (XVIII) por reacción en la etapa d3, de un compuesto de fórmula (X) con un halogenuro de sulfonilo de fórmula (V), de acuerdo con las condiciones descriptas precedentemente, seguida de la reacción del compuesto de fórmula (XVII) así obtenido, con un derivado organomagnesiano de fórmula (XI) de acuerdo con las condiciones descriptas precedentemente.

En la etapa f3, se somete a reacción el compuesto de fórmula (XVIII) así obtenido, con cloroformiato de fenilo, en presencia de una base tal como piridina, en un solvente tal como diclorometano o sin solvente, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C y se obtiene el compuesto de fórmula (II) esperado.

El compuesto de fórmula (VI) se prepara de acuerdo con los métodos descriptos precedentemente. También se puede preparar un compuesto de fórmula (VI) por oxidación por

aire de un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de una base tal como hidruro de sodio y en presencia de dimetildisulfuro.

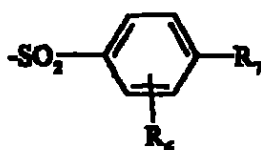
También se puede preparar un compuesto de fórmula (VI) por hidrólisis de un halogenuro de fórmula:



en la cual R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente bromo o cloro. La reacción se efectúa en un solvente tal como tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de fórmula (XIX) son conocidos y se preparan de acuerdo con métodos conocidos tales como los descritos en WO 95/18105.

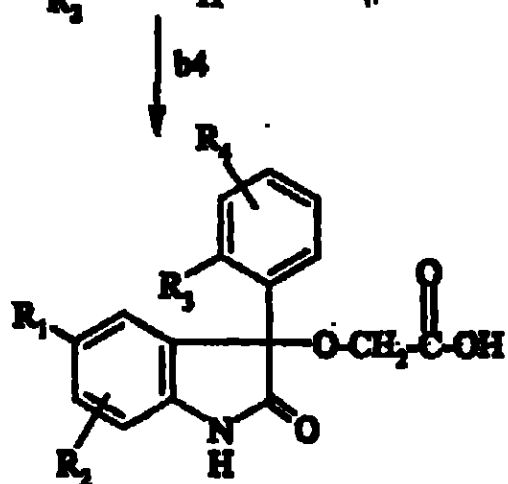
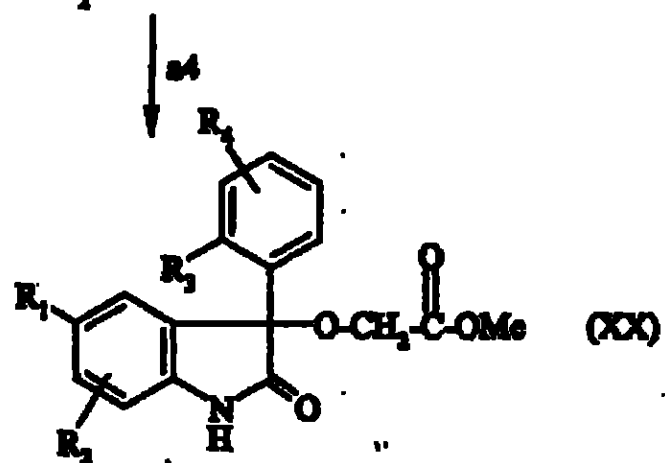
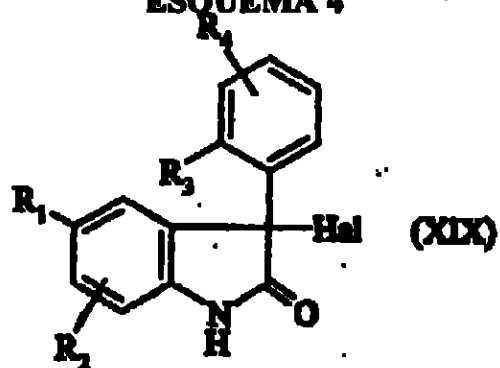
Los compuestos de fórmula (II) en la cual -X- representa un grupo -NH-, Y representa un fenoxi y W representa un grupo



se preparan de acuerdo con los procedimientos descriptos en WO 95/18105.

Los compuestos de fórmula (II) en la cual -X- representa un grupo $-O-CH_2-$, Y representa un hidroxí y W representa hidrógeno, se preparan de acuerdo con el siguiente ESQUEMA 4, en el cual R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I).

ESQUEMA 4



(II): -X- = -O-CH₂-; Y = OH; W = H.

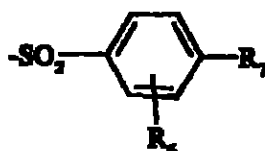
104
100

En la etapa a4 del ESQUEMA 4, se somete a reacción un compuesto de fórmula (XIX) con glicolato de metilo, en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio, en un solvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

El compuesto de fórmula (XX) así obtenido, se hidroliza en la etapa b4 en medio alcalino de acuerdo con los métodos precedentemente descriptos en la etapa d1 del ESQUEMA 1, y se obtiene el compuesto de fórmula (II) esperado.

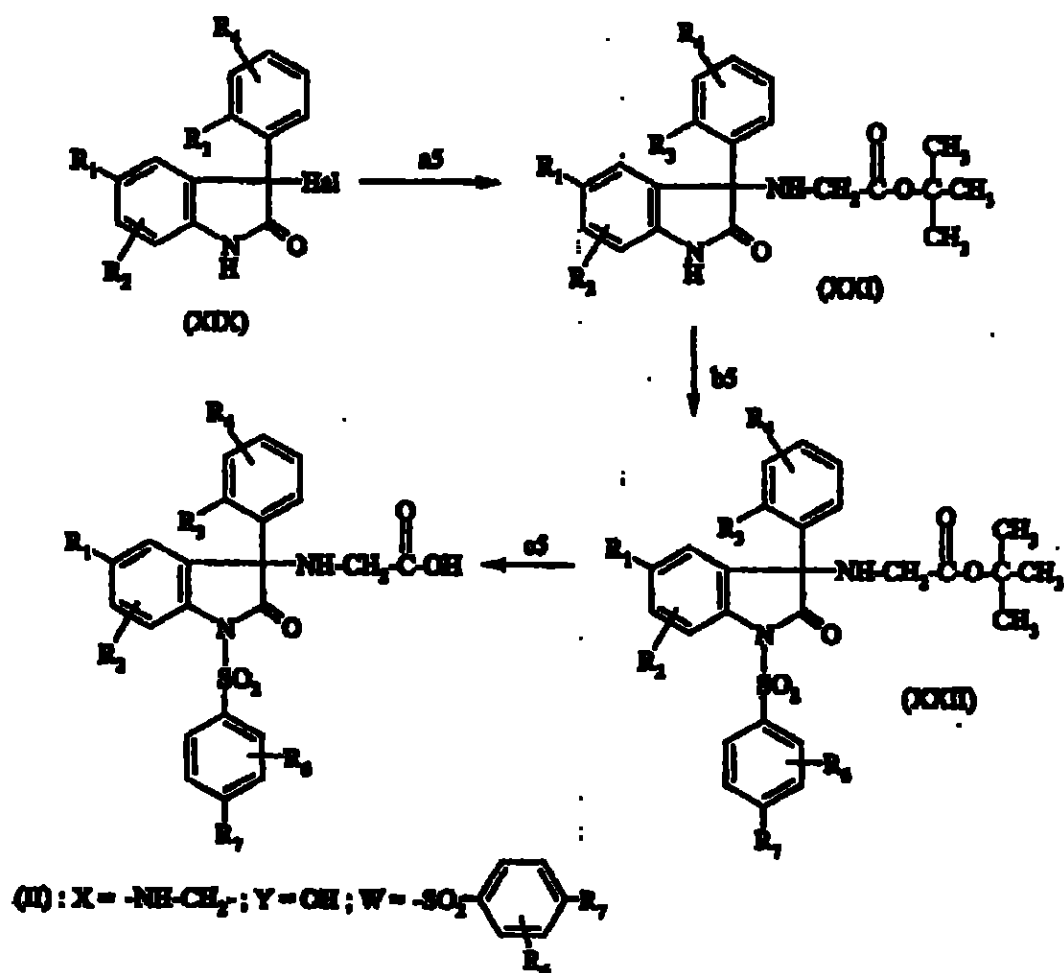
Los compuestos de fórmula (II) en la cual $X = -O-CH_2-$, Y representa un átomo de cloro y $W = H$, se preparan a partir de los compuestos de fórmula (II) correspondientes en la cual $Y = OH$ por reacción con cloruro de tionilo de acuerdo con el método citado precedentemente.

Los compuestos de fórmula (II) en la cual -X- representa un grupo $-NH-CH_2-$, Y representa un hidroxilo y W representa un grupo



se preparan de acuerdo con el ESQUEMA 5 siguiente, en el cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I).

ESQUEMA 5



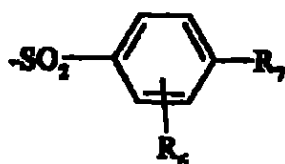
En la etapa a5 del ESQUEMA 5, se somete a reacción un compuesto de fórmula (XIX) con éster terc-butílico de glicina, en presencia de una base tal como trietilamina o

N,N-diisopropiletilamina, en un solvente tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano o una mezcla de esos solventes y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (XXI) así obtenido, se somete a reacción en la etapa b5, con un halogenuro de sulfonilo de fórmula (V), en presencia de una base fuerte, de acuerdo con las condiciones descriptas precedentemente.

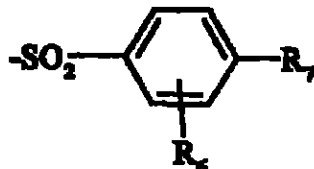
En la etapa c5, el compuesto de fórmula (XXII) así obtenido se hidroliza en medio ácido utilizando un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un solvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, acetona, agua, una mezcla de esos solventes o sin solvente, y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente. Se obtiene así el compuesto de fórmula (II) esperado.

Los compuestos de fórmula (II) en la cual $X = -NH-CH_2-$ Y representa un átomo de cloro y $W =$



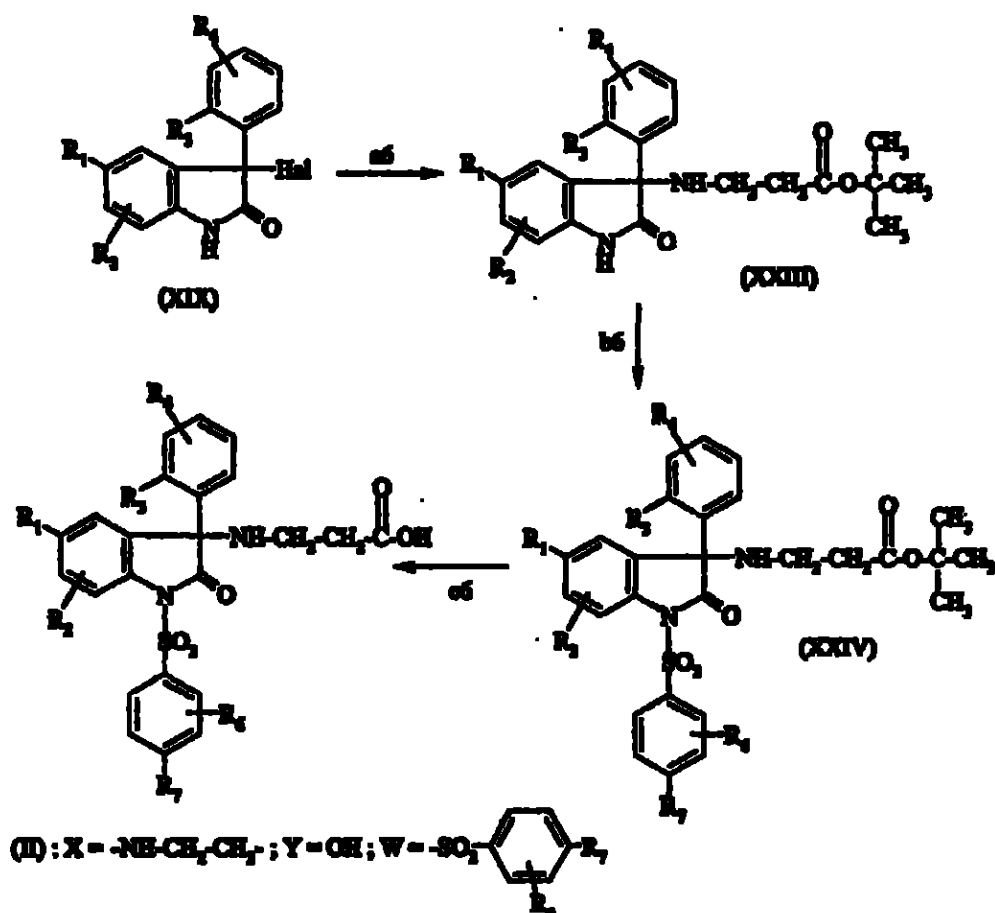
se preparan a partir de los compuestos de fórmula (II) correspondientes en la cual $Y = OH$ de acuerdo con los métodos descriptos precedentemente.

Los compuestos de fórmula (I) en la cual -X- representa un grupo $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, Y representa un hidroxil y W representa un grupo



se preparan de acuerdo con el siguiente ESQUEMA 6, en el cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_7 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I).

ESQUEMA 6

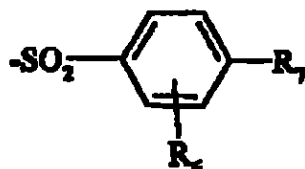


En la etapa a6 del ESQUEMA 6, se somete a reacción un compuesto de fórmula (XIX) con éster terciutílico de β-alanina, en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en un solvente tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano o una mezcla de esos solventes y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (XXIII) así obtenido, se somete a reacción, en la etapa b6, con un halogenuro de sulfonilo de fórmula (V), en presencia de una base fuerte, de acuerdo con las condiciones descriptas precedentemente.

En la etapa c6, el compuesto de fórmula (XXIV) así obtenido se hidroliza en medio ácido de acuerdo con las condiciones precedentemente descriptas en la etapa c5 del ESQUEMA 5. Se obtiene así el compuesto de fórmula (II) esperado.

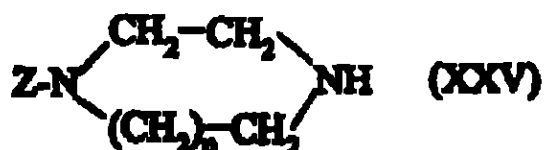
Los compuestos de fórmula (II) en la cual $-X- = -NH-CH_2-CH_2-$, Y representa un átomo de cloro y W =



se preparan a partir de los compuestos de fórmula (II) correspondientes en la cual Y = $-OH$ de acuerdo con los métodos precedentemente descriptos.

Los compuestos de fórmula (III) son comerciales o preparados de acuerdo con métodos conocidos tales como los descriptos en J. Org. Chem., 1953, 18, 1484-1488, J. Med. Chem., 1978, 21 (6), 536-542, Chem. Pharm. Bull., 1991, 39 (9), 2288-2300, Tetrahedron Letters, 1998, 39, 617-620 o en WO 97/28129.

Por ejemplo, se prepara un compuesto de fórmula (III) por reacción de un compuesto de fórmula:



en la cual n es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Z representa hidrógeno o un grupo N-protector, con un compuesto de fórmula:



en la cual R_5 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo.

La reacción se efectúa en presencia o en ausencia de base, en un solvente inerte tal como etanol, propan-2-ol, n-butanol o acetonitrilo y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente. Cuando se utiliza una base, esta se elige entre las bases orgánicas tales como la diisopropiletilamina o entre los carbonatos de metal alcalino tal como carbonato de sodio o de potasio. En ausencia de base, la reacción se efectúa utilizando un exceso del compuesto de fórmula (XXV). La reacción también puede efectuarse sin solvente por

calentamiento de la mezcla de los compuestos (XXV) y (XXVI) a temperaturas del orden de 140°C y 180°C.

Dado el caso, cuando Z representa un grupo N-protector, se lo elimina de acuerdo con los métodos clásicos y se obtienen los compuestos de fórmula (III) esperados.

Los compuestos de fórmula (XXV) o de fórmula (XXVI) son conocidos o se preparan de acuerdo con métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (V) son conocidos o preparados por métodos conocidos tales como los descritos en EP-0 469 984 B y WO 95/18105. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse por halogenación de ácidos bencenosulfónicos correspondientes o de sus sales, por ejemplo de sus sales de sodio o de potasio. La reacción se efectúa en presencia de un agente halogenante tal como oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo, sin solvente o en un solvente inerte tal como un hidrocarburo halogenado o N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre -10°C y 200°C.

El cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo se prepara de acuerdo con J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008. El cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo es comercial, o se

prepara de acuerdo con J. Med. Chem., 1977, 20 (10), 1235-1239.

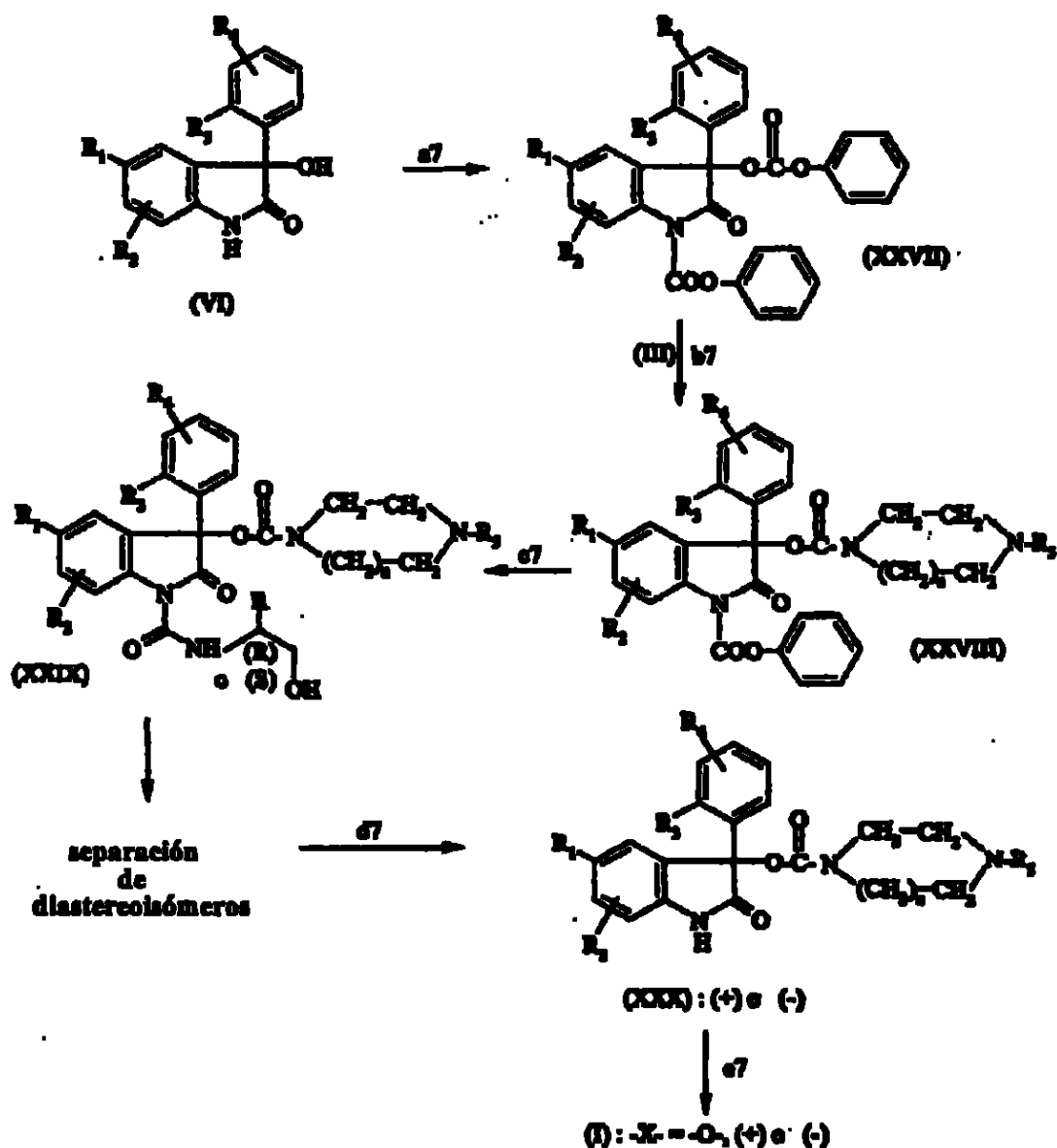
Para obtener los compuestos de fórmula (I) en forma de isómeros ópticamente puros, se pueden utilizar las técnicas clásicas de separación: por ejemplo recristalizaciones fraccionadas de una sal formada a partir de la base racémica con un ácido ópticamente activo cuyo principio es bien conocido, o por técnicas clásicas de cromatografía sobre fase quiral.

También se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) ópticamente puros, a partir de un compuesto intermediario ópticamente puro útil para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Por lo tanto, cuando se quiere preparar un compuesto ópticamente puro de fórmula (I) en la cual $-X- = -CH_2-$, $Y = OH$ y $W = H$ de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 7650-7651 y utilizando (R)-pantolactona como reactivo quiral o bien utilizando una amina quiral tal como (+)-cinconina.

Se puede preparar un compuesto ópticamente puro de fórmula (I) en la cual $-X- = -O-$ de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente ESQUEMA 7 en el cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n y R_5 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) y R representa un fenilo o un isobutilo.

ESQUEMA 7



En la etapa a7 del ESQUEMA 7, se somete a reacción un compuesto de fórmula (VI) con cloroformiato de fenilo, en presencia de una base tal como piridina, en un solvente tal

como diclorometano o sin solvente y a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C.

El compuesto de fórmula (XXVII) así obtenido, se somete a reacción en la etapa b7, con un compuesto de fórmula (III), en un solvente tal como diclorometano, cloroformo o tetrahidrofurano o una mezcla de esos solventes, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente para obtener un compuesto de fórmula (XXVIII).

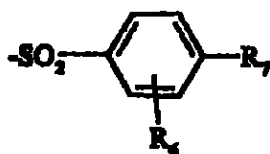
Por reacción del compuesto (XXVIII) con L-leucinol (R = isobutilo) o D-Leucinol o con (R)-(-)- α -fenilglicinol (R = fenilo) o (S)-(+)- α -fenilglicinol, se obtiene en la etapa c7, una mezcla de diastereoisómeros de un compuesto de fórmula (XXIX) que se puede separar, por ejemplo, por cromatografía o cristalización.

Por reacción, en la etapa d7, de uno de los diastereoisómeros del compuesto de fórmula (XXIX) con una base fuerte tal como metilato de sodio, en un solvente tal como metanol o tetrahidrofurano o una mezcla de esos solventes, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente, se obtiene un compuesto de fórmula (XXX) ópticamente puro.

La reacción del compuesto (XXX) con un halogenuro de sulfonilo de fórmula (V) de acuerdo con los métodos

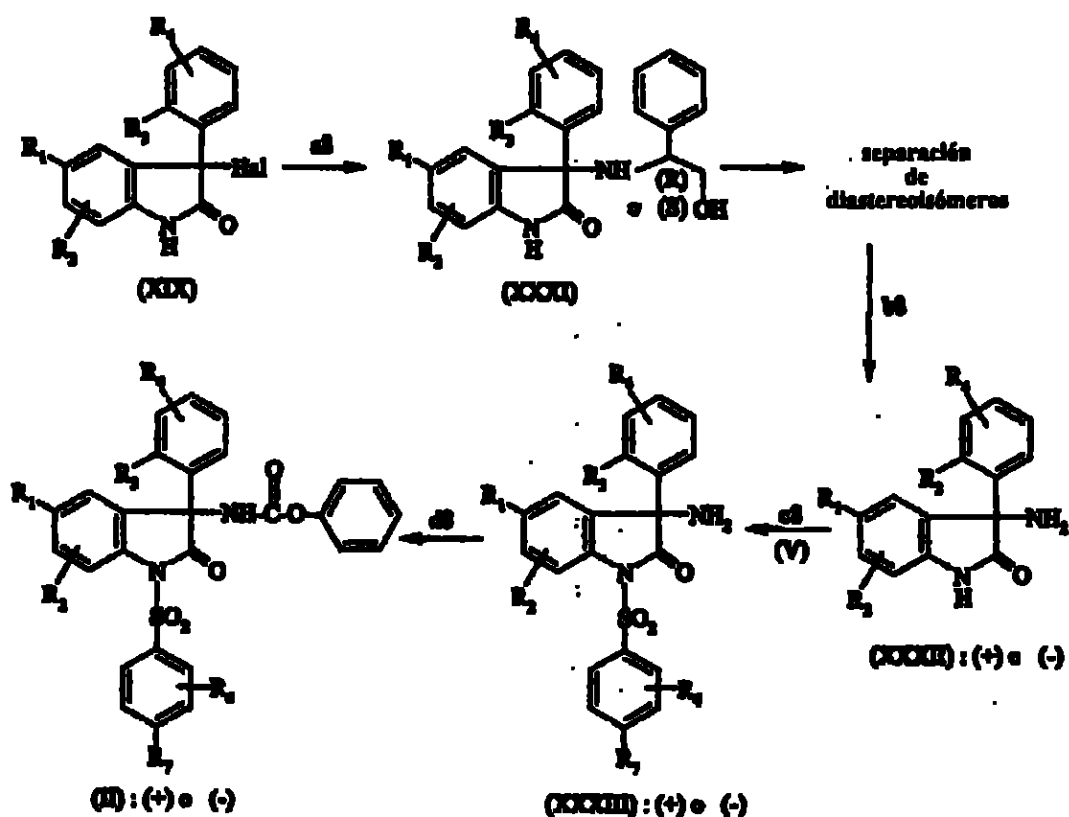
descriptos precedentemente, permite obtener un compuesto de fórmula (I) en la cual $X = -O-$, ópticamente puro.

Cuando se quiere preparar un compuesto ópticamente puro de fórmula (I) en la cual $-X- = -NH-$, se prepara un compuesto de fórmula (II) en la cual $-X- = -NH-$, $Y =$ fenoxi y $W =$



ópticamente puro de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente ESQUEMA 8, en el cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_7 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo.

ESQUEMA 8



En la etapa a8 del ESQUEMA 8, se somete a reacción un compuesto de fórmula (XIX) con (S)-(+)-α-fenilglicinol y se obtiene una mezcla de diastereoisómeros de un compuesto de fórmula (XXXI) que se puede separar por cromatografía o cristalización.

En la etapa b8, se obtiene un compuesto de fórmula (XXXII) ópticamente puro, por oxidación por medio de tetraacetato de plomo e hidrólisis en medio ácido de uno de los diastereoisómeros del compuesto (XXXI).

En la etapa c8, la reacción del compuesto (XXXII) así obtenido con un halogenuro de sulfonilo de fórmula (V), seguida de la reacción del compuesto (XXXIII) así obtenido con cloroformiato de fenilo (etapa d8) de acuerdo con los métodos descritos en WO 95/18105, permiten obtener el compuesto de fórmula (II) ópticamente puro.

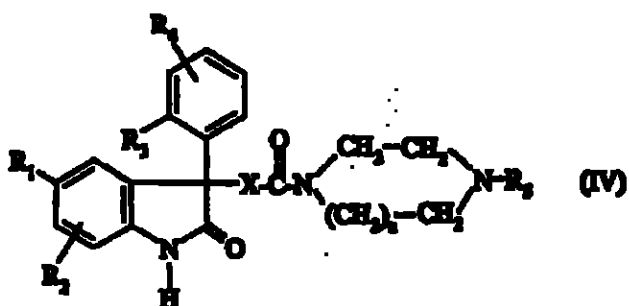
Durante una cualquiera de las etapas de preparación de los compuestos de fórmula (I) o de los compuestos intermediarios de fórmula (II), (III) ó (IV), puede ser necesario y/o aconsejable proteger los grupos funcionales reactivos o sensibles, tales como los grupos amina, hidroxilo o carboxi, presentes en una cualquiera de las moléculas referidas. Esta protección puede efectuarse utilizando los grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie, Ed. Plenum Press, 1973, en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wutts, Ed. John Wiley & sons, 1991 ó en Protecting Groups, Kocienski P. J., 1994, Georg Thieme Verlag. La eliminación de los grupos protectores puede efectuarse en una etapa ulterior oportuna, utilizando los métodos conocidos por el hombre de oficio y que no afecten el resto de la molécula referida.

Los grupos N-protectores eventualmente utilizados son los grupos N-protectores clásicos bien conocidos por el

hombre de oficio, tales como por ejemplo el grupo *terc*-butoxicarbonilo, fluorenilmtoxycarbonilo, bencilo, benzhidrilideno o benciloxycarbonilo.

Los compuestos de fórmula (IV) son nuevos y forman parte de la invención.

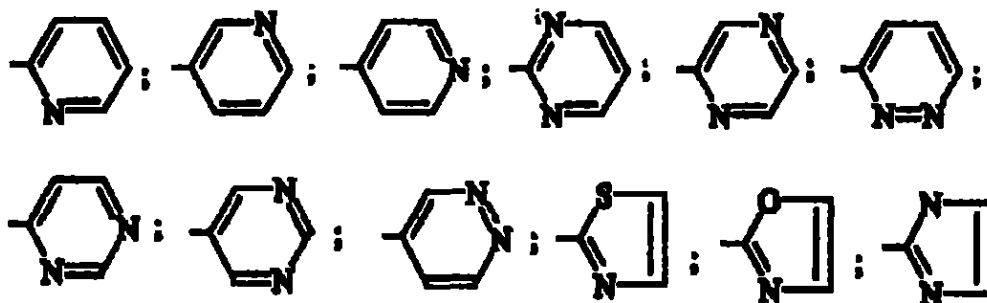
Por lo tanto, de acuerdo con otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto compuestos de fórmula:



en la cual:

- n es 1 ó 2;
- X representa un grupo $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-$;
- R_1 representa un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_4); un alcoxi (C_1-C_4);
- R_2 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_4); un alcoxi (C_1-C_4)K un radical trifluorometilo;
- R_3 representa un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_3); un alcoxi (C_1-C_3); un radical trifluorometilo; un radical trifluorometoxi;

- R_1 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_3); un alcoxi (C_1-C_3);
- R_2 representa un radical elegido entre:



así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma de isómeros ópticamente puros o en forma de mezcla.

Los siguientes compuestos de fórmula (I) comprenden también a aquellos compuestos en los cuales uno o varios átomos de hidrógeno, o de carbono han sido reemplazados por su isótopo radioactivo por ejemplo tritio, o carbono-14. Dichos compuestos marcados son útiles en trabajos de investigación, de metabolismo o de farmacocinética, en pruebas bioquímicas como ligando de receptores.

En las Preparaciones y en los Ejemplos siguientes se usan las abreviaturas siguientes:

En las Preparaciones y en los Ejemplos se utilizan las abreviaturas siguientes:

- éter: éter dietílico
- éter iso: éter diisopropílico
- DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

DCM: diclorometano

AcOEt: acetato de etilo

TMEDA: N,N,N',N',-tetrametiletilendiamina

DIPEA: diisopropiletilamina

TFA: ácido trifluoroacético

HMDS: hexametildisilazano

BOP: benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio
hexafluorofosfato

PyBOP: benzotriazol-1-iloxiteipirrolidino fosfonio
hexafluorofosfato

DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida

HOBT: 1-hidroxibenzotriazol hidrato

Éter clorhídrico: solución saturada de ácido
clorhídrico en éter dietílico

F: punto de fusión

TA: temperatura ambiente

Eb: temperatura de ebullición

CLHP: cromatografía líquida de alto rendimiento

Los espectros de resonancia magnética del protón (RMN ^1H) se registran a 200 Mhz en DMSO- d_6 , utilizando el pico del DMSO- d_6 como referencia. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Los signos observados se expresan así: s: singlete; sa: singlete ampliado; d: doblete; d.d: doblete desdoblado; t: triplete;

td: triplete desdoblado; q: cuádruplete; m: masivo; mt: multiplete.

Los espectros RMN confirman las estructuras de los compuestos.

PREPARACIONES

Preparaciones de los compuestos de fórmula (II).

Preparación 1.1

Ácido 2-[5-Cloro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $X = -CH_2-$; $Y = OH$; $W = H$.

A) 5-Cloro-3-hidroxil-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en WO 95/18105. Se prepara una solución de bromuro de 2-metoxifenilmagnesio partiendo de 16 g de magnesio en 35 ml de éter y de una solución de 124 g de 1-bromo-2-metoxibenceno en 175 ml de éter. Se agrega, gota a gota, bajo atmósfera de argón, esta solución a una mezcla de 30 g de 5-cloro-1H-indol-2,3-diona en 250 ml de THF, previamente enfriado en baño de hielo, luego se deja en agitación dejando que la temperatura suba a TA. Luego de 1 hora a TA, se vierte lentamente la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NH_4Cl y se evapora el THF al vacío. Se escurre el precipitado formado y se lo lava con

éter iso. Se obtienen 42 g de producto esperado que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

B) 5-Cloro-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de 5,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 25 ml de TFA y 10 ml de trietilsilano. Se concentra al vacío a 100°C la mezcla reaccionante, se retoma el residuo en 30 ml de éter iso y se deja en reposo 15 horas a 20°C. Se escurre el precipitado formado y se lo lava co éter iso luego con heptano. Se obtienen 4,3 g del producto esperado.

C) Éster etílico del ácido 2-[5-cloro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se calienta 20 horas a reflujo una mezcla de 2,85 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 2,05 g de bromoacetato de etilo, 2,05 g de LI y 3,1 g de K₂CO₃ en 15 ml de acetona. Se filtran las sales minerales y se concentra el filtrado al vacío. Se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se tritura el residuo en éter iso y se escurre el precipitado formado. Se cromatografía el precipitado sobre gel de sílice y se procede a la elución con DCM, luego con AcOEt. Se obtiene 1,55 g del producto esperado luego de la recristalización en éter iso.

F = 184-187°C.

D) Ácido 2-[5-Cloro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se agrega a una mezcla de 1,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de MeOH, a TA, una solución de 0,5 g de NaOH en pastillas en 10 ml de agua y se deja 20 horas bajo agitación a 20°C. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo en 20 ml de agua, se lava la fase acuosa con AcOEt, se acidifica la fase acuosa hasta pH = 1 por adición de HCl concentrado y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 1,15 g del producto esperado, F = 135-139°C.

Preparación 1.2

Ácido 2-[5-cloro-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₂CH₃; R₄ = H; X = -CH₂-; Y = OH; W = H.

A) 1-Bromo-2-etoxibenceno.

Se calienta 2 horas a reflujo una mezcla de 17,5 g de 2-bromofenol, 66 ml de sulfato de dietilo y 170 ml de una solución de NaOH al 10%. Después de enfriar la mezcla reaccionante a TA, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución de NaOH 2N, se seca con Na₂SO₄ y

se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 19,6 g del producto esperado.

B) 5-Cloro-3-(2-etoxifenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara una solución de bromuro de 2-etoxifenilmagnesio a partir de 2,2 g de magnesio en 10 ml de éter y de una solución de 165, g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 40 ml de éter. Se agrega gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, esta solución a una mezcla de 5 g de 5-cloro-1H-indol-2,3-diona en 20 ml de THF, manteniendo la temperatura del medio reaccionante inferior a 35°C. Después de 2 horas de agitación a TA, se vierte la mezcla reaccionante en 200 ml de HCl 2N, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporan los solventes al vacío. Se retoma el residuo en éter iso en caliente y se deja en cristalización. Se escurre el producto cristalizado formado, se lo lava con éter iso y se lo seca. Se obtienen 5,7 g del producto esperado, F = 251°C.

C) 5-Cloro-3-(2-etoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.1 partiendo de 4 g del compuesto obtenido en la etapa

precedente, 15 ml de TFA y 5,6 ml de trietilamina. Se obtienen 3,6 g del producto esperado.

D) Éster etílico del ácido 2-[5-cloro-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa C de la Preparación 1.1 partiendo de 3,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 2,2 g de bromoacetato de etilo, 2,2 g de KI, 3,5 g de K_2CO_3 en 20 ml de acetona. Se obtienen 1,7 g del producto esperado, luego de la precipitación en éter iso, $F = 181^\circ C$.

E) Ácido 2-[5-cloro-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se deja 24 horas bajo agitación a TA una mezcla de 1,65 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 2 ml de una solución de NaOH al 30% en 50 ml de agua y 20 ml de THF. Se concentra al vacío, se retoma el residuo en 100 ml de agua, se lava la fase acuosa con AcOEt, se acidifica la fase acuosa hasta $pH = 1$, por adición de HCl concentrado, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,2 g del producto esperado luego de la cristalización en éter iso, $F = 212^\circ C$.

Preparación 1.3

Ácido 2-[5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-2H-indol-3-il]acético, isómero dextrógiro.

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{H}$; $X = -\text{CH}_2-$; $Y = \text{OH}$; $W = \text{H}$.

A) 1-Bromo-2-isopropoxibenceno.

Se prepara una solución de etilato de sodio partiendo de 280 ml de EtOH y 7,3 g de sodio, se agregan 50 g de 2-bromofenol y se deja 30 minutos bajo agitación a TA. Se agrega entonces 43 g de bromuro de isopropilo y se calienta a reflujo durante 15 horas. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo por una solución de NaOH 1N, se extrae con éter, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se destila bajo presión reducida el aceite resultante y se obtiene 49,3 g del producto esperado en forma de líquido incoloro, $E_b = 113-115^\circ\text{C}$ bajo 3366 Pa.

B) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(2-isopropoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara una solución de bromuro de 2-isopropoxifenilmagnesio partiendo de 6,3 g de magnesio en 20 ml de éter y 49,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente. Se agrega en 3 minutos esta solución a una mezcla de 13,3 g de 5-cloro-1H-indol-2,3-diona en 30 ml de THF, luego se calienta a reflujo durante 90 minutos. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla reaccionante

sobre una mezcla hielo/HCl concentrado, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica por medio de una solución de NaOH 1N, con agua se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se retoma el residuo en éter iso caliente y se escurre el precipitado formado después de la trituration. Se obtienen 17,4 g del producto esperado.

C) 5-Cloro-3-(2-isopropoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 8 horas una mezcla de 3,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 15 ml de TFA y 5,5 ml de trietilsilano. Se concentra al vacío, y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con éter iso, luego con DCM. Se obtienen 2,2 g del producto esperado luego de la cristalización en heptano, F = 154°C.

D) Éster etílico del ácido 2-[5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa C de la Preparación 1.1 partiendo de 2,55 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1,67 g de bromoacetato de etilo, 1,66 g de KI y 2,52 g de K₂CO₃ en 12 ml de acetona. Se cromatografía el producto obtenido en alúmina procediendo a la elución con DCM, luego con acetona. Se obtiene 1,6 g del producto

esperado después de la cristalización en éter iso, F = 193°C.

E) Ácido (2-[5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se agrega a una solución de 1,6 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de EtOH, se agrega a 40°C, una solución de 1 g de NaOH en pastillas en 10 ml de agua y se deja 20 horas bajo agitación a 20°C. Se concentra al vacío, se retoma el residuo en 30 ml de agua, se calienta a 40°C, y se filtra un insoluble. Se acidifica el filtrado hasta pH = 1 por adición de HCl concentrado, se escurre el precipitado formado y se lo seca. Se obtiene 1,15 g del producto esperado, F = 146-148°C.

F) 2-[5-Cloro-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de (3R)-4,4-dimetil-2-oxotetrahidro-3-furanilo, isómero más polar.

Se deja 20 horas bajo agitación a 20°C, una mezcla de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de cloruro de tionilo. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con DCM, se concentra al vacío el solvente a TA y se obtienen 2 g del cloruro de ácido. Se disuelve el cloruro de ácido en 20 ml de DCM, se agrega esta solución a una mezcla de 0,8 g de (R)-pantolactona y 1 g de N-metilpirrolidina en 10 ml de DCM previamente enfriado a 10°C y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al

vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H procediendo a la elución con DCM. Se separan los diastereoisómeros y se recoge el compuesto más polar. Se obtiene 0,6 g del producto esperado.

G) Ácido 2-[5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético, isómero dextrógiro.

Se agrega a una mezcla de 0,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de MeOH, una solución de 0,8 g de hidróxido de litio monohidrato en 10 ml de agua y se deja 20 horas bajo agitación a 20°C. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa hasta pH = 1 por adición de HCl concentrado, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,5 g del producto esperado.

$\alpha_D^{20} = +84^\circ$ (c = 0,25; cloroformo).

Preparación 1.4

Ácido 2-[3-(2-clorofenil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

(II): $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$; $R_3 = Cl$; $R_4 = H$; $X = -CH_2-$; $Y = OH$; $W = H$.

A) 3-(2-Clorofenil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en WO 95/18105 en las etapas A y B de la Preparación 65.

B) Éster metílico del ácido 2-[3-(2-clorofenil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1il]acético.

Se enfría a una temperatura inferior a 10°C una mezcla de 5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de DMF, se agrega en pequeñas fracciones 0,87 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y se deja 30 minutos bajo agitación. Se agregan luego 3,15 ml de bromoacetato de metilo, se deja 4 horas bajo agitación a TA, luego se vuelve a agregar 1 ml de bromoacetato de metilo, y se deja 16 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución con DCM luego por medio de la mezcla DCM/AcOEt (95/5; v/v). Se obtiene 0,57 g del producto esperado.

C) Ácido 2-[3-(2-clorofenil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se agrega a una mezcla de 0,57 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de dioxano, una solución de 0,16 g de NaOH en pastillas en 40 ml de agua y se deja 24 horas bajo agitación a TA. Se agregan 50 ml de agua a la mezcla reaccionante, se lava la fase acuosa AcOEt, se acidifica la fase acuosa hasta pH = 1 por adición de HCl 1N, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílica, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (95/5; v/v). Se obtiene 0,27 g del producto esperado.

Preparación 1.5

Ácido 2-[5,6-dicloro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

(II): R₁ = Cl; R₂ = 6-Cl; R₃ = OCH₃; R₄ = H; X = -CH₂-; Y = OH; W = H.

A) 5,6-Dicloro-1H-indol-2,3-diona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2697-2703 ó de acuerdo con el modo operatorio descrito en J. Org. Chem., 1952, 17, 149-156.

B) 5,6-Dicloro-3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega a una suspensión de 1,1 g de magnesio en 20 ml de éter que contiene algunos cristales de yodo, por goteo, 7,5 g de 1-bromo-2-metoxibenceno, manteniendo el reflujo cuando este se inicia. Al final de la adición, se calienta 2 horas a reflujo. Se agrega entonces una suspensión de 4,3 g de 5,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona en 20 ml de THF y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla agua/hielo/HCl concentrado, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se tritura el residuo en éter iso en caliente, se escurre el precipitado formado y se lo lava con éter. Se obtienen 5,2 g del producto esperado, F = 245-246°C.

C) 5,6-Dicloro-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 15 horas una mezcla de 5,1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 25 ml de TFA y 10 ml de trietilsilano. Se concentra al vacío, se tritura el residuo en heptano y se escurre el precipitado formado. Se obtienen 4,8 g del producto esperado luego de la cristalización en éter iso, F = 195-197°C.

D) Éster etílico del ácido 2-[5,6-dicloro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 4,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 2,7 g de bromoacetato de etilo, 2,7 g de KI y 4,4 g de K_2CO_3 en 25 ml de acetona. Se filtran las sales minerales y se concentra el filtrado al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución con DCM luego AcOEt. Se obtienen 2,6 g del producto esperado luego de la cristalización en éter iso, F = 214-219°C.

E) Ácido 2-[5,6-dicloro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se agrega a una mezcla de 2,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de MeOH, 3 ml de una solución de NaOH 2N, y se deja 48 horas bajo agitación a 20°C. Se concentra al vacío, se retoma el residuo en 30 ml de agua, se filtra un insoluble, se acidifica el filtrado hasta alcanzar pH = 1 por adición de HCl concentrado, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 2 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 222-224°C.

Preparación 1.6

Ácido 2-[5-cloro-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-CH_3$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $X = -CH_2-$;
 $Y = OH$; $W = H$.

A) 2-(2-Metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo.

Se enfría a $70^\circ C$, bajo atmósfera de argón, una solución de 27 g de 1-bromo-2-metoxibenceno en 270 ml de éter, se agrega por goteo 90 ml de una solución 1,6 M de n-butil litio en pentano, luego se deja 45 minutos bajo agitación. Se agrega rápidamente 78 ml de oxalato de dietilo y se deja bajo agitación dejando que la temperatura suba a TA. Después de 1 hora de agitación a TA, se agrega a la mezcla reaccionante una solución saturada de NH_4Cl , se decanta, se extrae la fase acuosa con éter, se lavan las fases orgánicas juntas con agua, con una solución saturada de $NaCl$, se seca con Na_2SO_4 y se evaporan los solventes al vacío ($E_b = 98^\circ C$ bajo 2000 Pa). Se cromatografía el producto resultante sobre gel de sílice procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/hexano (50/50; v/v) luego con DCM. Se purifica el producto obtenido por destilación al vacío. Se obtienen 13 g del producto esperado, $E_b = 110^\circ C$ bajo 3 Pa.

B) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

a) 4-Cloro-3-metilfenilcarbamato de tercbutilo.

Se deja 24 horas bajo agitación a TA, una mezcla de 10 g de 4-cloro-3-metilanilina y 15,26 g de di-terc-

butildicarbonato en 50 ml de dioxano. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución por medio del gradiente de la mezcla DCM/hexano de (50/50; v/v) a (70/30; v/v). Se obtienen 5,6 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

b) Se enfría a -70°C bajo atmósfera de argón, una solución de 5 g de 4-cloro-3-metilfenilcarbamato de *terc*butilo en 45 ml de éter, se agrega gota a gota 30 ml de una solución 1,5M de *terc*butil litio e pentano, se deja 1 hora bajo agitación haciendo que la temperatura suba a -10°C y se deja 1 hora 45 minutos bajo agitación a -10°C . Se enfría la mezcla reaccionante a -70°C , se agrega gota a gota una solución de 5 g del compuesto obtenido en la etapa A en 25 ml de THF, se deja 1 hora bajo agitación dejando que la temperatura suba a -30°C luego una noche, dejando que la temperatura suba a TA. Se agrega una solución saturada de NH_4Cl a la mezcla reaccionante, se evapora el THF, se extrae tres veces la fase acuosa resultante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl , se seca con Na_2SO_4 , se evapora parcialmente el solvente y se escurre el producto cristalizado. Se obtienen 2,6 g del producto esperado, $F = 254-256^{\circ}\text{C}$.

C) 5-Cloro-3-(2-metoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 15 horas una mezcla de 3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 15 ml de TFA y 6 ml de trietilsilano. Se concentra al vacío, se tritura el residuo en pentano y se obtienen 2,85 g del producto esperado, $F = 193^{\circ}\text{C}$.

D) Éster etílico del ácido 2-[5-cloro-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 2,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1,7 g de bromoacetato de etilo, 1,7 g de KI y 2,7 g de K_2CO_3 en 15 ml de acetona. Se filtran las sales minerales y se concentra el filtrado al vacío. Se obtienen 2,35 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 170^{\circ}\text{C}$.

E) Ácido 2-[5-cloro-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se deja 20 horas bajo agitación a 20°C una mezcla de 2,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 3,5 g de una solución de NaOH 12N en 100 ml de MeOH y 5 ml de agua. Se concentra al vacío, se retoma el residuo en 30 ml de agua, se acidifica a $\text{pH} = 1$ por adición de HCl concentrado, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al

vacío. Se obtiene 1,3 g del producto esperado luego de la cristalización en éter iso, F = 214-216°C.

Preparación 1.7

Ácido 2-[5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-CH_3$; $R_3 = OCH(CH_3)_2$; $R_4 = H$; $X = -CH_2-$; $Y = OH$; $W = H$.

A) 2-[2-[(tercbutoxicarbonil)amino]-5-cloro-4-metilfenil]-2-oxoacetato de etilo.

Se enfría a -50°C, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 5,9 g de 4-cloro-3-metilfenilcarbamato de tercbutilo en 60 ml de éter, se agrega gota a gota, 42 ml de una solución de tercbutil litio en pentano y se deja 2 horas bajo agitación dejando subir a -20°C. Se enfría la mezcla reaccionante a -70°C, se agrega gota a gota una solución de 4,5 g de oxalato de dietilo en 30 ml de THF y se deja 1 hora bajo agitación dejando subir la temperatura a 20°C. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NH_4Cl , se decanta, se extrae la fase acuosa en AcOEt se lavan las fases orgánicas juntas con Hcl 1N, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución con la mezcla éter iso/pentano (50/50; v/v). Se

obtienen 8 g del producto esperado en forma de aceite que cristaliza, $F = 111^{\circ}\text{C}$.

B) 5-Cloro-6-metil-1*H*-indol-2,3-diona.

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 60 ml de HCl 3N en 80 ml de THF. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo con EtOH, y se concentra nuevamente el solvente al vacío. e retoma el residuo con EtOH, se escurre el precipitado formado y se lo lava con éter iso. Se obtiene 1,9 g del producto esperado.

C) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(2-isopropoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona.

Se agrega gota a gota a una suspensión de 0,36 g de magnesio en 10 ml de éter, 3,2 g de 1-bromo-2-isopropoxibenceno, manteniendo el reflujo cuando este se inicia. Al final de la adición se calienta 2 horas a reflujo. Se agrega luego de una sola vez, una solución de 1,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de THF y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla hielo/HCl concentrado, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se tritura el residuo en éter iso en caliente, se escurre el precipitado formado y se lo lava

con AcOEt caliente. Se obtiene 1,8 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

D) 5-Cloro-3-(2-isopropoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta 10 horas a reflujo una mezcla de 2,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 15 ml de TFA y 3,8 ml de trietilamina. Se concentra al vacío (13 Pa), se tritura el residuo en pentano y se escurre el precipitado formado. Se cromatografía el precipitado sobre gel de sílice procediendo a la elución con DCM. Se obtiene 0,85 g del producto esperado, F = 145-146°C.

E) Éster etílico del ácido 2-[5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

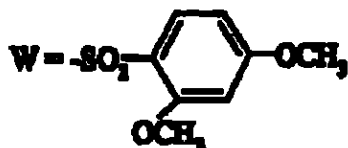
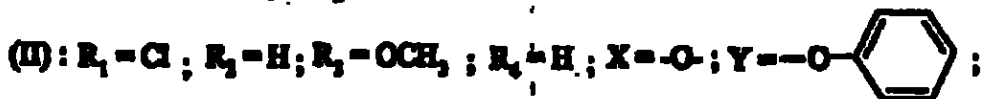
Se calienta a reflujo durante 15 horas una mezcla de 0,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,53 g de bromoacetato de etilo, 0,53 g de KI y 0,8 g de K₂CO₃ en 6 ml de acetona. Se filtran las sales minerales, se concentra el filtrado al vacío, se extrae el residuo con DCM, se lava la fase orgánica con agua y se filtra un insoluble. Se cromatografía el filtrado sobre gel de sílice procediendo a la elución con DCM luego por medio de la mezcla DCM/AcOEt (70/30; v/v). Se obtiene 0,55 g del producto esperado, F = 152-154°C.

F) Ácido 2-[5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se deja 20 horas bajo agitación a 25°C una mezcla de 0,53 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,25 g de NaOH en pastillas en 20 ml de MeOH y 5 ml de agua. Se concentra al vacío, se disuelve el residuo en 20 ml de agua, se acidifica hasta alcanzar pH = 1 por adición de HCl concentrado y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 0,45 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla éter iso/pentano (50/50; v/v), F = 148-150°C.

Preparación 1.8

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.



A) 5-Cloro-3-(2-metoxifenil)-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo una mezcla de 2,9 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 1.1 y 0,16 g de cloruro de zinc anhidro en 40 ml de acetonitrilo, se agrega 1,7 g de HMDS y se calienta a reflujo durante 1

hora. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 2,4 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 185-187^\circ\text{C}$.

B) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega a una mezcla de 2,4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de THF, 0,17 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y se deja 20 minutos bajo agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 2,65 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 157-158^\circ\text{C}$.

C) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se deja 4 horas bajo agitación a 20°C una mezcla de 2,4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de TFA en 20 ml de DCM. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica por medio de una solución al 10% de Na_2CO_3 , se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,75 g del

producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 153-160°C.

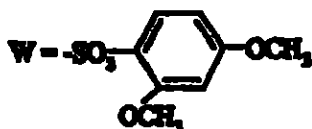
D) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.

Se deja 3 horas bajo agitación a 20°C una mezcla de 1,6 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 1 g de cloroformiato de fenilo en 20 ml de piridina. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica por medio de una solución al 10% de AcOH, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución con éter iso. Se obtiene 1,05 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 212-213°C.

Preparación 1.9

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH(CH₃)₂; R₄ = H; X = -O; Y = -O-;



A) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1H-indol-2,3-diona.

Se agrega a una mezcla de 3,6 g de 5-cloro-1H-indol-2,3-diona en 20 ml de DMF, 0,5 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y se deja 30 minutos bajo agitación a 20°C. Se agrega luego 4,8 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo y se deja 1 hora bajo agitación a 20°C. Se concentra al vacío (1,3 Pa) se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se tritura el residuo en éter iso y se escurre el precipitado formado. Se obtienen 2,9 g del producto esperado después de la cristalización en AcOEt en caliente, F = 194,5°C.

B) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-hidroxi-3-(2-isopropoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara una solución de bromuro de 2-isopropoxifenilmagnesio partiendo de 0,5 g de magnesio en 20 ml de THF y 4 g de 1-bromo-2-isopropoxibenceno. Se agrega gota a gota y a TA, esta solución a una mezcla de 4,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de THF, luego se calienta a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla hielo/HCl 6N, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel

de sílice procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (99/1; v/v). Se obtienen 3,8 g del producto esperado.

C) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.

Se deja 48 horas bajo agitación a TA una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 1,4 g de cloroformiato de fenilo en 10 ml de piridina. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de HCl 1N, con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,86 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 197^\circ\text{C}$.

Preparación 1.10

5-Cloro-3-[(2-isopropoxifenil)-2-oxo-3-[(fenoxicarbonil)oxi]-1-indolincarboxilato de fenilo.

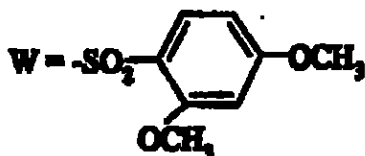
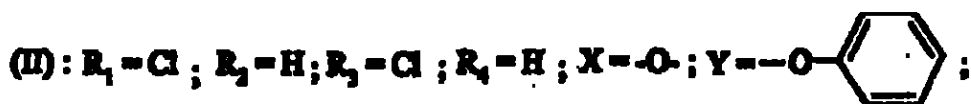
(XXVII): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{H}$.

Se calienta a 70°C una mezcla de 6,34 g del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 1.3 en 60 ml de piridina, se agrega gota a gota 7 g de cloroformiato de fenilo, luego se deja 3 horas bajo agitación a 870°C y una noche a TA. Se vierte la mezcla reaccionante en agua, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca

con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución con DCM. Se tritura el producto obtenido en éter iso y se escurre el precipitado formado. Se obtienen 8 g del producto esperado.

Preparación 1.11

5-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.



A) 5-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara una solución de bromuro de 2-clorofenilmagnesio partiendo de 0,4 g de magnesio, 0,01 g de yodo, 20 ml de éter y 2,9 g de 1-bromo-2-clorobenceno. Se agrega a esta solución a reflujo, en 1 minuto, una mezcla de 2,8 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 1.9 en 30 ml de THF y se mantiene 20 minutos a reflujo. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla hielo/HCl concentrado, se

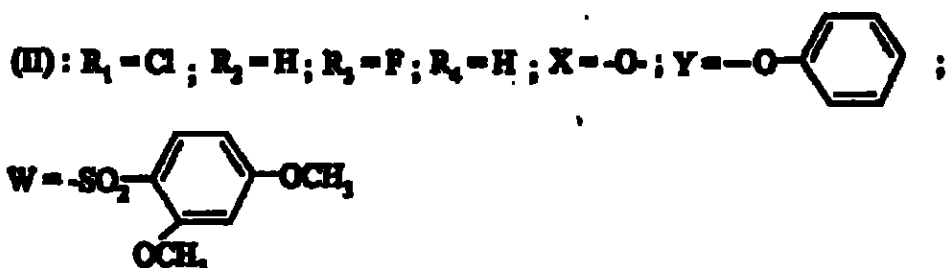
extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica cn agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución con éter iso, luego con DCM. Se obtiene 1,55 g del producto esperado en forma de espuma que se utiliza tal cual.

B) 5-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.

Se deja 20 horas bajo agitación a 20°C una mezcla de 0,65 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,3 g de cloroformiato de fenilo en 5 ml de piridina. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica por medio de una solución de HCl 1N, con una solución de NaOH 1N, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,6 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 222-223°C.

Preparación 1.12

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-2H-indol-3-il fenil carbonato.



A) Ácido DL-2-fluoromandélico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 1968, 33, 2565-2566. También se puede preparar ese compuesto siguiente el modo operatorio siguiente. Se enfría a una temperatura inferior a 10°C, una mezcla de 1,74 g de 2-fluorobenzaldehído y de 9,6 g de cianuro de potasio en 30 ml de éter, se agrega en 30 minutos, 15 ml de HCl concentrado y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Después de la decantación se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se retoma el residuo bruto así obtenido con 20 ml de HCl concentrado y se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a TA, se extrae la mezcla reaccionante con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,75 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso.

B) N-p-clorofenil-DL-2-fluoromandelamida.

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 17,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 13 g de p-cloroanilina en 100 ml de 1,2-diclorobenceno eliminando el agua formada con la ayuda de un aparato Dean-Stark. Después de enfriar a TA, se deja en cristalización. Se escurre el precipitado formado, se lo disuelve en AcOEt, se lava dos veces la fase orgánica por medio de una

solución de HCl 4 N, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 16,2 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso.

C) 5-Cloro-3-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega a TA a una mezcla de 64 ml de H_2SO_4 concentrado (95%) y 16 ml de ácido sulfúrico fumante (óleum al 30%), 16,1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, luego se deja 8 horas bajo agitación. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de hielo/agua, se extrae con AcOEt, se lava dos veces la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 12,2 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso.

D) 3-Bromo-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega lentamente y a TA a una solución de 4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 100 ml de cloroformo, una solución de 0,78 ml de bromo en 20 ml de cloroformo. Se concentra la mezcla reaccionante al vacío y se obtienen 4 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso.

E) 5-Cloro-3-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de

149
145

agua y 20 ml de THF. Se concentra al vacío, se retoma el residuo por medio de una solución al 10% de Na_2CO_3 y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 1,45 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 265^\circ\text{C}$ (desc.).

F) 5-Cloro-3-(2-fluorofenil)-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo 1,4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,12 g de cloruro de zinc en 32 ml de acetonitrilo, se agregan 6 ml de HMDS y se calienta a reflujo durante 8 horas. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt , se lava la fase orgánica con agua, se seca Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,35 g del producto esperado después de la cristalización en heptano, $F = 125-127^\circ\text{C}$.

G) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-fluorofenil)-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.8 partiendo de 1,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,1 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 15 ml de THF y 1 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtiene 1,75 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 184-186^\circ\text{C}$.

H) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

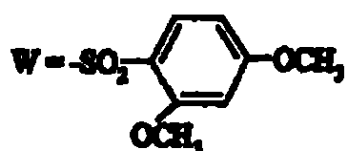
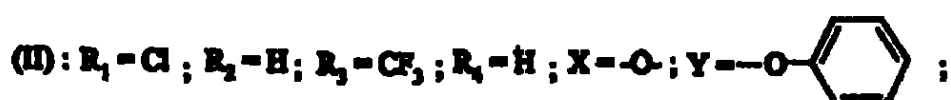
Se deja 4 horas bajo agitación una mezcla de 1,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 2 ml de HCl 12N y 2 ml de agua en 30 ml de acetona. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con MeOH y se concentra nuevamente al vacío. Se tritura el residuo en éter iso y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 1,3 g del producto esperado, F = 144-146°C.

I) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.

Se agrega a TA a una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,5 ml de piridina en 20 ml de DCM, 0,7 g de cloroformiato de fenilo y se deja 48 horas bajo agitación. Se lava dos veces la mezcla reaccionante con agua, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (99,5/0,5; v/v). Se obtiene 0,93 g del producto esperado.

Preparación 1.13

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-trifluorometilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.



A) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(2-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo una mezcla de 2,3 g de magnesio y 0,01 g de yodo en 20 ml de éter, se agrega gota a gota, una solución de 26 g de 1-bromo-2-trifluorometil benceno en 20 ml de éter y se calienta a reflujo durante 60 minutos. Se agrega luego una solución de 9 g de 5-cloro-1H-indol-2,3-diona en 40 ml de THF y se mantiene el reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla hielo/HCl concentrado, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una solución de NaOH 1N, con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 5,3 g del producto esperado después de la cristalización en heptano, $F = 205-208^\circ\text{C}$.

B) 5-Cloro-3-(2-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo una mezcla de 3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,1 g de cloruro de zinc en 20 ml de acetonitrilo, se agrega 6 ml de HMDS y se calienta a reflujo durante 1 hora. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 3,9 g del producto esperado en forma de aceite que cristaliza, $F = 175-176^\circ\text{C}$.

C) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-trifluorometilfenil)-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.8 partiendo de 3,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,45 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 30 ml de THF y 2,5 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtienen 5 g del producto esperado después de la cristalización en heptano, $F = 144-145^\circ\text{C}$.

D) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-hidroxi-3-(2-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se deja 15 horas bajo agitación a 20°C una mezcla de 4,9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 3 ml de HCl 12 N y 5 ml de agua en 50 ml de THF. Se concentra al vacío a una temperatura inferior a 40°C , se retoma el

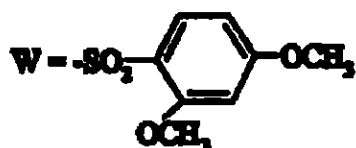
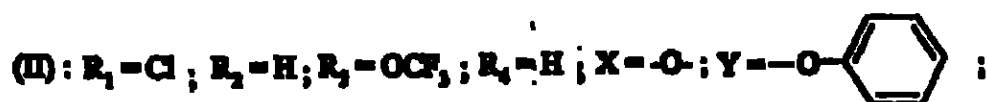
residuo por medio de 30 ml de una solución al 10% de NaHCO_3 , se extrae con AcOEt , se seca con Na_2SO_4 y se evapora en la mezcla éter iso/heptano (80/20; v/v), $F = 143^\circ\text{C}$.

E) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-trifluorometilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-2H-indol-3-il fenil carbonato.

Se agrega gota a gota y a 20°C a una mezcla de 1,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de piridina, 2 g de cloroformiato de fenilo y se deja 7 horas bajo agitación a 20°C . Se concentra al vacío, se retoma el residuo con 30 ml de una solución al 10% de NaHCO_3 , con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,8 g del producto esperado, después de la cristalización en heptano, $F = 191^\circ\text{C}$.

Preparación 1.14

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-trifluorometoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.



A) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(2-trifluorometoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega gota a gota a una mezcla de 2,8 g de magnesio en 20 ml de éter, una solución de 25 g de 1-bromo-2-trifluorometoxibenceno en 130 ml de éter, manteniendo el reflujo cuando se inicia el mismo. Al final de la adición, se calienta una hora a reflujo. Se agrega a continuación, a una temperatura inferior a 40°C, una mezcla de 7,5 g de 5-cloro-1H-indol-2,3-diona en 100 ml de THF, luego se calienta a reflujo durante una hora. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla hielo/HCl concentrado, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de NaOH 1N, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 6,5 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso (20/80; v/v), F = 214°C.

B) 5-Cloro-3-(2-trifluorometoxifenil)-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta 2 horas a reflujo una mezcla de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,05 g de cloruro de zinc y 1,4 g de HMDS en 100 ml de acetonitrilo. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 2,5 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-trifluorometoxifenil)-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.8 partiendo de 2,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,3 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 50 ml de THF y 1,7 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtienen 2,7 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 181°C.

D) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-hidroxi-3-(2-trifluorometoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

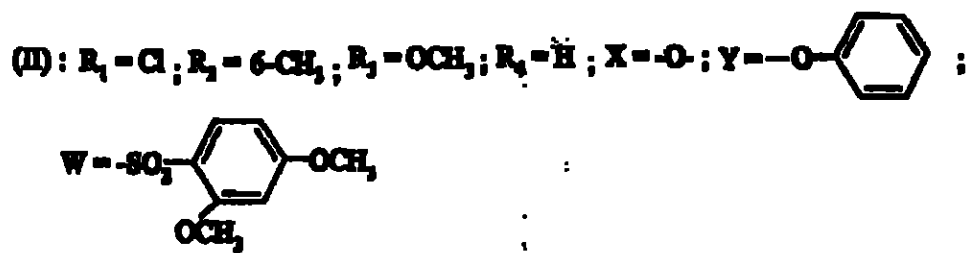
Se deja 1 hora bajo agitación a una temperatura inferior a 40°C, una mezcla de 2,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 1 ml de HCl concentrado en 50 ml de acetona. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,66 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 81°C.

E) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-trifluorometoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.

Se agrega a TA a una mezcla de 1,6 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,8 ml de piridina en 20 ml de DCM, 1,15 g de cloroformiato de fenilo y se deja 1 hora bajo agitación a TA. Se lava la mezcla reaccionante con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,34 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 203-204^\circ\text{C}$.

Preparación 1.15

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.



A) 5-Cloro-3-(2-metoxifenil)-6-metil-3-[(trimetilsilil)oxil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo una mezcla de 0,65 g del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 1.6 y 0,05 g de cloruro de zinc en 10 ml de acetonitrilo, se agrega 2,1 ml de HDMS y se mantiene a reflujo durante 1 hora. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 ,

157
153

y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,7 g del producto esperado después de la cristalización en heptano, F = 227°C.

B) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.8, partiendo de 0,85 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,06 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 20 ml de THF y 0,6 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtiene 0,95 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 190-191°C.

C) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

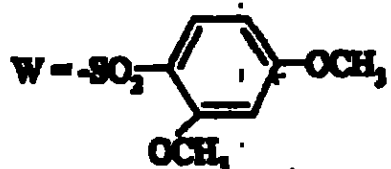
Se agrega a una solución de 0,85 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de acetona, 0,5 ml de una solución de HCl 12N y se deja 4 horas bajo agitación a 20°C. Se concentra al vacío, se retoma el residuo por medio de 50 ml de DCM y se concentra nuevamente el solvente al vacío. Se obtiene 0,75 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 207-208°C.

D) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.

Se agrega a una solución de 0,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de piridina, 1 g de cloroformiato de fenilo y se deja 48 horas bajo agitación a 20°C. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución de HCl 1N, con agua, con una solución de NaOH 1N, con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,75 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 196°C (desc.).

Preparación 1.16

5-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.



A) 4-Cloro-3-metoxianilina.

158
155

Se hidrogena en un aparato de Parr durante 4 horas, a 35°C y bajo una presión de 1,3 bares, una mezcla de 36 g de 2-cloro-5-nitroanisol y níquel de Raney® en 150 ml de MeOH y 200 ml de TH. Se filtra el catalizador sobre Celite® y se concentra el filtrado al vacío. Se obtienen 28 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

B) N-(4-cloro-3-metoxifenil)-DL-2-cloromandelamida.

Se calienta a 230°C durante 4 horas una mezcla de 28 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 33,13 g de ácido DL-2-cloromandélico en 128 ml de 1,2-diclorobenceno eliminando el agua formada con la ayuda de un aparato Dean-Stark. Se concentra al vacío en parte la mezcla reaccionante y se deja en cristalización. Se escurre el producto cristalizado formado y se lo lava con éter iso. Se obtiene 40 g del producto esperado.

C) 5-Cloro-3-(2-clorofenil)-6-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega rápidamente 40 g del compuesto obtenido en la etapa precedente a 550 g de ácido polifosfórico luego se calienta a 60°C durante 8 horas y se deja una noche bajo agitación dejando que la temperatura vuelva a TA. Se agrega agua helada a la mezcla reaccionante, se escurre el precipitado formado y se lo lava con agua. Se vuelve a tomar el precipitado en AcOEt, se escurre el producto blanco obtenido después de la trituration y se lo lava con

éter iso. Se obtienen 17,2 g del producto esperado, F = 243-247°C.

D) 5-Cloro-3-(2-clorofenil)-3-hidroxi-6-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega a TA y bajo atmósfera de argón a una solución de 17,2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 220 ml de THF, 2,56 g de hidruro de sodio al 60% en aceite. Después de terminado el desprendimiento gaseoso, se agregan 6,85 g de dimetildisulfuro, se hace burbujear aire en la mezcla reaccionante y se deja 72 horas bajo agitación a TA. Se agrega agua a la mezcla reaccionante, se evapora al vacío el THF, se extrae la fase acuosa restante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se disuelve el producto obtenido en DCM, se concentra en parte el solvente, se deja en cristalización y se escurre el producto cristalizado formado. Se obtienen 6 g del producto esperado, F = 237-240°C.

E) 5-Cloro-3-(2-clorofenil)-6-metoxi-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,07 g de cloruro de zinc en 10 ml de acetonitrilo, se agregan 3 ml de HMDS y se mantiene el reflujo durante 1 hora. Se concentra al vacío,

se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,25 g del producto esperado después de la cristalización en heptano, $F = 211-212^\circ\text{C}$.

F) 5-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metoxi-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.8, partiendo de 1,2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,08 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 15 ml de THF y 0,8 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencensulfonilo. Se obtiene 1,6 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 217-219^\circ\text{C}$.

G) 5-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-hidroxí-6-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se deja 4 horas bajo agitación a 20°C una mezcla de 1,55 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 2 ml de HCl 12N en 30 ml de acetona. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con acetona y se concentra nuevamente al vacío. Se retoma el residuo en DCM y se concentra al vacío. Se tritura el residuo en éter iso y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 1,3 g del producto esperado, $F = 233-235^\circ\text{C}$.

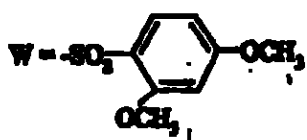
H) 5-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.

Se enfría a 10°C una mezcla de 1,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de piridina, se agrega 0,8 g de cloroformiato de fenilo y se deja 20 minutos bajo agitación a 20°C. Se vuelve a agregar 0,7 g de cloroformiato de fenilo y se deja 20 horas bajo agitación a 20°C. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución de HCl 1N, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución con DCM. Se obtiene 0,7 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla pentano/éter iso, F = 162-163°C.

Preparación 1.17

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.

(II): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₃; R₄ = S-OCH₃; X = O; Y = -O-;



163
159

A) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(2,5-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara una solución de bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio partiendo de 2,2 g de magnesio, 18 g de 1-bromo-2,5-dimetoxibenceno y 50 ml de éter. Se agrega gota a gota, esta solución a una mezcla de 5 g de 5-cloro-1H-indol-2,3-diona en 50 ml de THF a una temperatura inferior a 30°, luego se calienta 3 horas a reflujo. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución de HCl 1N, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 7,1 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso en caliente.

B) 5-Cloro-3-(2,5-dimetoxifenil)-3-([trimetilsilil]oxi)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo una mezcla de 4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,085 g de cloruro de zinc en 45 ml de acetonitrilo, se agregan 2,8 ml de HMDS y se mantiene a reflujo durante 1 hora. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 5 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso.

C) 5-Cloro-3-(2,5-dimetoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.8 partiendo de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,135 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 40 ml de THF y 1,3 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtienen 2,2 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso.

D) 5-Cloro-3-(2,5-dimetoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se deja 4 horas bajo agitación a TA una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,5 ml de HCl 12N en 20 ml de acetona. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con DCM y se concentra nuevamente al vacío. Se tritura el residuo en éter iso y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 0,84 g del producto esperado.

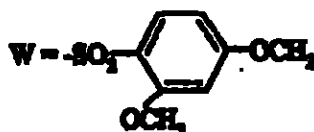
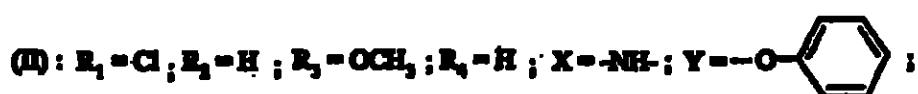
E) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenil carbonato.

Se deja una noche bajo agitación a AT una mezcla de 0,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,4 ml de cloroformiato de fenilo en 5 ml de piridina. Se

agrega agua a la mezcla reaccionante, se extrae con DCM, se lava la fases orgánica con una solución de HCl 2N, se seca con Na₂SO₄, y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,84 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso.

Preparación 1.18

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo.



A) 3-Amino-5-cloro-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorios descrito en WO 95/18105 en la Preparación 7.

B) 3-Amino-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se enfría a 4°C una solución de 1,64 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de DMF, se agrega 0,25 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y se deja 30 minutos bajo agitación a 4°C. Se agrega luego 1,34 g de

166
162

cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo y se deja 4 horas bajo agitación a TA. Se agregan 50 ml de agua a la mezcla reaccionante, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (97/3; v/v). Se obtienen 2 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso.

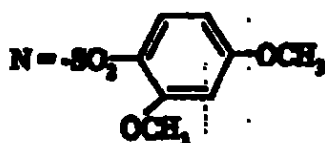
C) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo.

Se enfría a 4°C una solución de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de piridina en 10 ml de DCM, se agrega 0,77 ml de cloroformiato de fenilo y se deja 1 hora a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución con la mezcla DMC/AcOEt (96/4; v/v). Se obtienen 2,6 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso, F = 191°C.

Preparación 1.19

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo, isómero único.

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $X = \text{NH}$; $Y = \text{O-C}_6\text{H}_5$:



A) 3,5-Dicloro-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una mezcla de 9 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 1.1 y 3,74 ml de piridina en 100 ml de DCM, se agrega gota a gota y en 3 minutos, una solución de 3,45 ml de cloruro de tionilo en 3 ml de DCM y se deja 30 minutos bajo agitación. Se agrega agua a la mezcla reaccionante y se evapora el DCM al vacío. Se escurre el precipitado formado, se lo lava cuatro veces con agua, luego con éter iso frío y se lo seca. Se obtienen 8,8 g del producto esperado.

B) 5-Cloro-3-[[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]amino]-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero A y B.

Se deja 2 horas bajo agitación a TA una mezcla de 7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 7,65 g de (S)-(+)-α-fenilglicinol en 100 ml de cloroformo. Se agrega entonces 2,9 g de DIPEA y se deja 48 horas bajo agitación a

TA. Se escurre el precipitado formado y se recoge el isómero A. Se lavan los jugos de escurrimiento por una solución al 5% de K_2CO_3 , se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución con la mezcla DCM/AcOEt (70/30; v/v). Se separan los dos diastereoisómeros:

- el menos polar, isómero A: se obtienen 4,55 g (precipitado y cromatografía);

$\alpha^{20}_D = +193'$ (c = 0,16; cloroformo).

- el más polar, isómero B.

C) 3-Amino-5-cloro-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero dextrógiro.

Se deja 1 hora 30 minutos bajo agitación a TA una mezcla de 4,55 g del compuesto obtenido en la etapa precedente (isómero A) y 5,5 g de tetraacetato de plomo en 75 ml de DCM y 35 ml de MeOH. Se concentra al vacío, se retoma el residuo por medio de una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de $NaCl$, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se retoma el aceite obtenido con 100 ml de una solución de HCl 3N, se agregan 10 ml de MeOH y se deja 2 horas, bajo agitación a TA. Se concentran los solventes orgánicos al vacío, se lava dos veces la fase acuosa con éter, se alcaliniza la fase acuosa

por adición de KOH en pastillas, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,178 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso/THF, F = 202°C. $\alpha^{20}_D = +83,3^\circ$ (c = 0,16; cloroformo).

D) 3-Amino-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero dextrógiro.

Se enfría a 0°C una solución de 1,178 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de DMF, se agrega bajo atmósfera de argón 0,188 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y se deja bajo agitación hasta que termina el desprendimiento gaseoso. Se agrega entonces 1,02 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo y se deja 3 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución al 5% de K₂CO₃, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución al 5% de K₂CO₃, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice por medio de la mezcla DCM/AcOEt (95/5; v/v). Se obtiene 1,254 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter/éter iso, F = 172-173°C.

$\alpha^{20}_D = +113^\circ$ (c = 0,18; cloroformo).

170
166

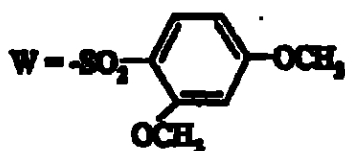
E) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo, isómero único.

Se enfría en baño de hielo una solución de 1,1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de DCM, se agrega 1,8 ml de piridina, luego se agrega gota a gota, 0,37 ml de cloroformiato de fenilo y se deja una noche en frío. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava tres veces la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (98/2; v/v). Se obtiene 1,136 g del producto esperado.

Preparación 1.20

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo, isómero único.

(II): $\text{R}_1 = \text{Cl}$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_4 = \text{H}$; $\text{X} = \text{NH}$; $\text{Y} = \text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$;



171
167

A) 3,5-Dicloro-3-(2-isopropoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una mezcla de 12 g del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 1.3 y 8,35 ml de piridina en 165 ml de DCM, se agrega gota a gota 7,62 ml de cloruro de tionilo y se deja 15 minutos bajo agitación. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución promedio de la mezcla DCM/AcOEt (90/10; v/v). Se obtienen 15,22 g del producto esperado.

B) 5-Cloro-3-[[[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino]-3-(2-isopropoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero A e isómero B.

Se deja 1 hora bajo agitación a TA una mezcla de 8,17 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 3,66 g de (S)-(+)-α-fenilglicinol en 265 ml de cloroformo. Se agrega entonces 4,66 ml de DIPEA, se deja 3 horas bajo agitación a TA luego se calienta a 50°C durante 18 horas. Se concentra al vacío. se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica por medio de una solución al 5% de K₂CO₃, con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía sobre gel de sílice procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (90/10; v/v) y se separa:

- el isómero menos polar, isómero A: se obtienen 4,98 g después de la cristalización en éter iso, $F = 212,7^{\circ}\text{C}$, $\alpha_{\text{D}}^{20} = +212,4^{\circ}$ ($c = 0,2$; cloroformo).

Se continúa la cromatografía procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (70/30; v/v) y se separa:

- el isómero más polar, isómero B: se obtienen 3,49 g después de la cristalización en éter iso, $F = 241,3^{\circ}\text{C}$.

$\alpha_{\text{D}}^{20} = -6,6^{\circ}$ ($c = 0,2$; cloroformo).

C) 3-Amino-5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero dextrógiro.

Se enfría a 0°C una solución de 3,9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente (isómero A) en 75 ml de DCM y 37 ml de MeOH, se agrega 4,35 g de tetraacetato de plomo y se deja 2 horas bajo agitación. Se agregan 3 gotas de una solución al 5% de NaHCO_3 , se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se retoma el producto obtenido con 120 ml de HCl concentrado, se lava con éter, se alcaliniza la fase acuosa por adición de K_2CO_3 , se extrae con AcOEt y se deja en cristalización. Se escurren los cristales formados y se los seca. Se concentran los jugos de escurrimiento al vacío, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (65/35; v/v) y se cristaliza el

173
169

producto obtenido en éter iso. Se obtiene en total 2,03 g del producto esperado, $F = 193^{\circ}\text{C}$.

$\alpha_{\text{D}}^{20} = +44^{\circ}$ ($c = 0,18$; cloroformo).

D) 3-Amino-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero dextrógiro.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa D de la Preparación 1.19, partiendo de 1,86 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,282 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 20 ml de DMF y 1,395 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtienen 2,68 g del producto esperado después de la cristalización en hexano.

$\alpha_{\text{D}}^{20} = +79,5^{\circ}$ ($c = 0,2$; cloroformo).

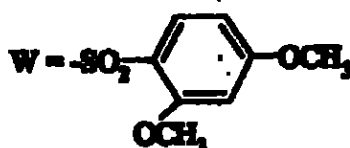
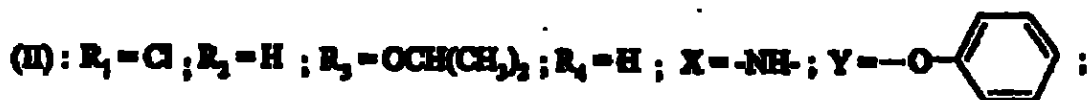
E) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo, isómero único.

Se enfría a 0°C una mezcla de 2,68 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 4,5 ml de piridina en 25 ml de DCM, se agrega en 30 segundos 1,06 g de cloroformiato de fenilo y se deja en fría durante 18 horas. Se cromatografía directamente la mezcla reaccionante sobre gel de sílice preparado en la mezcla DCM/hexano (80/20; v/v) y se eluciona por medio de la mezcla DCM/AcOEt (95/5; v/v).

Se obtienen 2,88 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

Preparación 1.21

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo, isómero único.



A) 3-Amino-5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero levógiro.

Se enfría a 0°C una solución de 3,4 g del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 1.20 (isómero B) en 65 ml de DCM y 32,4 ml de MeOH, se agregan 3,8 g de tetraacetato de plomo y se deja 40 minutos bajo agitación. Se agregan 3 gotas de una solución al 5% de NaHCO_3 , se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se retoma el producto obtenido en 120 ml de HCl 0,5N, se lava con éter, se alcaliniza la fase acuosa por adición de

K_2CO_3 , y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 1,9 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 192^\circ C$.

$\alpha_D^{20} = -42^\circ$ ($c = 0,2$; cloroformo).

B) 3-Amino-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero levógiro.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa D de la Preparación 1.19, partiendo de 1,67 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,253 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 20 ml de DMF y 1,249 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtienen 2,453 g del producto esperado después de la cristalización en hexano.

$\alpha_D^{20} = -79,8^\circ$ ($c = 0,2$; cloroformo).

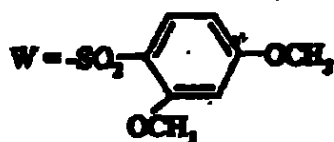
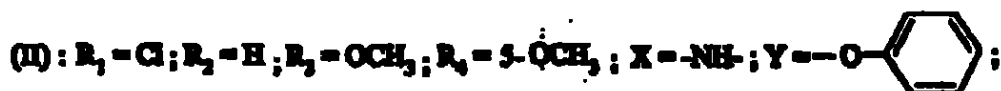
C) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo, isómero único.

Se enfría a $0^\circ C$ una mezcla de 2,103 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 3,5 ml de piridina en 20 ml de DCM, se agrega 0,665 ml de cloroformiato de fenilo y se deja en frío durante 36 horas. Se concentra al vacío. se retoma el residuo por medio de una solución al 5% de K_2CO_3 , se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se

evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/hexano (80/20; v/v). Se obtiene 1,88 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

Preparación 1.22

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo.



A) 3,5-Dicloro-3-(2,5-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se enfría a una temperatura inferior a 20°C una mezcla de 3 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 1.17 y 1,2 ml de piridina en 50 ml de DCM, se agrega 0,8 ml de cloruro de tionilo y se deja 1 hora bajo agitación. Se lava la mezcla reaccionante con agua, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM. Se obtiene 1,9 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

B) 3-Amino-5-cloro-3-(2,5-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una mezcla de 1,25 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 7 ml de THF, se hace burbujear amoníaco gaseoso 4 veces 10 minutos en 6 horas y se deja 24 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con DCM y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM luego con la mezcla DCM/AcOEt (60/40; v/v). Se obtiene 0,808 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) 3-Amino-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2,5-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

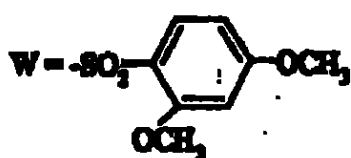
Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa D de la Preparación 1.19, partiendo de 0,749 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,113 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 7 ml de DMF y 0,612 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtiene 0,9 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso, F = 191°C.

D) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo.

Se enfría a 0°C una mezcla de 0,52 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 1 ml de piridina en 5 ml de DCM, se agrega 0,16 ml de cloroformiato de fenilo y se deja 16 horas bajo agitación. Se agrega agua a la mezcla reaccionante, se evapora el DCM al vacío, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución al 5% de K₂CO₃, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM. Se obtiene 0,46 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

Preparación 1.23

5-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo.



A) 3-Amino-5-cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-1,3-dihidro-1H-indol-2-ona.

179
175

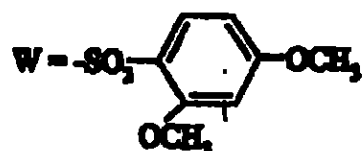
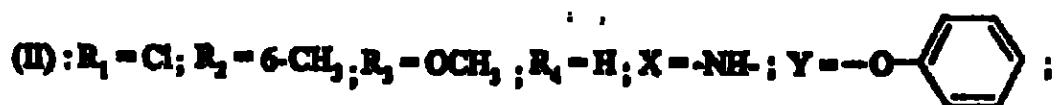
Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en WO 95/18105 en el Ejemplo 3.

B) 5-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo.

Se enfría a 0°C una solución de 3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 25 ml de piridina, se agrega gota a gota, una solución de 1,25 g de cloroformiato de fenilo en 2 ml de DCM y se deja 3 horas bajo agitación a 0°C, luego una noche a TA. Se enfría nuevamente a 0°C, se agrega 0,96 g de cloroformiato de fenilo y se deja 18 horas en reposo en frío. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con una solución al 5% de K₂CO₃, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (95/5; v/v). Se obtienen 2,88 g del producto esperado.

Preparación 1.24

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo.



A) 3,5-Dicloro-3-(2-metoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una mezcla de 2,0 g del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 1.6 en 34 ml de DCM, se agrega 0,77 ml de piridina, luego 1,17 g de cloruro de tionilo y se deja 2 horas bajo agitación, después de haber dejado que la temperatura suba a TA. Se agrega agua y DCM a la mezcla reaccionante, después de la decantación se lava cuatro veces la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene el producto esperado que se utiliza tal cual.

B) 3-Amino-5-cloro-3-(2-metoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se hace burbujear a TA durante 30 minutos amoníaco gaseoso en una mezcla de 3,4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 25 ml de DCM, y se deja 18 horas bajo agitación. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt , se lava la fase orgánica por medio de una solución

181
177

saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (95/5; v/v). Se obtienen 2 g del producto esperado.

C) 3-Amino-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.18 partiendo de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,29 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 15 ml de DMF y 1,54 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonylo. Se obtienen 3,2 g del producto esperado.

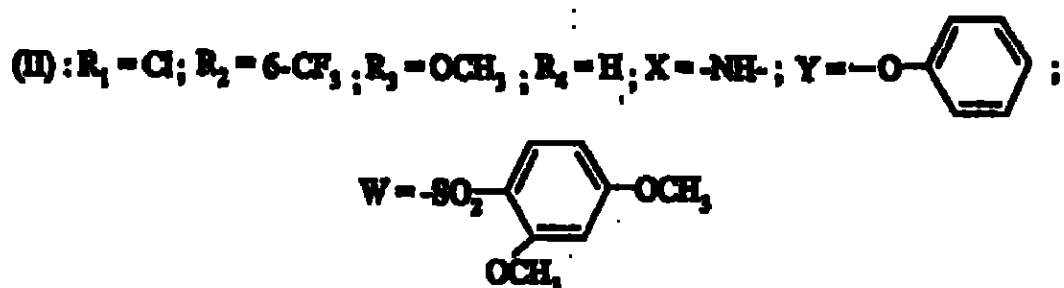
D) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo.

Se enfría a 4°C una solución de 3,2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de piridina en 30 ml de DCM, se agrega gota a gota, 1,2 ml de cloroformiato de fenilo y se deja bajo agitación 2 horas a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica por medio de una solución al 5% de KHSO_2 , con una solución al 5% de Na_2CO_3 , con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el

solvente al vacío. Se obtienen 2,3 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso.

Preparación 1.25

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-metoxifenil)-6-trifluorometil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo, isómero único.



A) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

a) 4-Cloro-3-trifluorometilfenilcarbamato de tercbutilo.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B) a) de la Preparación 1.6 partiendo de 4-cloro-3-trifluorometilanilina y de di-tercbutildicarbonato en dioxano. Se obtiene el producto esperado en forma de aceite que se solidifica, $F = 90^\circ\text{C}$.

b) Se enfría a -70°C , bajo atmósfera de argón, una solución de 4 g de 4-cloro-3-trifluorometilfenilcarbamato de tercbutilo en 30 ml de éter, se agrega gota a gota, 22

185
179

ml de una solución 1,5M de *terc*butil litio en pentano, se deja 1 hora bajo agitación haciendo que la temperatura suba a -10°C y se deja 2 horas 30 minutos bajo agitación a -10°C . Se enfría la mezcla reaccionante a -70°C , se agrega gota a gota una solución de 3,05 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 1.6 en 15 ml de THF, se deja 1 hora bajo agitación dejando que la temperatura suba a -30°C luego 16 horas dejando subir la temperatura a TA. Se agrega una solución saturada de NH_4Cl a la mezcla reaccionante, se evapora el éter y el THF, se extrae la fase acuosa resultante con AcOEt , se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl , se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla DCM/AcOEt (90/10; v/v). Se obtiene 1,48 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla éter iso/hexano, $F = 230-231^{\circ}\text{C}$.

B) 3,5-Dicloro-3(2-metoxifenil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una suspensión de 1,3 g del compuesto obtenido en la etapa A en 8 ml de DCM , se agrega 0,43 ml de piridina, luego 0,4 ml de cloruro de tionilo y se deja 15 minutos bajo agitación. Se lava tres veces la mezcla reaccionante con agua, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y

se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,2 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) 5-Cloro-3-[[[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino-3-(2-metoxifenil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero A e isómero B.

Se deja 4 horas bajo agitación a TA una mezcla de 1,29 del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,47 g de (S)-(+)- α -fenilglicinol en 35 ml de cloroformo. Se agrega entonces 0,6 ml de DIPEA, se concentra la mitad del solvente y se deja 22 horas bajo agitación a TA. Se concentra la mezcla reaccionante al vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (85/15; v/v). Se separa un diastereoisómero:

- el menos polar, isómero A: se obtiene 0,712 g después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso, F = 205°C.

$\alpha_{D}^{20} = +164^{\circ}$ (c = 0,16; cloroformo).

Se continúa la cromatografía, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (70/30; v/v) y se separa el otro diastereoisómero:

- el más polar, isómero B: se obtiene 0,45 g, F = 242°C.

$\alpha_{D}^{20} = -55^{\circ}$ (c = 0,15; cloroformo).

185
181

D) 3-Amino-5-cloro-3-(2-metoxifenil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero único.

Se enfría a 0°C una solución de 0,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente (isómero A) en 15 ml de DCM y 7 ml de MeOH, se agrega 0,907 g de tetraacetato de plomo y se deja 40 minutos bajo agitación. Se agregan algunas gotas de una solución al 5% de NaHCO₃ y se concentra al vacío. Se retoma el residuo con agua, se extrae 3 veces con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se retoma el producto obtenido con 30 ml de agua, se agrega gota a gota, 30 ml de una solución de HCl 5N, luego THF hasta la solubilización y se deja 1 hora bajo agitación. Se diluye la mezcla reaccionante por medio de 50 ml de agua, se lava la fase acuosa con 150 ml de éter, se alcaliniza la fase acuosa hasta alcanzar pH = 12 por adición de K₂CO₃, luego por una solución de NaOH concentrada, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (92/8; v/v). Se obtiene 0,19 g del producto esperado.

E) 3-Amino-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-metoxifenil)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero único.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.18, a partir de 0,19 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,023 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 2 ml de DMF y 0,138 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtiene 0,22 g del producto esperado.

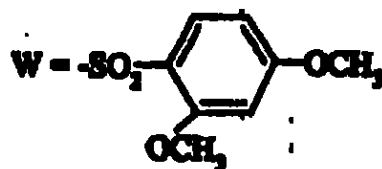
F) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-trifluorometil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo, isómero único.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa C de la Preparación 1.18, partiendo de 0,215 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,31 ml de piridina, 5 ml de DCM y 0,079 g de cloroformiato de fenilo. Se obtiene 0,208 g del producto esperado.

Preparación 1.26

6-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo.

(II): $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = 6\text{-Cl}$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; $X = \text{-NH-}$; $Y = \text{-O-}$  ;



A) N-(3-cloro-4-metilfenil)-DL-2-cloromandelamida.

Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 52,72 g de ácido DL-2-cloromandélico y 40 g de 3-cloro-4-metilanilina en 400 ml de 1,2-diclorobenceno eliminando el agua formada con la ayuda de un aparato Dean-Stark. Después de enfriar a TA, se deja en cristalización y se escurre el precipitado formado. Se obtiene el producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso, F = 164°C.

B) 6-Cloro-3-(2-clorofenil)-5-metil-1,3-dihidroindol-2-ona.

Se enfría a 5°C 102 ml de H₂SO₄ concentrado (95%) y se agrega gota a gota 23 ml de ácido sulfúrico fumante (óleum al 30%). Se agrega luego en pequeñas fracciones, y a una temperatura inferior a 5°C, 25 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y se deja 48 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla hielo/agua, se escurre el precipitado formado y se lo lava con agua hasta alcanzar pH = 7. Se disuelve el precipitado en AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄, se evapora parcialmente el solvente al vacío, y se escurre el precipitado formado. Se obtiene el producto esperado, F = 186°C.

C) 3-Bromo-6-cloro-3-(2-clorofenil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega a TA y lentamente a una suspensión de 16,36 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 200 ml de DCM, una solución de 2,6 ml de bromo en 10 ml de DCM. Se vuelve a agregar una solución de 0,26 ml de bromo en 5 ml de DCM luego se concentra la mezcla reaccionante al vacío. Se retoma dos veces el residuo con DCM y se evapora cada vez el solvente al vacío. Se disuelve el residuo en AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con $MgSO_4$ y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene el producto esperado.

D) 3-Amino-6-cloro-3-(2-clorofenil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega a una solución de 4,25 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de THF, se agrega 30 ml de una solución concentrada de amoníaco y se deja 24 horas bajo agitación a TA. Se vuelve a agregar 10 ml de una solución concentrada de amoníaco y se deja una noche bajo agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 3,02 g del producto esperado después de la cristalización en DCM, $F = 233^\circ C$.

E) 3-Amino-6-cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

189
185

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.18, partiendo de 0,54 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,077 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 5 ml de DMF y 0,435 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. SE obtiene 0,592 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso.

F) 6-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il carbamato de fenilo.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa C de la Preparación 1.18, partiendo de 0,592 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1 ml de piridina, 6 ml de DCM y 0,19 ml de cloroformiato de fenilo. Se obtiene 0,690 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

Preparación 1.27

Ácido 2-[[5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]oxi]acético.

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = -OCH(CH_3)_2$; $R_4 = H$; $X = -O-CH_2-$; $Y = OH$; $W = H$.

A) Éster metílico del ácido 2-[[5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]oxi]acético.

Se agrega a una solución de 1,05 g de glicolato de metilo en 20 ml de THF, 0,29 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y se deja 10 minutos bajo agitación a TA. Se agrega entonces gota a gota, una solución de 1,88 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 1.20 y se deja 10 minutos bajo agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de HCl 1N, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM luego con AcOEt. Se obtiene 0,8 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 210-213°C.

B) Ácido 2-[[5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]oxi]acético.

Se agrega a 20°C a una solución de 0,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 40 ml de MeOH, una solución de 0,24 g de NaOH en pastillas en 5 ml de agua y se deja 15 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío, se disuelve el residuo en 25 ml de agua, se acidifica por adición gota a gota de 1 ml de HCl 12N y se

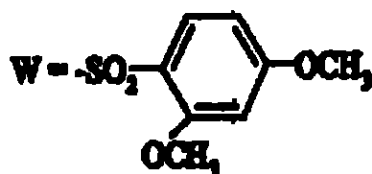
141
187

escurre el precipitado formado. Se obtiene 0,8 g del producto esperado, $F = 225-228^{\circ}\text{C}$.

Preparación 1.28

Ácido 2-[5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amino]acético.

(II): $R_1 = \text{Cl}; R_2 = \text{H}; R_3 = -\text{OCH}_3; R_4 = \text{H}; X = -\text{NH-CH}_2-; Y = \text{OH};$



A) Éster terciutílico del ácido 2-[[5-cloro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amino]acético.

Se enfria en baño de hielo una solución de 2,4 g de clorhidrato de éster terciutílico de glicina en 50 ml de cloroformo y 50 ml de THF, se agrega 2,3 g de trietilamina, luego 3,5 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 1.19 y se deja una noche bajo agitación a TA. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se tritura el residuo en éter iso y se escurre el precipitado formado. Se obtienen 2,2 g del producto esperado.

B) Éster terciutílico del ácido 2-[[5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amino]acético.

Se agrega a una mezcla de 2,1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de DMF, 0,225 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y se deja 30 minutos bajo agitación a TA. Se agrega luego 1,2 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo y se deja 18 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante en agua, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM. Se obtienen 2,5 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso.

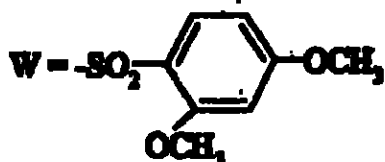
C) Ácido 2-[[5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amino]acético.

Se deja 3 horas bajo agitación una mezcla de 2,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de TFA. Se concentra al vacío, se retoma el residuo en hexano y se escurre el precipitado formado. Se obtienen 2 g del producto esperado.

Preparación 1.29

Ácido 3-[[5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amino]propiónico,

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = -\text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $X = -\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2-$; $Y = \text{OH}$;



A) Éster tercbutílico del ácido 3-[[5-cloro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amino]propiónico.

Se agrega a una mezcla de 3 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 1.19 y 2,1 g de clorhidrato del éster tercbutílico de β -alanina en 50 ml de DCM y 50 ml de THF, 2,15 g de trietilamina y se deja 18 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (80/20; v/v). Se obtienen 3,2 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso, $F = 170^\circ\text{C}$.

B) Éster tercbutílico del ácido 3-[[5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amino]propiónico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.28, partiendo de 2,16 g del compuesto obtenido en la etapa

precedente, 0,225 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 15 ml de DMF y 1,21 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtienen 2,4 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla heptano/AcOEt, F = 175°C.

C) Ácido 3-[[5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]amino]propiónico.

Se deja 18 horas bajo agitación una mezcla de 2,4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 15 ml de TFA en 5 ml de DCM. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con éter y se escurre el precipitado formado. Se obtienen 2,2 g del producto esperado, F > 250°C.

Preparación 1.30

Ácido 2-[5-cloro-3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético, isómero dextrógiro,

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = F$; $R_4 = H$; $X = -CH_2-$; $Y = OH$; $W = H$.

A) Éster etílico del ácido 2-[5-cloro-3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético,

Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de 2,6 g del compuesto obtenido en la etapa C de la Preparación 1.12, 1,84 g de bromoacetato de etilo, 1,66 g de KI y 2 g de K_2CO_3 en 10 ml de acetona. Se filtran las

sales minerales y se concentran al vacío el filtrado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM luego con AcOEt. Se obtienen 2,1 g del producto esperado después de la precipitación en éter iso.

B) Ácido 2-[5-cloro-3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se deja 20 horas bajo agitación a TA una mezcla de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 2 ml de una solución de NaOH al 30% en 1 ml de agua y 50 ml de EtOH. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con 40 ml de agua, se acidifica hasta pH = 1 por adición de HCl concentrado, se escurre el precipitado formado y se lo lava con agua. Se obtiene 1,9 g del producto esperado.

C) Ácido 2-[5-cloro-3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético, isómero dextrógiro.

Se calienta a 40°C una mezcla de 0,97 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,89 g de (+)-cinconina ($\alpha^{20}_D = +225^\circ$; c = 0,5; EtOH) en 31,5 ml de MeOH, luego se calienta a reflujo. Se escurre con calor el precipitado formado, se lo lava con MeOH caliente luego con éter y se obtienen 0,485 g de la sal con (+)-cinconina. Se retoma 0,485 g de la sal así obtenida en una mezcla agua/AcOEt, se acidifica hasta pH = 0 por adición de HCl 3N, se deja bajo agitación, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al

vacío. Se obtiene 0,22 g del producto esperado en forma de isómero dextrógiro.

$\alpha^{20}_D = +61,3'$ ($c = 0,15$; cloroformo).

Preparación 1.31

Ácido 2-[5,6-dicloro-3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il] acético.

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-Cl$; $R_3 = -F$; $R_4 = H$; $X = -CH_2-$; $Y = OH$; $W = H$.

A) N-(3,4-diclorofenil)-DL-2-fluoromandelamida.

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 7,5 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 1.12 y 7,5 g de 3,4-dicloroanilina en 40 ml de 1,2-diclorobenceno eliminando el agua formada con la ayuda de un aparato Dean-Stark. Se concentra al vacío, se retoma el residuo en éter iso y se escurre el precipitado formado. Se obtienen 9 g del producto esperado.

B) 5,6-Dicloro-3-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega a TA a una mezcla de 36 ml de H_2SO_4 concentrado (95%) y 9 ml de ácido sulfúrico fumante (óleum al 30%), 8,9 del compuesto obtenido en la etapa precedente, luego se deja 8 horas bajo agitación. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla hielo/agua, se escurre el precipitado formado y se lo lava con agua. Se cromatografía

el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM luego con éter iso. Se separan los dos isómeros:

- el menos polar, compuesto de la etapa B y se obtienen 3,7 g, F = 204-205°C;

- el más polar, 4,5-dicloro-3-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona y se obtiene 1,5 g, F = 244-247°C.

B) Éster etílico del ácido 2-[5,6-dicloro-3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

Se calienta a reflujo durante 10 horas una mezcla de 3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1,7 g de bromoacetato de etilo, 1,8 g y 1,4 g de KI de K₂CO₃ en 20 ml de acetona. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con éter iso. Se obtienen 2,1 g del producto esperado después de la trituración en pentano, luego en éter iso, F = 152-158°C.

C) Ácido 2-[5,6-dicloro-3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético

Se deja 20 horas bajo agitación a TA una mezcla de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 3 ml de una solución de NaOH al 30% en 5 ml de agua y 40 ml de EtOH. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa hasta

pH = 1 por adición de HCl concentrado, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,75 g del producto esperado después de la trituración en éter iso, F = 245°C.

Preparación 1.32

Ácido 2-[5-cloro-3-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

(II): $\text{R}_1 = \text{Cl}$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$; $\text{R}_4 = 3\text{-OCH}_3$; $\text{X} = \text{-CH}_2\text{-}$; $\text{Y} = \text{OH}$; $\text{W} = \text{H}$.

A) 2-(2,3-Dimetoxifenil)-2-oxoacetato de etilo.

Se enfría a -40°C una mezcla de 27,6 g de 1,2-dimetoxibenceno en 160 ml de éter, se agrega gota a gota 250 ml de una solución de 1,6 M de n-butil litio en hexano, luego se deja 24 horas bajo agitación, dejando que la temperatura suba a TA. Se enfría la mezcla reaccionante a -20°C, se agrega rápidamente 136 ml de oxalato de dietilo y se deja bajo agitación, dejando que la temperatura suba a TA. Después de 30 minutos de agitación a TA, se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NH_4Cl , se decanta, se extrae la fase acuosa con éter, se lavan las fases orgánicas juntas dos veces con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evaporan los solventes al vacío. Se elimina el oxalato de dietilo en exceso por destilación al vacío (Eb = 90°C bajo 2400 Pa). Se cromatografía el residuo sobre gel

144
195

de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla heptano/éter iso (90/10; v/v). Se obtienen 25 g del producto esperado que se utiliza tal siguiente.

B) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(2,3-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

a) 4-Clorofenilcarbamato de tercbutilo.

Se deja 24 horas bajo agitación a TA una mezcla de 12,7 g de 4-cloroanilina y 22 g de di-tercbutil litio en 60 ml de dioxano. Se concentra la mezcla reaccionante al vacío, se retoma el residuo con pentano, se escurre el precipitado formado y se lo seca. Se obtienen 22,5 g del producto esperado.

b) Se enfría a -40°C , bajo atmósfera de nitrógeno seco, una mezcla de 11,4 g de 4-clorofenilcarbamató de tercbutilo en 100 ml de éter, se agrega gota a gota 80 ml de una solución 1,5 M de tercbutil litio en pentano y se deja 3 horas bajo agitación a -20°C . Se enfría la mezcla reaccionante a -40°C , se agrega en una hora, una solución de 14 g del compuesto obtenido en la etapa A en 50 ml de THF y se deja 4 días bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NH_4Cl , se escurre el precipitado formado y se lo seca. Se obtienen 10,2 g del producto esperado que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

C) 5-Cloro-3-(2,3-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 8,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 40 ml de TFA, y 11,5 ml de trietil silano. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se extrae con AcOEt, se escurre el precipitado formado, se lo lava con AcOEt, luego con éter iso y se obtienen 5,1 g del producto esperado. Se decantan los jugos de escurrimiento, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene además 1,4 g del producto esperado después de la cristalización en AcOEt, F = 193°C.

D) Éster etílico del ácido 2-[5-cloro-3-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético

Se calienta a 60°C durante 8 horas una mezcla de 6,2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 3,6 g de bromoacetato de etilo, 3,5 g de KI y 6,2 de K₂CO₃ en 20 ml de DMF. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (99/1; v/v). Se obtienen 3 g del producto esperado, F = 155°C.

E) Ácido 2-[5-cloro-3-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

201
197

Se deja 24 horas bajo agitación a TA una mezcla de 3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,5 g de NaOH en pastillas en 40 ml de agua y 10 ml de dioxano. Se agregan 150 ml de agua, se lava la fase acuosa con AcOEt, se acidifica la fase acuosa hasta pH = 1 por adición de HCl concentrado, se escurre el precipitado formado, se lo lava con agua y se lo seca. Se obtienen 2,5 g del producto esperado, F = 235°C.

Preparación 1.33

Ácido 2-[5-cloro-3-(2-etoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético.

(II): R₁ = Cl; R₂ = 6-CH₃; R₃ = OCH₂CH₃; R₄ = H; X = -CH₂-; Y = OH; W = H.

A) 2-[5-cloro-3-(2-etoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa C de la Preparación 1.7, partiendo del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 1.2 y del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 1.7. Se obtiene 1,05 g del producto esperado, F = 253°C.

B) 5-cloro-3-(2-etoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 1,05 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 5,5 ml de TFA y 2,2 ml de trietilsilano. Se concentra al vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por DCM luego por la mezcla DCM/MeOH (99,5/0,5; v/v). Se obtiene 0,5 g del producto esperado, $F = 228^{\circ}\text{C}$.

C) Éster etílico del ácido 5-cloro-3-(2-etoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acético.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa C de la Preparación 1.1 partiendo de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,29 g de bromoacetato de etilo, 0,29 g de KI y 0,46 g de K_2CO_3 en 5 ml de acetona. Se obtiene 0,25 g del producto esperado.

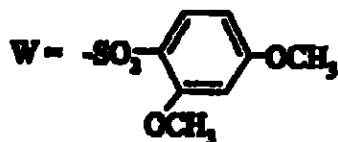
D) Ácido 2-[5-cloro-3-(2-etoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acético.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa E de la Preparación 1.2 partiendo de 0,25 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,3 ml de una solución de NaOH al 30% en 2,8 ml de agua y 7 ml de THF. Se obtiene 0,2 g del producto esperado.

Preparación 1.34

5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]fenilcarbonato.

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $X = \text{O}$; $Y = \text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$;



A) 5-Cloro-3-(2-etoxifenil)-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A) de la Preparación 1.8 partiendo de 2 g del compuesto de la etapa B de la Preparación 1.2, 0,1 g de cloruro de zinc, 6,6 ml de HMDS y 30 ml de acetonitrilo. Se obtiene 1,5 g del producto esperado después de la trituration en heptano.

B) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-3-[(trimetilsilil)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.8 partiendo de 1,45 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,05 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y 1 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtiene 1,6 g del producto esperado después de la trituration en éter iso.

C) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se deja 3 horas bajo a TA una mezcla de 1,55 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 3 ml de HCl 12N en 100 ml de acetona. Se concentra al vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM. Se obtiene 1,4 g del producto esperado después de la trituration en éter iso.

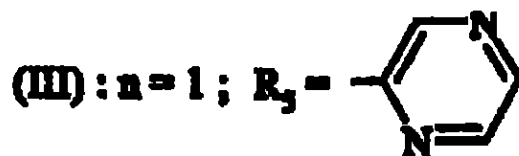
D) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il fenilcargonato.

Se enfría a 10°C una mezcla de 1,35 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de piridina, se agregan 2 g de cloroformiato de fenilo y se deja 20 horas bajo agitación dejando que la temperatura suba a TA. Se concentra al vacío, se retoma el residuo por medio de una solución de HCl 1N, se extrae con éter iso, se escurre el precipitado formado y se lo lava con éter iso. Se obtiene 1,8 g del producto esperado, F = 210-211°C (desc.).

Preparaciones de los compuestos de fórmula (III).

Preparación 2.1

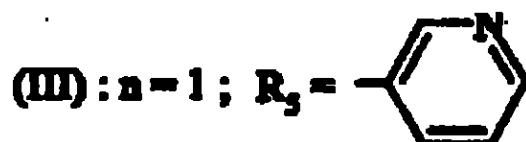
1-(2-Pirazinil)piperazina.



Se calienta 48 horas a reflujo una mezcla de 3 g de piperazina, 1,04 ml de 2-cloropirazina y 1,85 g de K_2CO_3 en 100 ml de EtOH. Se concentra la mezcla reaccionante al vacío, se retoma el residuo con agua, se alcaliniza hasta pH = 10 por adición de NaOH al 10%, se extrae con cloroformo, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,9 g del producto esperado después de la cristalización en hexano.

Preparación 2.2

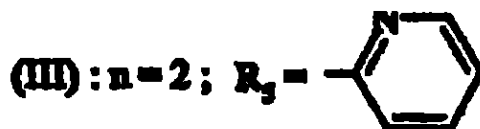
1-(3-piridinil)piperazina.



Se prepara ese compuesto de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters, 1998, 39, 617-620.

Preparación 2.3

1-(2-piridinil)homopiperazina.

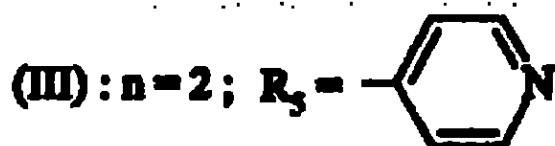


206
202

Se calienta a 100°C durante 6 horas una mezcla de 2-bromopiridina y 12 g de homopiperazina. Se agregan 50 ml de agua a la mezcla reaccionante, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,28 g del producto esperado.

Preparación 2.4

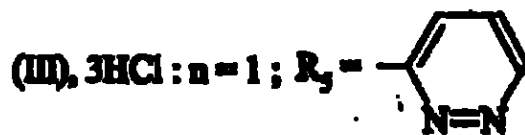
1-(4-piridinil)homopiperazina.



Se calienta a 100°C durante 4 horas una mezcla de 2 g de 4-bromopiridina y 10 g de homopiperazina. Se agregan 100 ml de agua a la mezcla reaccionante, se alcaliniza hasta pH = 10 por adición de una solución al 10% de NaOH, se extrae por medio de 100 ml de cloroformo, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,9 g del producto esperado.

Preparación 2.5

Triclorhidrato de 1-(3-piridazinil)piperazina.



A) 4-(6-Cloro-3-piridazinil)piperazina.

207
203

Se calienta durante 5 horas a reflujo una mezcla de 13,52 g de 1-piperazina carboxilato de tercbutilo, 10,81 g de 3,6-dicloropiridazina y 20 ml de trietilamina en 100 ml de n-butanol. Se concentra al vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (90/10; v/v). Se obtienen 14 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

B) 4-(3-Piridazinil)-1-piperazinacarboxilato de tercbutilo.

Se hidrogena durante una noche a TA y presión atmosférica, una mezcla de 10,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 2,5 g de paladio sobre carbón al 10% en 30 ml de DMF y 250 ml de EtOH. Se filtra el catalizador y se concentra el filtrado al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (97/3; v/v) a (90/10; v/v). Se obtienen 9,1 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) Triclorhidrato de 1-(3-piridazinil)piperazina.

Se deja una noche bajo agitación a TA una mezcla de 3,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 50 ml de una solución 2N de HCl en éter y 20 ml de MeOH. Se concentra al vacío, se retoma el residuo en éter y se escurre el precipitado formado. Se obtienen 3 g del producto esperado.

Preparación 2.6

Diclorhidrato de 1-(1,3-tiazol-2-il)piperazina.



A) 4-(1,3-Tiazol-2-il)-1-piperazinacarboxilato de tercbutilo.

Se calienta durante 4 días a reflujo una mezcla de 5 g de 1-piperizina carboxilato de tercbutilo, 4,4 g de 2-bromo-1,3-tiazol y 7,4 g de K₂CO₃ en 50 ml de EtOH. Se agrega agua a la mezcla reaccionante, se evapora al vacío el EtOH, se extrae el fase acuosa resultante con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución saturada de K₂CO₃, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 5 g del producto esperado después de la precipitación en frío en la mezcla DCM/hexano y se escurre, F = 14-116°C.

B) Diclorhidrato de 1-(1,3-tiazol-2-il)piperazina.

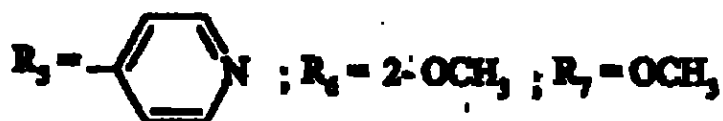
Se deja 7 horas bajo agitación a TA una mezcla de 2,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 5 ml de una solución de HCl 2N en éter, agregando previamente un mínimo de DCM, luego MeOH hasta la disolución de la mezcla

205

reaccionante. Se concentra al vacío y se obtienen 2,35 g del producto esperado.

EJEMPLO 1

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-metoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.



A) 5-Cloro-3-(2-metoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega a una mezcla 1,1 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 en 20 ml de DCM, se agrega a 20°C, 1,7 g de BOP, 2,5 ml de DIPEA luego 0,6 g de 1-(4-piridinil)piperazina y se deja 2 horas bajo agitación a 20°C. Se agrega entonces 30 ml de NaOH 2N y se deja 15 minutos bajo agitación. Se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evaporan los solventes al vacío. Se tritura el residuo en éter iso y se escurre el precipitado formado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM, luego con acetona. Se obtiene 1,4 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 111°C.

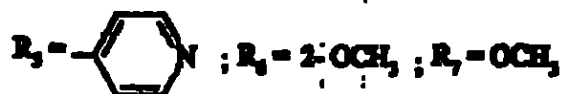
B) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega a 20°C a una mezcla de 0,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 15 ml de THF, 0,08 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y se deja 20 minutos bajo agitación. Se agrega luego 0,44 g de cloruro de 2,4-dimetoxibenceno sulfonilo y se deja 1 hora 30 minutos bajo agitación. Se concentra la mezcla reaccionante al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM, luego con AcOEt y con acetona. Se obtiene 0,7 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 136-141°C (desc.).

EJEMPLO 2

5-Cloro-3-(2-etoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

(I): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₂CH₃; R₄ = H; X = -CH₂-; n = 1;



A) 5-Cloro-3-(2-etoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

2H
207

Se deja 24 horas a TA una mezcla de 1,1 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.2, 1,52 g de BOP, 2 ml de DIPEA y 0,6 g de 1-(4-piridinil)piperazina en 20 ml de DCM. Se escurre el producto cristalizado formado, se lo seca y se obtiene 0,81 g del producto esperado. Se extraen los jugos de escurrimiento por medio de una solución de HCl concentrado, se decanta, se agrega hielo a la fase ácida, se alcaliniza la fase ácida por adición de NaOH 10N, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,09 g suplementario de producto esperado, F = 185°C.

B) 5-Cloro-3-(2-etoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

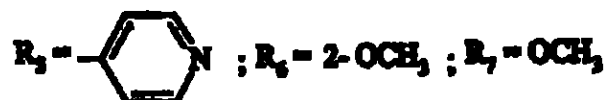
Se agrega a una mezcla de 0,9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de la mezcla THF/DMF (90/10; v/v), 0,085 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y se deja 15 minutos bajo agitación a TA. Se agrega luego 0,45 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo y se deja 30 minutos bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla

DCM/MeOH (96/4; v/v). Se obtiene 0,42 g del product esperado después de la cristalización en éter iso, F = 225°C.

EJEMPLO 3

5-Cloro-3-(2-isopropoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero levógiro.

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{H}$; $X = -\text{CH}_2-$; $n = 1$;



A) 5-Cloro-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero dextrógiro.

Se deja 2 horas bajo agitación a 20°C una mezcla de 0,43 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.3, 0,6 g de BOP, 0,75 g de DIPEA y 0,2 g de 1-(4-piridinil)piperazina en 15 ml de DCM. Se agregan luego 25 ml de NaOH 2N y se deja 20 minutos bajo agitación a 20°C. Se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM luego con acetona. Se obtiene 0,33 g del producto esperado.

$\alpha^{20}_D = +37^\circ$ (c = 0,25; cloroformo).

243
209

B) 5-Cloro-3-(2-isopropoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, isómero levógiro.

Se agrega a una mezcla de 0,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de THF, 0,025 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y se deja 15 minutos bajo agitación a 20°C. Se agrega luego 0,19 g de cloruro de 2,4-dimetoxibenceno sulfonilo y se deja 2 horas bajo agitación a 20°C. Se concentra la mezcla reaccionante al vacío, se retoma el residuo con agua, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM luego con acetona. Se obtiene 0,1 g del producto esperado.

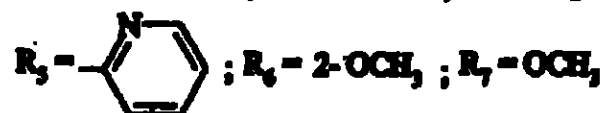
$\alpha^20_D = -21,3^\circ$ (c = 0,1; DCM).

RMN¹H: DMSO-d₆: δ (ppm): 0,6: d: 2H; 1,2: d: 3H; 3,0 a 4,0: m+2s: 16H; 4,6: mt: 1H; 6,4 a 7,2: mt: 9H; 7,4: da: 1H; 7,7: dd: 2H; 8,1: d: 2H.

EJEMPLO 4

3-(2-Clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-5-metil-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

(I): $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; $X = -\text{CH}_2-$; $n = 1$;



A) 3-(2-Clorofenil)-5-metil-3-[2-oxo-2-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 26 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.4 y 0,2 ml de cloruro de tionilo en 10 ml de tolueno, luego se concentra la mezcla reaccionante al vacío. Se disuelve el cloruro de ácido así obtenido en 10 ml de DCM, se agrega esta solución a una mezcla de 0,3 g de 1-(2-piridinil)piperazina en 20 ml de DCM y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra la mezcla reaccionante al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtiene 0,32 g del producto esperado.

B) 3-(2-Clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-5-metil-3-[2-oxo-2-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

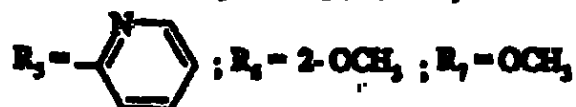
Se agrega a TA a una mezcla de 0,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de THF, 0,0335 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y se deja 30 minutos

bajo agitación. Se agrega luego 0,2 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo y se deja 1 hora bajo agitación a TA. Se agregan 50 ml de agua a la mezcla reaccionante, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtiene 0,32 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 239°C.

EJEMPLO 5

4-(2-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo.

(I): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₃; R₄ = H; X = O; n = 1;



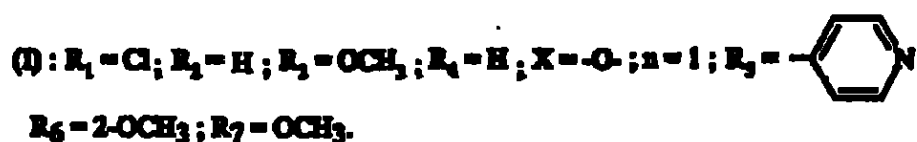
Se deja 20 horas bajo agitación a 20°C una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.8 y 0,3 g de 1-(2-piridinil)piperazina en 10 ml de DCM. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediend a la elución con DCM, luego con AcOEt. Se obtiene 0,2 g del

216
212

producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 210-215°C.

EJEMPLO 6

4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo.



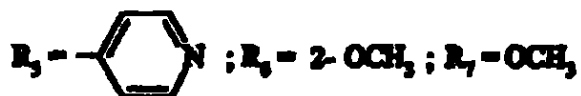
Se deja 20 horas bajo agitación a 20°C una mezcla de 0,32 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.8 y 0,32 g de 1-(4-piridinil)piperazina en 15 ml de DCM. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución de NaOH 2N, con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM, luego con AcOEt y por último con acetona. Se obtiene 0,25 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 194-198°C.

EJEMPLO 7

4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo.

247
213

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH(CH_3)_2$; $R_4 = H$; $X = -O-$; $n = 1$;

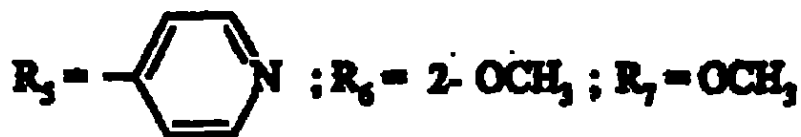


Se deja 24 horas bajo agitación a TA una mezcla de 0,66 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.9 y 0,45 g de 1-(4-piridinil)piperazina en 20 ml de DCM. Se lava la mezcla reaccionante con agua, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (99/1; v/v). Se obtiene 0,41 g del producto esperado después de la cristalización en AcOEt, $F = 253^\circ C$.

EJEMPLO 8

1,5-Fumarato de 4-(4-piridinil)-1-píperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo.

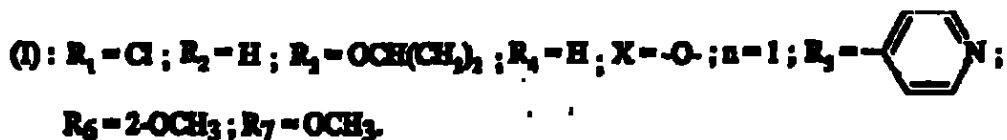
(I): 1,5 $C_2H_2O_4$; $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH(CH_3)_2$; $R_4 = H$; $X = -O-$; $n = 1$;



Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 0,3 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y 0,056 g de ácido fumárico en 15 ml de acetonitrilo. Se escurre en caliente el precipitado formado, se lo lava con éter y se lo seca. Se obtiene 0,24 g del producto esperado, F = 235°C.

EJEMPLO 9

4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, isómero levógiro.



A) 5-Cloro-3-(isopropoxifenil)-2-oxo-3-[[[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]carbonil]oxil]-1-indolinacarboxilato de fenilo.

Se deja 24 horas bajo agitación a TA una mezcla de 6 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.10 y 1,8 g de 1-(4-piridinil)piperazina en 60 ml de DCM. Se concentra parcialmente el solvente al vacío, y se cromatografía directamente la solución resultante sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla AcOEt/MeOH (95/5; v/v). Se obtiene 4,0 g del producto esperado.

219
215

B) 4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[[[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino]carbonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, isómero menos polar e isómero más polar.

Se deja 48 horas bajo agitación una mezcla de 3,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 2,16 g de L-Leucinol en 50 ml de cloroformo. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con DCM y se cromatografía la suspensión así obtenida sobre alúmina, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (99/1; v/v). Se vuelve a cromatografiar sobre gel de sílice, y se elucina por medio de la mezcla DCM/MeOH (98,5/1,5; v/v). Se separan los diastereoisómeros:

- isómero menos polar: se obtiene 0,53 g.

$\alpha_{20}^D = -19,3^\circ$ (c = 0,34; cloroformo).

- isómero más polar que se cristaliza en la mezcla DCM/éter iso y se obtiene 0,548 g, F = 199-202°C.

$\alpha_{20}^D = -8,8^\circ$ (c = 0,11; cloroformo).

C) 4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, isómero levógiro.

Se deja 18 horas bajo agitación a TA una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente (isómero más polar) y 0,042 g de metilato de sodio en 5 ml de MeOH y 5 ml de THF. Se agrega agua a la mezcla reaccionante, se

concentran los solventes al vacío, se extrae 4 veces la fase acuosa resultante con DCM, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (92/8; v/v). Se obtiene 0,225 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso, $F = 195-205^\circ\text{C}$.

$\alpha_{\text{D}}^{20} = -18,8'$ ($c = 0,266$; cloroformo).

D) 4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, isómero levógiro.

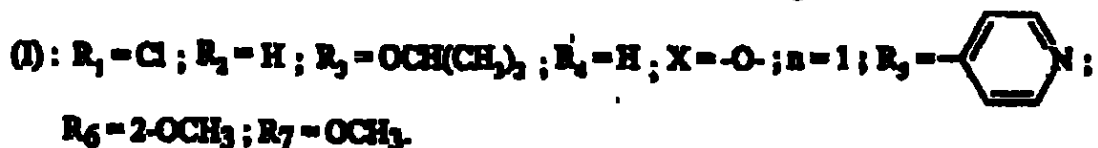
Se agrega bajo atmósfera de argón a una mezcla de 0,213 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 3 ml de DMF, 0,02 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, luego cuando termina el desprendimiento gaseoso, se agrega 0,119 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo y se deja 3 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución al 5% de K_2CO_3 , se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (95/5; v/v) a (93/7; v/v). Se obtiene 0,161 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/hexano/éter iso, $F = 160-164^\circ\text{C}$.

$\alpha_{\text{D}}^{20} = -71,8'$ ($c = 0,18$; cloroformo).

24
217

EJEMPLO 10

4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, isómero dextrógiro.



A) 4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, isómero dextrógiro.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa C del Ejemplo 9, partiendo de 0,529 g del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 9 (isómero menos polar) y de 0,043 g de metilato de sodio en 5 ml de MeOH y 5 ml de THF. Se obtiene 0,198 g del producto esperado, después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso, $F = 196-198^\circ\text{C}$.

$\alpha_{\text{D}}^{20} = +20,7^\circ$ ($c = 0,32$; cloroformo).

B) 4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, isómero dextrógiro.

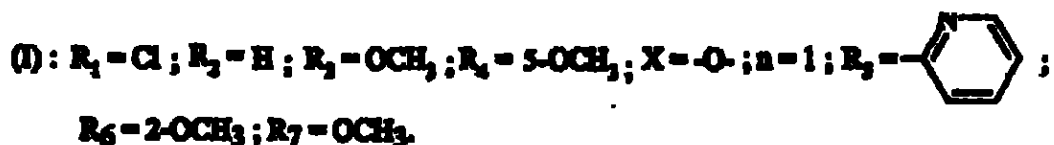
Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa D del Ejemplo 9, partiendo de 0,328 g del compuesto obtenido en la etapa precedente,

0,03 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 4 ml de DMF y 0,18 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo, F = 161-167°C.

$\alpha_D^{20} = +72,5^\circ$ (c = 0,14; cloroformo).

EJEMPLO 11

4-(2-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo.

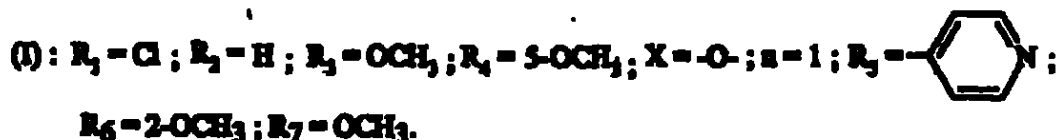


Se deja 72 horas bajo agitación a 20°C una mezcla de 0,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.17 y 0,4 g de 1-(2-piridinil)piperazina en 5 ml de DCM. Se concentra al vacío, se retoma el residuo en 30 ml de agua y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 0,4 g del producto esperado después de la cristalización en MeOH, F = 254°C.

EJEMPLO 12

4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo.

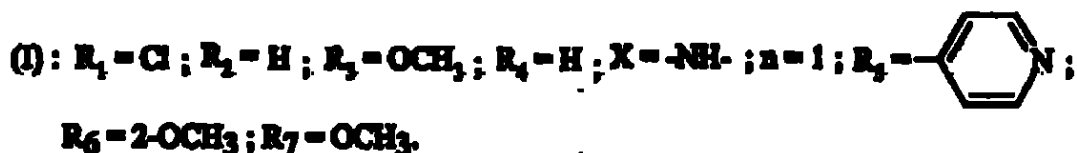
223
219



Se deja 72 horas bajo agitación a 20°C una mezcla de 0,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.17 y 0,4 g de 1-(4-piridinil)piperazina en 5 ml de DCM. Se retoma el precipitado en acetona y se concentra el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM, luego con AcOEt y por último con acetona. Se obtiene 0,4 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, F = 247-249°C.

EJEMPLO 13

N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida, 0,25 H₂O.



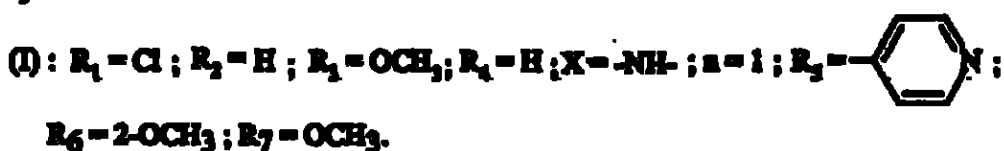
Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.18 y 0,268 g de 1-(4-piridinil)piperazina en 5 ml de cloroformo. Se concentra al vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla

224
220

DCM/AcOEt hasta (85/15; v/v). Se obtiene 0,281 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso/hexano.

EJEMPLO 14

N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida, 0,75 H₂O, isómero levógiro.

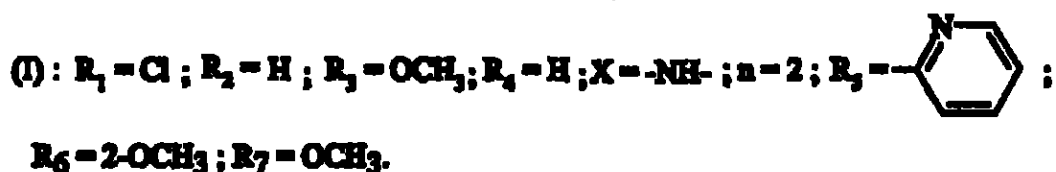


Se deja 48 horas bajo agitación a TA una mezcla de 1,136 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.19 y 0,608 g de 1-(4-piridinil)piperazina en 10 ml de cloroformo, luego se calienta 1 hora a reflujo. Después de enfriar a TA se cromatografía directamente la mezcla reaccionante sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (95/5; v/v) a (92/8; v/v). Se cristaliza el producto obtenido en la mezcla DCM/hexano/éter iso, luego se disuelve el producto obtenido en un mínimo de MeOH y se precipita por adición de éter iso. Se obtiene 0,65 g del producto esperado.

$\alpha^{20}_D = -43^\circ$ (c = 0,16; cloroformo).

EJEMPLO 15

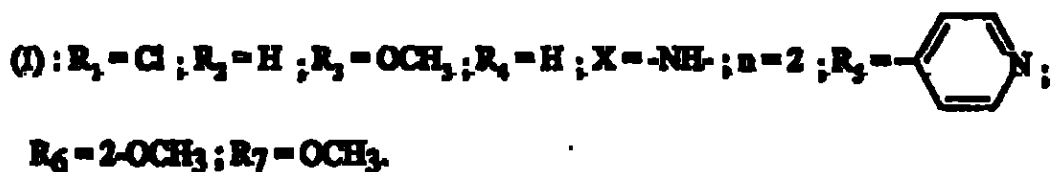
N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(2-piridinil)homopiperazina-1-carboxamida.



Se deja 18 horas bajo agitación a TA una mezcla de 0,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.18 y 1,3 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.3 en 20 ml de DCM. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (94/6; v/v). Se obtiene 0,22 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso, $F = 152^\circ\text{C}$.

EJEMPLO 16

N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida, 0,8 H_2O .

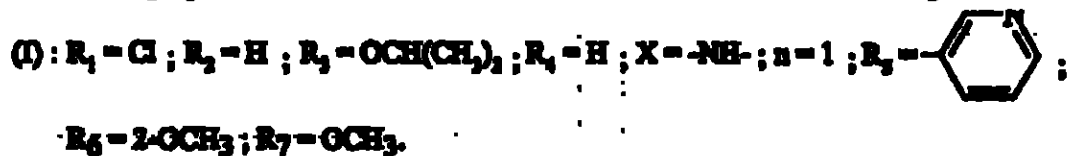


226
22

Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.18 y 0,375 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.4 en 20 ml de DCM. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución al 5% de Na_2CO_3 , con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (94/6; v/v). Se obtiene 0,386 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso, $F = 168^\circ\text{C}$.

EJEMPLO 17

N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(3-piridinil)piperazina-1-carboxamida, isómero dextrógiro.



Se calienta a reflujo durante 36 horas una mezcla de 0,639 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.20 y 0,325 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.2 en 10 ml de cloroformo y 5 ml de THF. Se cromatografía directamente la mezcla reaccionante sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (96/4; v/v). Se obtiene 0,215 g del producto esperado

229
223

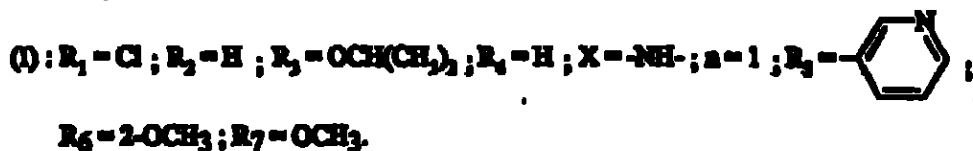
después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso, F = 148°C.

$\alpha^{20}_D = +25,6'$ (v = 0,15; cloroformo).

RMN¹H: DMSO-d₆: δ (ppm): 1,0: d: 3H; 1,2: d: 3H; 3,0: mt: 4H; 3,4: mt: 4H; 3,5: s: 3H; 3,9: s: 3H; 4,7: mt: 1H; 6,6: mt: 2H; 6,9: t: 1H; 7,1: d: 1H; 7,2 a 7,4: m: 6H; 7,6: s: 1H; 7,8: dd: 1H; 7,9: d: 1H; 8,0: d: 1H; 8,3: sa: 1H.

EJEMPLO 18

N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(3-piridinil)piperazina-1-carboxamida, isómero levógiro.

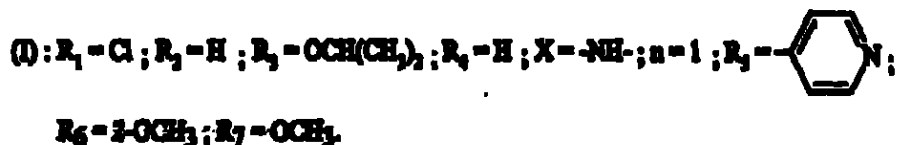


Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorios descrito en el Ejemplo 17, partiendo de 0,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.21 y 0,26 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.2 en 10 ml de cloroformo y 5 ml de THF.

$\alpha^{20}_D = -33'$ (c = 0,15; cloroformo).

EJEMPLO 19

N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida, isómero dextrógiro.

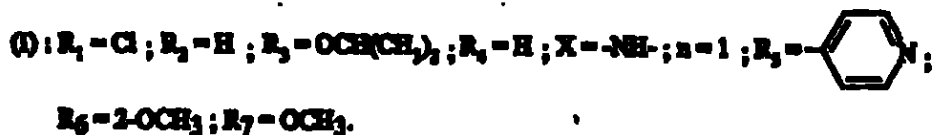


Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.21 y 0,26 g de 1-(4-piridinil)piperazina en 5 ml de cloroformo. Se cromatografía directamente la mezcla reaccionante sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH de (95/5; v/v) a (92/8; v/v). Se cristaliza el producto obtenido por evaporación en frío de una mezcla DCM/hexano/éter iso. Se obtiene 0,46 g del producto esperado.

$\alpha^{20}_D = + 7,9^\circ$ (C = 0,175; cloroformo).

EJEMPLO 20

N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida, isómero levógiro.



224
225

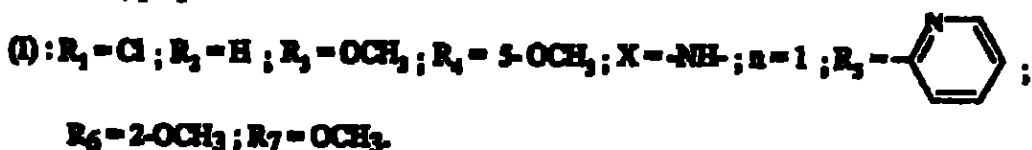
Se deja 48 horas bajo agitación a TA una mezcla de 0,9 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.20 y 0,463 g de 1-(4-piridinil)piperazina en 10 ml de cloroformo. Se cromatografía directamente la mezcla reaccionante sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (95/5; v/v). Se cristaliza el producto esperado por evaporación en frío de una mezcla DCM/hexano/éter iso. Se obtiene 0,789 g del producto esperado.

$\alpha^{20}_D = -10,3^\circ$ (c = 0,17; cloroformo).

RMN¹H: DMSO-d₆: δ (ppm): 1,0: d: 6H; 3,2 a 3,7: m+s: 11H; 3,8: s: 3H; 4,6: mt: 1H; 6,6: s+mt: 2H; 6,8: t: 1H; 6,9: d: 1H; 7,2: d: 2H; 7,3: mt: 4H; 7,6: s: 1H; 7,7: d: 1H; 7,8: d: 1H; 8,2: d: 2H.

EJEMPLO 21

N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(2-piridinil)piperazina-1-carboxamida.



Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 13, partiendo de 0,46 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.22 y 0,21 ml de 1-(2-piridinil)piperazina en 5 ml de cloroformo. Se obtiene

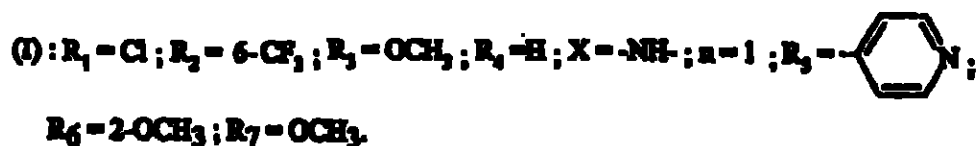
230
226

0,382 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso/hexano.

RMN¹H: DMSO-d₆: δ(ppm): 3,4 a 3,8: m+3s: 17H; 4,0: s: 3H; 6,8: mt: 2H; 7,0: mt: 4H; 7,4: mt: 3H; 7,8: d: 1H; 7,9: d: 1H; 8,2: mt: 2H.

EJEMPLO 22

N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-metoxifenil)-6-trifluorometilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida, enantiómero único.

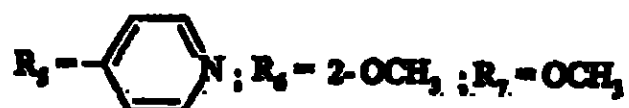


Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 15, partiendo de 0,203 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.25 y 0,098 g de 1-(4-piridinil)piperazina en 3 ml de cloroformo y 3 ml de THF. Se obtiene 0,098 g del producto esperado después de la cristalización en la mezcla DCM/éter iso, F = 174°C.

EJEMPLO 23

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etoxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{H}$; $X = -\text{O}-\text{CH}_2-$; $n = 1$;



A) 5-Cloro-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etoxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Se agrega a 20°C a una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.27 en 20 ml de DCM, 1,2 g de BOP, 2 ml de DIPEA luego 0,48 g de 1-(4-piridinil)piperazina y se deja 1 hora bajo agitación a TA. Se agregan luego 20 ml de NaOH 2N, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evaporan los solventes al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM, luego con AcOEt y con acetona. Se obtiene 0,55 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 115\text{--}120^\circ\text{C}$.

B) 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etoxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

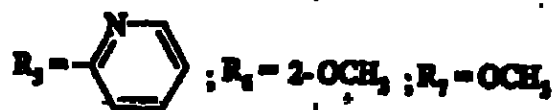
Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,04 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, 10 ml de THF y 0,3 g de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo. Se

obtiene 0,55 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 201-203^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 24

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-metoxifenil)-3-[[2-oxo-2-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]etil]amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $X = -\text{NH}-\text{CH}_2-$; $n = 1$;

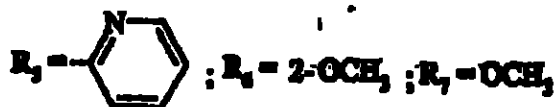


Se agrega a una solución de 0,33 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.28, 0,11 g de 1-(2-piridinil)piperazina y 0,121 g de trietilamina en 5 ml de DCM, 0,329 g de PyBOP y se deja 3 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (90/10; v/v). Se obtiene 0,29 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 155^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 25

5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-3-[[3-oxo-3-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]propil]amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $X = \text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$; $n = 1$;



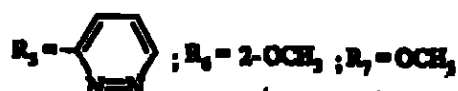
Se agrega a una solución de 0,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.29, 0,127 g de 1-(2-piridinil)piperazina y 0,143 g de trietilamina en 10 ml de DCM, 0,37 g de PyBOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/AcOEt (90/10; v/v). Se obtiene 0,36 g del producto esperado después de la cristalización en éter iso, $F = 214^\circ\text{C}$.

RMN^1H : DMSO-d_6 : δ (ppm): 2,0 a 2,5: 2mt: 4H; 3,1 a 3,6: m+s: 11H; 3,7: s: 3H; 3,9: s: 3H; 6,6 a 7,0: m: 6H; 7,1: t: 1H; 7,3: t: 1H; 7,5: dd: 1H; 7,6: mt: 1H; 7,7 a 8,0: mt: 4H; 8,2: dd: 1H.

EJEMPLO 26

N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-2H-indol-3-il]-4-(3-piridazinil)piperazina-1-carboxamida, enantiómero único.

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{H}$; $X = \text{NH}$; $n = 1$;

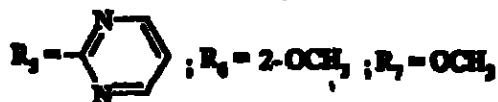


Se agrega a una solución de 0,054 g de 1-(3-piridazinil)piperazina en 2 ml de cloroformo una solución de 0,07 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.20, luego se calienta a 60°C durante 24 horas. Se cromatografía directamente la mezcla reaccionante sobre gel de sílice, procediendo a la elución por medio de la mezcla DCM/MeOH (95/5; v/v). Se obtiene el producto esperado. Pureza CLHP: 100%.

EJEMPLO 27

N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(2-pirimidinil)piperazina-1-carboxamida, enantiómero único.

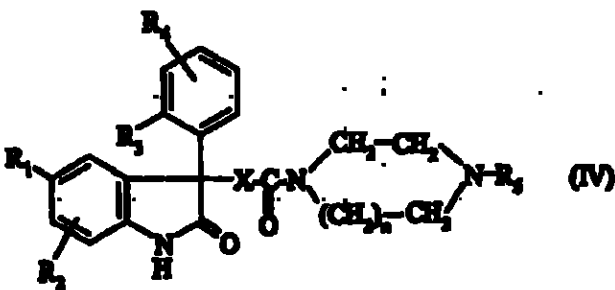
(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{H}$; $X = \text{NH}$; $n = 1$;

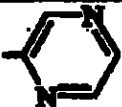


Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 26, partiendo de 0,054 g de 1-(2-pirimidinil)piperazina en 2 ml de cloroformo y de 0,07 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.20. Se obtiene el producto esperado. Pureza: CLHP: 99%.

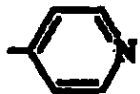
Procediendo de acuerdo con los modos operatorios descritos en los Ejemplos anteriores, partiendo de los compuestos de fórmula (II) en la cual W = H, y de los compuestos de fórmula (V), se preparan los compuestos de fórmula (IV) que se presentan en el siguiente Cuadro I.

CUADRO I



Compuestos (IV)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	n	R ₅	P°C, Solvente de cristalización
IV. 1 (a)	Cl	H	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		-87 -

236
232

IV.2 (b)	Cl	6-Cl	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		286-288 éter iso
IV.3 (c)	Cl	6-Cl	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		182-189 éter iso
IV.4 (d)	Cl	6-CH ₃	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		102-110 -
IV.5 (e)	Cl	6-CH ₃	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		248-250 AcOEt
IV.6 (f)	Cl	6-CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		- -
IV.7 (g)	Cl	H	F	H	-CH ₂ -	1		- -
IV.8 (h)	Cl	6-Cl	F	H	-CH ₂ -	1		274-276 DCM
IV.9 (i)	Cl	H	OCH ₃	3-OCH ₃	-CH ₂ -	1		- DCM
IV.10 (j)	Cl	H	OCH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	1		- -
IV.11 (k)	Cl	6-CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	1		- -
IV.12 (l)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		- -
IV.13 (m)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	2		- -
IV.14 (n)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		- -

(d) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 3, partiendo del compuesto de la Preparación 1.6 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

(e) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 3, partiendo del compuesto de la Preparación 1.6 y del compuesto de la Preparación 2.2.

(f) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 3, partiendo del compuesto de la Preparación 1.7 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

(g) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B de la Preparación 1.30 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

(h) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 1, partiendo del compuesto de la Preparación 1.31 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

(i) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 1, partiendo del compuesto de la Preparación 1.32 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

(j) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 1, partiendo de los compuestos de las Preparaciones 1.2 y 2.2.

(k) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 1, partiendo del compuesto de la Preparación 1.33 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

(l) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 1, partiendo del compuesto de la Preparación 1.3 y del compuesto de la Preparación 2.2.

(m) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 1, partiendo del compuesto de la etapa E de la Preparación 1.3 y del compuesto de la Preparación 2.4.

(n) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 1, partiendo del compuesto de la etapa E de la Preparación 1.3 y de 1-(2-pirimidinil)piperazina.

(o) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 1, partiendo del compuesto de la etapa E de la Preparación 1.3 y de 1-(3-piridazinil)piperazina.

(p) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 1, partiendo del

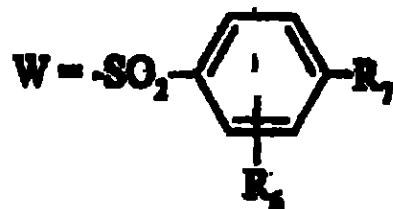
compuesto de la etapa E de la Preparación 1.3 y de 1-(1,3-tiazol-2-il)piperazina.

(q) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 1, partiendo de los compuestos de las Preparaciones 1.7 y 2.2.

(r) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 1, partiendo del compuesto de la Preparación 1.30 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

(s) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa A del Ejemplo 1, partiendo del compuesto de la etapa E de la Preparación 1.3 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

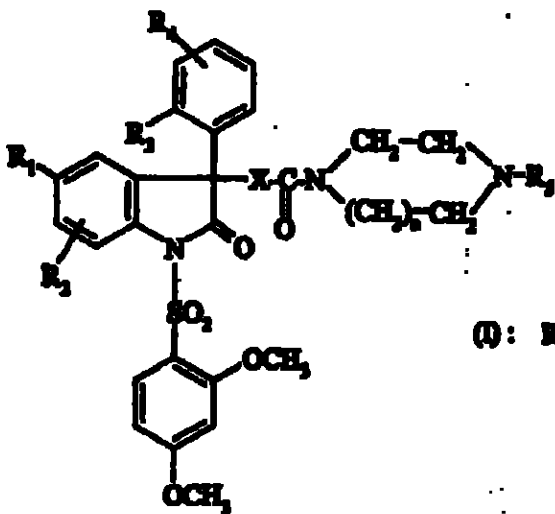
Procediendo de acuerdo con los modos operatorios descritos en los Ejemplos anteriores, partiendo de los compuestos de fórmula (II) en la cual



y de los compuestos de fórmula (III), o partiendo de los compuestos de fórmula (IV) y de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo, se preparan los compuestos conformes a la invención reunidos en el siguiente Cuadro (II):

241
237

CUADRO II



(I): $R_6 = 2\text{-OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$

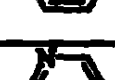
Ejemplos	R_1	R_2	R_3	R_4	X	n	R_5	F°C; Solvente de cristalización $\alpha \frac{20}{D}$ (cloroformo)
1	Cl	H	OCH ₃	H	-CH ₂ -	1		136-141 (desc.) éter iso
2	Cl	H	OCH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	1		225 éter iso
3	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		-21,3° (c = 0,1; DCM)
4	CH ₃	H	Cl	H	-CH ₂ -	1		239 éter iso
5	Cl	H	OCH ₃	H	-O-	1		210-215 éter iso

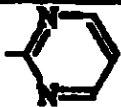
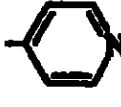
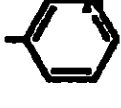
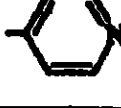
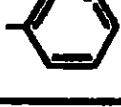
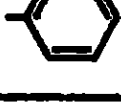
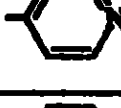
242
238

6	Cl	H	OCH ₃	H	-O-	1		194-198 éter iso
7	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-O-	1		253 AcOEt
8	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-O-	1		235 ; 1,5 fumarato; acetonitrilo
9	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-O-	1		160-164 DCM/ hexano/ éter iso -71,5°(σ = 0,18)
10	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-O-	1		161-167 DCM/hexano/ éter iso +72,5°(σ = 0,14)
11	Cl	H	OCH ₃	3-OCH ₃	-O-	1		254 MeOH
12	Cl	H	OCH ₃	3-OCH ₃	-O-	1		247-249 éter iso
13	Cl	H	OCH ₃	H	-NH-	1		DCM/ hexano/ éter iso
14	Cl	H	OCH ₃	H	-NH-	1		MeOH/ éter iso -43°(σ = 0,16)
15	Cl	H	OCH ₃	H	-NH-	2		152 DCM/ éter iso

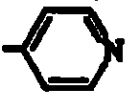
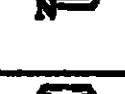
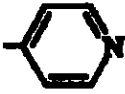
243

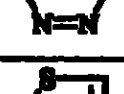
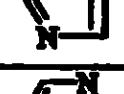
239

16	Cl	H	OCH ₃	H	-NH-	2		168 DCM/éter iso
17	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-NH-	1		148 DCM/éter iso +25,6°(α=0,15)
18	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-NH-	1		- DCM/éter iso -33°(α=0,15)
19	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-NH-	1		- DCM/hexano/ éter iso +7,9°(α=0,175)
20	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-NH-	1		- DCM/hexano/ éter iso -10,3°(α=0,17)
21	Cl	H	OCH ₃	5-OCH ₃	-NH-	1		- DCM/hexano/ éter iso
22	Cl	6-Cl ₃	OCH ₃	H	-NH-	1		174 DCM/éter iso
23	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-O-CH ₂ -	1		201-203 éter iso
24	Cl	H	OCH ₃	H	-NH-CH ₂ -	1		135 éter iso
25	Cl	H	OCH ₃	H	-NH-CH ₂ -CH ₂ -	1		214 éter iso
26	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-NH-	1		- - -

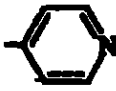
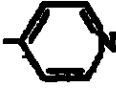
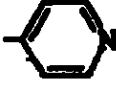
27	Cl	H	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	H	-NH-	1		-
28 (a)	Cl	H	OCH_3	H	-CH ₂ -	1		209-212 éter iso
29 (b)	Cl	6-Cl	OCH_3	H	-CH ₂ -	1		247-248 éter iso
30 (c)	Cl	6-Cl	OCH_3	H	-CH ₂ -	1		219-222 éter iso
31 (d)	Cl	6-CH ₃	OCH_3	H	-CH ₂ -	1		232-234 éter iso
32 (e)	Cl	6-CH ₃	OCH_3	H	-CH ₂ -	1		215-217 éter iso
33 (f)	Cl	6-CH ₃	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	H	-CH ₂ -	1		261-262 éter iso
34 (g)	Cl	H	Cl	H	-O-	1		225-227 éter iso
35 (h)	Cl	H	Cl	H	-O-	1		135-140 éter iso
36 (i)	Cl	H	F	H	-O-	1		155 éter iso
37 (j)	Cl	H	CF_3	H	-O-	1		192-194 éter iso

245
241

38 (k)	Cl	H	OCF ₃	H	-O-	1		236 éter iso
39 (l)	Cl	6-CH ₃	OCH ₃	H	-O-	1		230 (desc.) éter iso
40 (m)	Cl	6-OCH ₃	Cl	H	-O-	1		160-170 éter iso
41 (n)	Cl	H	OCH ₃	H	-NH-	1		245 DCM/ éter iso
42 (o)	Cl	H	Cl	H	-NH-	1		- DCM/ éter iso
43 (p)	Cl	H	Cl	H	-NH-	1		234 DCM/ éter iso
44 (q)	Cl	H	Cl	H	-NH-	1		278 DCM/ éter iso
45 (r)	Cl	6-CH ₃	OCH ₃	H	-NH-	1		186 DCM/ éter iso
46 (s)	CH ₃	6-Cl	Cl	H	-NH-	1		225 ; RMN DCM/ éter iso
47 (t)	Cl	H	OCH ₃	H	-NH-CH ₂ -CH ₂ -	1		>250 éter

48 (u)	Cl	H	F	H	-CH ₂ -	1		129-135 éter iso -
49 (v)	Cl	6-Cl	F	H	-CH ₂ -	1		142-148 (desc.) éter iso -
50 (w)	Cl	H	OCH ₃	3-OCH ₃	-CH ₂ -	1		175 . .
51 (x)	Cl	H	OCH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	1		226 éter iso .
52 (y)	Cl	6-CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	1		243 éter iso / AcOBt .
53 (z)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		217 éter iso .
54 (aa)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	2		157 éter iso .
55 (ab)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		157-159 éter iso .
56 (ac)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		230 éter iso / AcOBt .
57 (ad)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		235 éter iso .
58 (ae)	Cl	6-CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		222 éter iso / AcOBt .

247
243

59 (af)	Cl	H	OCH ₂ CH ₃	H	-O-	1		255-260 éter iso
60 (ag)	Cl	H	OCH ₂ CH ₃	H	-O-	1		255-260 AcOBt
61 (ah)	Cl	H	F	H	-CH ₂ -	1		-79° (c=0,13)
62 (ai)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		éter iso
63 (aj)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		184; HCl propan-2-ol -13,5° (c=0,14 ; MeOH)
64 (ak)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		202; fumarato acetondirio -11,7° (c=0,12 ; MeOH)
65 (al)	Cl	H	OCH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -	1		248; H ₃ PO ₄ EtOH -7,7° (c=0,13; MeOH)

- (a) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatori descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.1.
- (b) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.2.

(c) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.3.

(d) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.4.

(e) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.5.

(f) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.6.

(g) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 5, partiendo del compuesto del compuesto de la Preparación 1.11 y de 1-(2-piridinil)piperazina.

(h) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 5, partiendo del compuesto de la Preparación 1.11 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

(i) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 6, partiendo del compuesto de la Preparación 1.12 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

(j) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 6, partiendo del compuesto de la Preparación 1.13 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

249
245

- (k) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 7, partiendo del compuesto de la Preparación 1.14 y de 1-(4-piridinil)piperazina.
- (l) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 5, partiendo del compuesto de la Preparación 1.15 y de 1-(4-piridinil)piperazina.
- (m) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 5, partiendo del compuesto de la Preparación 1.16 y de 1-(4-piridinil)piperazina.
- (n) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 13, partiendo del compuesto de la Preparación 1.18 y de 1-(2-piridinil)piperazina.
- (o) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 13, partiendo del compuesto de la Preparación 1.23 y de 1-(2-piridinil)piperazina.
- (p) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 13, partiendo del compuesto de la Preparación 1.23 y de 1-(4-piridinil)piperazina.
- (q) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 13, partiendo del compuesto de la Preparación 1.23 y de 1-(2-pirimidinil)piperazina.
- (r) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 15, partiendo del compuesto de la Preparación 1.24 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

250
246

(s) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 13, partiendo del compuesto de la Preparación 1.26 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

(t) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en el Ejemplo 25, partiendo del compuesto de la Preparación 1.29 y de 1-(4-piridinil)piperazina.

(u) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.7.

(v) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.8.

(w) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.9.

(x) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.10.

(y) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.11.

(z) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.12.

(aa) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.13.

(ab) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.14.

(ac) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.15.

(ad) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.16.

(ae) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operatorio descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.17.

(af) Se deja 4 días bajo agitación a TA una mezcla de 0,3 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.34, 0,3 g del compuesto de la Preparación 2.2 y 2 g de DIPEA en 15 ml de DMF. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, procediendo a la elución con DCM, luego con acetona. Se obtiene 0,27 g del producto esperado después de la trituración en éter iso.

(ag) Se deja 5 días bajo agitación a TA una mezcla de 0,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.34, 0,6 g de 1-(4-piridinil)piperazina en 0,6 ml de THF. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con 20 ml de agua y 20 ml de AcOEt, se deja bajo agitación, se escurre el precipitado formado y se lo lava con éter iso. Se obtiene 0,4 g del producto esperado.

(ah) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operativo descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.18.

(ai) Compuesto preparado de acuerdo con el modo operativo descrito en la etapa B del Ejemplo 1, partiendo del compuesto IV.19.

(aj) Se agrega a una solución de 0,2 g del compuesto del Ejemplo 3 en 20 ml de EtOH, una solución de HCl 2N en éter y se concentra al vacío. Se retoma el residuo en propan-2-ol se escurre el precipitado formado, se lo lava con éter y se lo seca. Se obtiene 0,12 g de clorhidrato.

(ak) Se calienta a reflujo durante 10 minutos una mezcla de 0,3 g del compuesto del Ejemplo 3 y 0,059 g de ácido fumárico en 20 ml de acetonitrilo. Después de enfriar, se escurre el precipitado formado y se obtiene 0,24 g de fumarato.

(al) Se calienta a 60°C durante 10 minutos una mezcla de 0,3 g del compuesto del Ejemplo 3 y 0,051 g de H₃PO₄ al 85%

en 20 ml de EtOH. Después de enfriar se escurre el precipitado formado y se obtiene 0,3 g del producto esperado.

EJEMPLO 46: RMN¹H: DMSO-d₆: δ (ppm): 2,3: s: 3H; 3,2 a 3,8: m+s: 1H; 3,9: s: 3H; 6,7: mt: 2H; 6,9: d: 2H; 7,2 a 7,4: m: 5H; 7,8: s: 1H; 7,9: d: 1H; 8,0: s: 1H; 8,2: d: 2H.

Los compuestos conformes a la invención, han sido objeto de estudios bioquímicos.

La afinidad de los compuestos de fórmula (I) conformes a la invención con receptores V_{1b} de la arginina-vasopresina, ha sido determinada *in vitro*, utilizando el método descrito por Y. DE KEYSER et.al., Febs Letters, 1994, 356, 215-220. Este método consiste en estudiar *in vitro* el desplazamiento de la arginina-vasopresina tritiada ([³H]-AVP) en los receptores V_{1b} presentes en preparaciones membranas adenohipofisarias o celulares que llevan los receptores V_{1b} de rata o humanos. Las concentraciones inhibitorias en 50% (CI₅₀) de la fijación de la arginina-vasopresina tritiada de los compuestos conformes a la invención, son bajas y varían de 10⁻⁶ a 10⁻⁹ M.

La afinidad de los compuestos de fórmula (I) conformes a la invención con los receptores V_{1a} de la arginina-vasopresina, ha sido determinada *in vitro*, utilizando el método descrito por M. THIBONNIER et al., J. Biol. Chem., 1994, 269, 3304-3310. Este método consiste en estudiar *in*

234
250

vitro el desplazamiento de la arginina-vasopresina tritiada ($[^3\text{H}]\text{-AVP}$) en los receptores V_{1a} presentes en las preparaciones membranas o celulares que llevan los receptores V_{1a} de rata o humanos. Los compuestos de fórmula (I) presentan una afinidad con los receptores V_{1a} de la arginina-vasopresina, con CI_{50} que varían de 10_{-6} a 10^{-8}M .

La afinidad de los compuestos de fórmula (I) conformes a la invención con los receptores V_2 de la vasopresina también ha sido estudiada (método descrito por M. Birnbaumer et al., Nature (Lond.), 1992, 357, 333-335). Los compuestos estudiados son poco o nada afines con los receptores V_2 con CI_{50} generalmente superiores a 10^{-6}M .

La afinidad de los compuestos conformes a la invención con los receptores de la oxitocina ha sido determinada en una prueba de enlace *in vitro* utilizando el método descrito por J. Elands et al., en Eur. J. Pharmacol., 1987, 147, 197-207. Este método consiste en estudiar *in vitro* el desplazamiento de un análogo radioyodado de la oxitocina en los receptores de la oxitocina en una preparación membranaria de células transfectada con el receptor oxitócico humano uterino. Las IC_{50} (concentración inhibitoria en 50% del enlace del análogo radioyodado de la oxitocina en sus receptores) son bajas y varían de 10^{-6} a 10^{-9}M en esta última prueba.

255
251

Los compuestos de la presente invención son principalmente principios activos de composiciones farmacéuticas, cuya toxicidad es compatible con su utilización como medicamentos.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos de fórmula (I), o de una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de medicamentos destinados a tratar cualquier patología donde estén implicados la arginina-vasopresina y/o sus receptores V_{1b} y/o sus receptores V_{1a} y/o la oxitocina y/o sus receptores.

Por lo tanto, los compuestos conformes a la invención pueden ser utilizados, en el hombre o en animales en el tratamiento o la prevención de diferentes afecciones vasopresina-dependientes tales como las afecciones cardiovasculares, como la hipertensión, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, o el vasoespasma coronario, en particular en el fumador, la enfermedad de Raynaud, las anginas inestables y PTCA (del inglés percutaneous transluminal coronary angioplasty), la isquemia cardíaca, los desórdenes hemostáticos; las afecciones del sistema nervioso central como la migraña, el vasoespasma cerebral, la hemorragia cerebral, los edemas cerebrales, la depresión, la ansiedad,

el estrés, el trastorno obsesivo-compulsivo, los ataques de pánico, los estados psicóticos, los trastornos de la memoria, por ejemplo; las afecciones del sistema renal como el vasoespasmo renal, la necrosis del córtex renal; la diabetes insípida nefrogénica; las afecciones del sistema gástrico como el vasoespasmo gástrico, la hepatocirrosis, las úlceras, la patología de vómito, por ejemplo la náusea incluida la náusea debida a una quimioterapia, el mal del transporte; la nefropatía diabética. Los compuestos conformes a la invención pueden también ser utilizados en el tratamiento de los trastornos del comportamiento sexual; en la mujer, los compuestos conformes a la invención pueden ser utilizados para tratar la dismenorrea o el trabajo prematuro. También se pueden utilizar los compuestos conformes a la invención en el tratamiento del cáncer pulmonar de célula pequeña; de las encefalopatías hiponatremicas; del síndrome pulmonar, de la enfermedad de Ménière; del glaucoma, de la catarata; de la obesidad; de la diabetes de tipo I y II; de la aterosclerosis; del síndrome de Cushing; de la resistencia a la insulina; de la hipertrigliceridemia; en los tratamientos postoperatorios, en especial después de una cirugía abdominal.

Los compuestos conformes a la invención también pueden ser utilizados en el tratamiento o la prevención de cualquier patología resultante del estrés, tales como la

257
253

fatiga y sus síndromes, los desórdenes ACTH dependientes, los trastornos cardíacos, el dolor, las modificaciones del vaciado gástrico, de la excreción fecal (colitis, síndrome de colon irritable, enfermedad de Crohn), de la secreción ácida, la hiperglucemia, la inmunosupresión, los procesos inflamatorios (artritis reumatoide y osteoartritis), las infecciones múltiples, el cáncer, el asma, la psoriasis, las alergias y los desórdenes neuropsiquiátricos variados tales como la anorexia nerviosa, la bulimia, los trastornos del humor, la depresión, la ansiedad, los trastornos del sueño, los estados de pánico, las fobias, la obsesión, los trastornos de la percepción del dolor (fibromialgia), las enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington), la dependencia a una sustancia, la abstinencia, el estrés hemorrágico, los espasmos musculares, la hipoglucemia. Los compuestos conforme a la invención, pueden también ser utilizados en el tratamiento o la prevención de los estados de estrés crónico como la inmunodepresión, los trastornos de la fertilidad, las disfunciones del eje hipotálamo-hipofisiosuprarrenal.

Los compuestos conformes a la invención también pueden ser utilizados como psicoestimulantes, que provocan aumento de la vigilia, reactividad emocional frente al medio y que facilitan la adaptación.

258
254

Los compuestos conformes a la invención, que presentan una afinidad con los receptores de la oxitocina son particularmente interesantes también, en la prevención y/o el tratamiento de los desórdenes oxitocina dependientes. Los compuestos conformes a la presente invención son interesantes en la cicatrización, en la analgesia, como ansiolítico, en la prevención del dolor, en la prevención de la ansiedad, la depresión, la esquizofrenia, el autismo, los síndromes obsesivo-compulsivos, en el comportamiento materno (facilita el reconocimiento y la aceptación de la madre por el niño) y social, la memoria; la regulación de la ingestión de alimento y de bebida, la dependencia de drogas, la abstinencia y la motivación sexual; pueden también utilizarse ventajosamente en los desórdenes de la esfera urogenital, en especial en los ámbitos obstétrico y ginecológico, en especial como agente tocolítico o relajante uterino o para controlar las contracciones del útero antes de que el embarazo llegue a término, para controlar el trabajo prenatal, o también para controlar el trabajo preparatorio con vistas a un parto por cesárea, para resolver los problemas de esterilidad, fertilidad, controlar los nacimientos (particularmente uso veterinario), controlar la ovulación, la detención de la lactancia, la abstinencia, la transferencia y la implantación de embriones durante la fecundación in vitro;

tratar la endometriosis, las dismenorreas, así como la incontinencia urinaria por esfuerzo o urgencia, la hipertrofia benigna de la próstata y las disfunciones eréctiles, la hipertensión, la hiponatremia, la insuficiencia cardíaca, la arterosclerosis, la angiogénesis y regular el almacenamiento de las grasas por adipocitos.

Por otra parte, dado el papel desempeñado por la oxitocina en el control de la hormona luteinizante (J.J. Evans Endocrin. 1996, 151, 169-174) los compuestos de la invención podrán ser utilizados para inducir la anticoncepción,

Por otra parte, los compuestos de la invención podrán ser utilizado por sus efectos antitumorales, en los tumores que secretan oxitocina, en particular los cánceres mamario y prostático,

La utilización de los compuestos conformes a la invención para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, así como para la preparación de medicamentos destinados a tratar esas enfermedades forma parte integrante de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) antes mencionados, o una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, pueden ser utilizados en dosis diarias de 0,01 a 100 mg por kilo de peso corporal del mamífero a tratar, preferentemente en dosis diarias de 0,1 a 50 mg/kg. En el

ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,1 a 4000 mg por día, más particularmente de 0,5 a 1000 mg de acuerdo con la edad del sujeto a tratar o el tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

Para su utilización como medicamentos, los compuestos de fórmula (I) se administran generalmente en unidades de dosificación. Dichas unidades de dosificación se formulan preferentemente en composiciones farmacéuticas en las cuales el principio activo está mezclado con uno o varios excipientes farmacéuticos.

De esta forma, de acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, así como uno o varios excipientes farmacéuticos.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración por vía oral, sublingual, inhalada, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, los principios activos pueden ser administrados en formas unitarias de administración, mezclados con soportes farmacéuticos clásicos, a animales y a seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas de gelatina, los gránulos y

261
257

las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, los aerosoles, las formas de administración tópica, los implantes, las formas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y las formas de administración rectal.

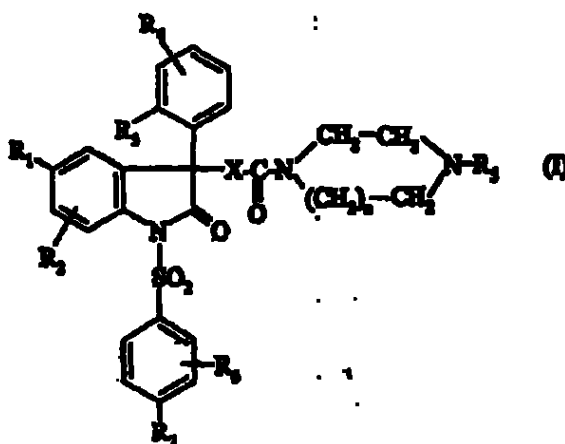
En cada unidad de dosificación el principio activo de fórmula (I) está presente en las cantidades adaptadas a las dosis diarias previstas. En general, cada unidad de dosificación se ajusta convenientemente de acuerdo con la dosificación y el tipo de administración prevista, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de gelatina y similares, bolsitas, ampollas, jarabes y similares, gotas, de forma que dicha unidad de dosificación contenga de 0,1 a 1000 mg de principio activo, preferentemente de 0,5 a 250 mg, que deben administrarse de una a cuatro veces por día.

Si bien esas dosificaciones son ejemplos de situaciones promedio, pueden haber casos particulares en los cuales sean apropiadas dosificaciones más elevadas o más bajas; dichas dosificaciones también forman parte de la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente será determinada por el médico de acuerdo con el modo de administración, la edad, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, de acuerdo con otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías antedichas, indicadas que comprende la administración a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto conforme a la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

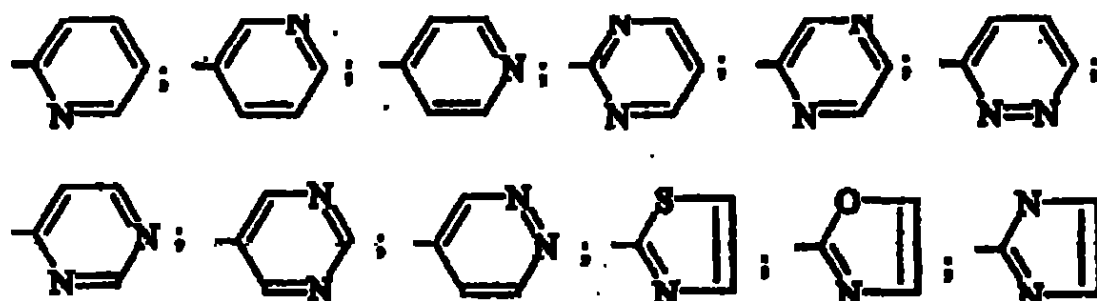
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en la cual:

- n es 1 o 2;
- X representa un grupo $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$; $-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-$; $-\text{NH}-\text{CH}_2-$; $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
- R_1 representa un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_4), un alcoxi (C_1-C_4);
- R_2 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_4); un alcoxi (C_1-C_4); un radical trifluorometilo;
- R_3 representa un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_3); un alcoxi (C_1-C_3); un radical trifluorometilo, un radical trifluorometoxi;
- R_4 representa un átomo de hidrógeno; un halógeno; un alquilo (C_1-C_3); un alcoxi (C_1-C_3);
- R_5 representa un radical elegido entre:



- R_5 representa un alcoxi (C_1-C_4);

- R_7 representa un alcoxi (C_1-C_4);

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

caracterizado porque:

- n y X son tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

- R_1 representa un átomo de cloro o un radical metilo;

- R_2 representa un átomo de hidrógeno o está en posición -6- del indol-2-ona y representa un átomo de cloro, un radical metilo, un radical metoxi o un radical trifluorometilo;

- R_3 representa un átomo de cloro, un átomo de flúor, un radical metoxi, un radical etoxi, un radical isopropoxi, un radical trifluorometilo o un radical trifluorometoxi;

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi;
 - R₅ representa un 2-piridinilo, un 3-piridinilo, un 4-piridinilo, un 2-pirimidinilo, un 2-pirazinilo, un 3-piridazinilo, un 1,3-tiazol-2-ilo;
 - R₆ está en posición -2- del fenilo y representa un radical metoxi;
 - R₇ representa un radical metoxi;
- así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

3. Un compuesto caracterizado porque se elige entre:

- 5-Cloro-3-(2-etoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-Cloro-3-(2-isopropoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 4-(2-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;
- 4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

- N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)homopiperazina-1-carboxamida;
- N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(3-iridinil)piperazina-1-carboxamida;
- N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)homopiperazina-1-carboxamida;
- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-3-[[3-oxo-3-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]propil]amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5,6-Dicloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 4-(4-Piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
- 4-(4-Piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metoxi-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

- N-[5-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(2-piridinil)piperazina-1-carboxamida;
- N-[5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida;
- N-[6-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida;
- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-fluorofenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5,6-Dicloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-fluorofenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-Cloro-3-[(2,3-dimetoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(3-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

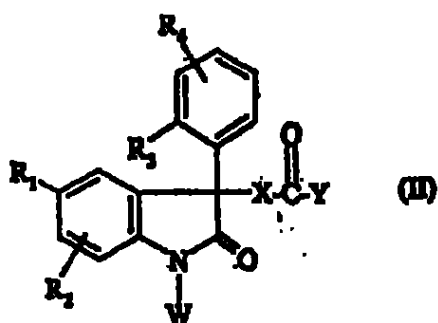
268
264

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-homopiperazin]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(1,3-tiazol-2-il)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 4-(3-Piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;
- 4-(4-Piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 5-clor - 1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

en forma de isómeros ópticamente puros o en forma de mezcla, así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

4. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque:

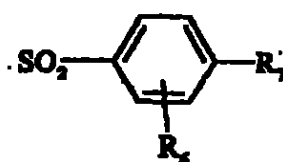
se hace reacción un compuesto de fórmula;



269
265

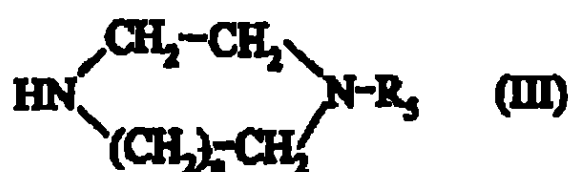
en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X , son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I), e:

- Y representa un hidroxilo o un átomo de cloro cuando X representa un grupo $-CH_2-$; $-OCH_2-$; $-NH-CH_2-$; $-NH-CH_2-CH_2-$;
- ó Y representa un fenoxi cuando X representa un grupo $-O-$; $-NH-$;
- W representa un átomo de hidrógeno cuando X representa un grupo $-CH_2-$; $-OCH_2-$;
- ó W representa un grupo



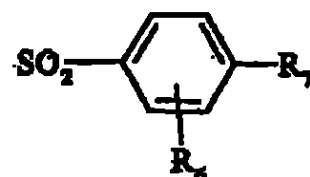
en el cual R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) cuando X representa un grupo $-O-$; $-NH-$; $-NH-CH_2-$; $-NH-CH_2-CH_2-$;

con un compuesto de fórmula:



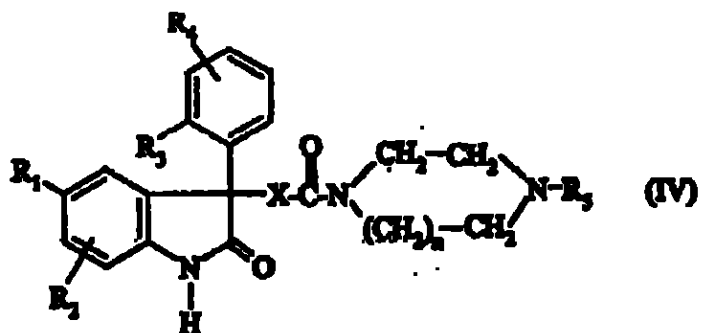
en la cual n y R_3 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I);

- cuando W representa un grupo

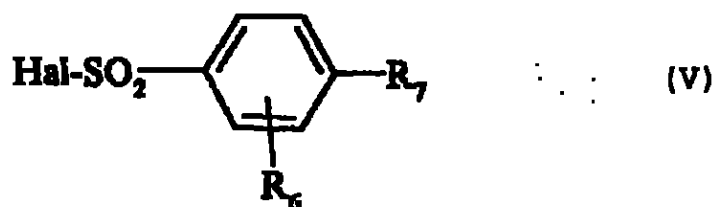


se obtiene el compuesto de fórmula (I) esperado;

- ó cuando W representa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar, en presencia de una base, el compuesto así obtenido, de fórmula:

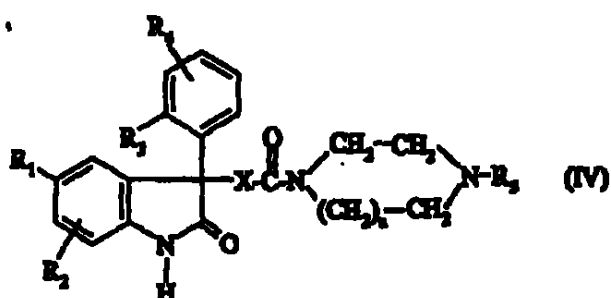


con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:



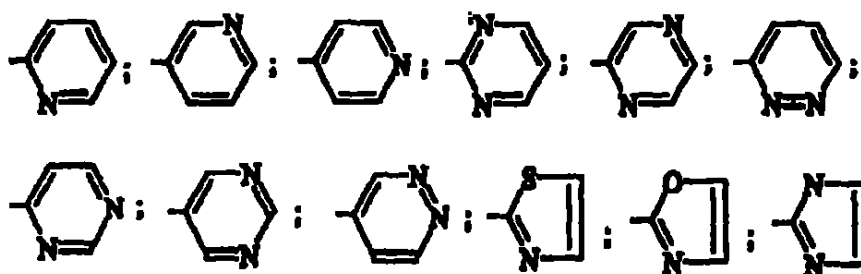
en la cual R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno,

5. Compuesto de fórmula:



en la cual:

- n es 1 ó 2;
- X representa un grupo $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-$;
- R_1 representa un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_4); un alcoxi (C_1-C_4);
- R_2 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_4); un alcoxi (C_1-C_4), un radical trifluorometilo;
- R_3 representa un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_3); un alcoxi (C_1-C_3); un radical trifluorometilo; un radical trifluorometoxi;
- R_4 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_3); un alcoxi (C_1-C_3);
- R_5 representa un radical elegido entre:



272
268

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma de isómeros ópticamente puros o en forma de mezcla.

6. Medicamento caracterizado porque está constituido por un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o por una de sus sales con ácidos minerales u orgánicos, uno de sus solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.
7. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende como principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales con ácidos minerales u orgánicos, de sus solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, así como uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, sus sales farmacéuticamente aceptables con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, útiles para la preparación de medicamentos destinados a tratar las afecciones cardiovasculares, el estrés, la ansiedad, la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo, los ataques de pánico, las afecciones del sistema renal, las afecciones del sistema gástrico, el cáncer pulmonar de célula pequeña, la obesidad, la diabetes de tipo II, la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia, la aterosclerosis, el síndrome de Cushing, la dismenorrea y el trabajo prematuro.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] **1**
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] **1**
- ♦ Descripción de la invención [X] **67**
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] **243**

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

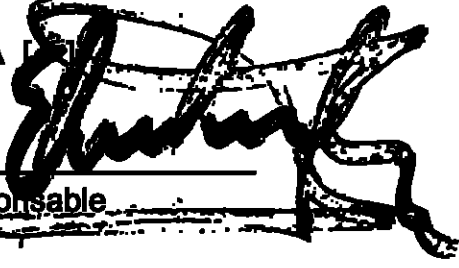
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha **SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO**
Radicacion : 04062002 00000000 **Folios:** 272
Fecha (MD): 2004-01-14 16:10:23
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENT
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Jose Antonio Lloreda
Apoderado
Sancil Synthelabo

Oficio N° 61715

ASUNTO:	Radicación N°	03 002002
	Solicitud internacional	PCT/FR2002/02500
	Fecha inicio fase nacional	17/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

13 FEB. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.