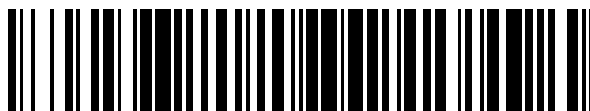


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 993**

51 Int. Cl.:

C07D 209/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2008 PCT/EP2008/066581**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2009 WO09071524**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2008 E 08857503 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 2229360**

54 Título: **Derivados de indolinona y procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:

03.12.2007 EP 07122123

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

14.04.2021

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**MERTEN, JOERN;
RENNER, SVENJA y
REICHEL, CARSTEN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

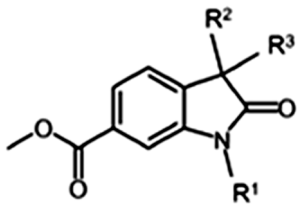
ES 2 818 993 T3

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

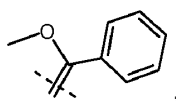
DESCRIPCIÓN

Derivados de indolinona y procedimiento para su fabricación

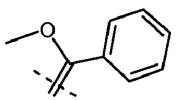
La presente invención se refiere a derivados de indolinona específicos, a saber, los compuestos de la fórmula



- 5 en los que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo Cl-CH₂-CO,
y R² y R³ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o, tomados conjuntamente R² y R³ representan un grupo



con la condición de que cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno, R² y R³, juntos representan un grupo



- 10 y a un procedimiento para su fabricación.

Los derivados de indolinona mencionados anteriormente son intermedios útiles para la síntesis de sustancias farmacológicas tales como las que se describen, por ejemplo, en las siguientes solicitudes de patente: documentos WO 02/081445, WO 01/027081, WO 04/013099, WO 04/017948, WO 04/096224 y WO 06/067165. Estas solicitudes de patente describen sustancias farmacológicas y el uso de estas sustancias farmacológicas o de una sal farmacéuticamente aceptable de ellas, en una composición farmacéutica para tratar enfermedades oncológicas o no oncológicas, a través de la inhibición de la proliferación de las células diana, en solitario o en combinación con agentes terapéuticos adicionales. El mecanismo de acción por el que se produce la proliferación de células diana es, esencialmente, un mecanismo de inhibición de diversos receptores de tirosina quinasa y, en especial, una inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR, por sus siglas en inglés).

- 20 Aun cuando las solicitudes de patente citadas más arriba describen ya un procedimiento para fabricar las sustancias farmacológicas, un objeto de la presente invención es un procedimiento nuevo y mejorado para la fabricación de intermedios útiles para la síntesis de dichas sustancias farmacológicas. Por consiguiente, el procedimiento según esta invención presenta, entre otras, las siguientes ventajas destacables cuando se le compara con los procedimientos previamente descritos en la técnica anterior.

- 25 Una primera ventaja es el mayor rendimiento global que se puede obtener por medio del procedimiento nuevo y mejorado. Este mayor rendimiento global representa una mejora de la eficiencia general del procedimiento. Esto implica también una ventaja económica.

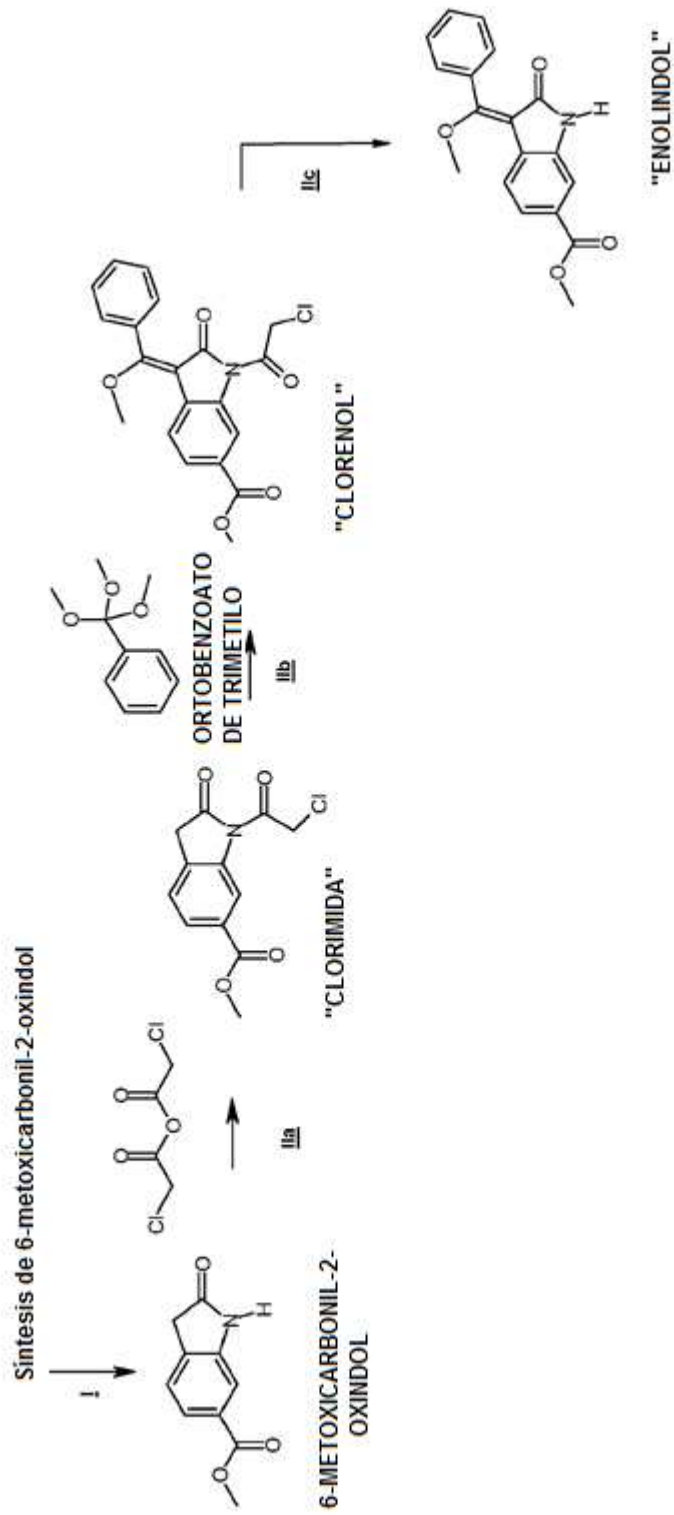
- 30 Una segunda ventaja es que el procedimiento nuevo y mejorado según la presente invención es menos perjudicial para el medio ambiente que los procedimientos ya conocidos de la técnica anterior. Esta ventaja se debe al hecho de que las etapas del procedimiento se llevan a cabo a concentraciones más elevadas.

Una tercera ventaja que se puede señalar es la idoneidad para la producción a gran escala del procedimiento nuevo y mejorado según la presente invención. Esta idoneidad se distingue por la presencia de etapas de reacción robustas, es decir, etapas de reacción que son menos sensibles a las adiciones.

Estas ventajas aseguran la alta pureza necesaria del ingrediente farmacéuticamente activo.

- 35 El procedimiento según la presente invención se muestra en el siguiente Esquema de Síntesis General 1.

Esquema General de Síntesis 1



A lo largo de toda la presente invención se utiliza la siguiente nomenclatura.

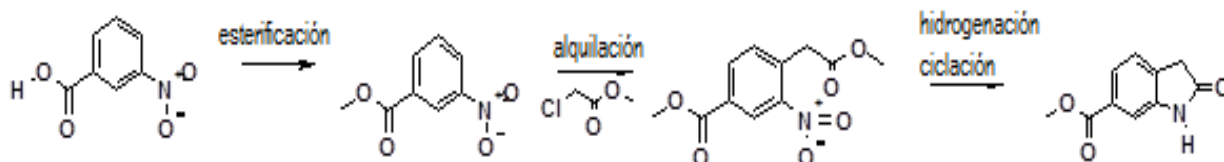
Denominación utilizada en la presente solicitud de patente	Denominación IUPAC correspondiente
"CLORIMIDA"	1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo
"CLORENOL" (isómero E o Z)	1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo
"ENOLINDOL" (isómero E o Z)	3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo

De esta forma, de acuerdo con la presente invención, el procedimiento comprende las siguientes etapas.

I. Síntesis del 6-metoxicarbonil-2-oxindol

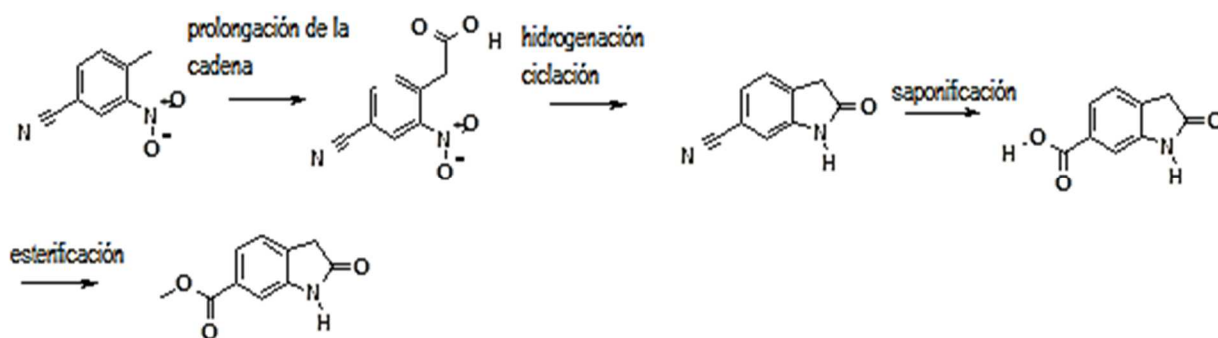
5 El 6-metoxicarbonil-2-oxindol se puede sintetizar según los procedimientos que se muestran en los siguientes esquemas de síntesis A o B. Estos procedimientos ya han sido descritos en la técnica anterior.

Esquema de síntesis A



10 Por lo tanto, el 6-metoxicarbonil-2-oxindol se puede obtener mediante un procedimiento de tres etapas, consistente en una esterificación del ácido 3-nitro-benzoico, seguida de una sustitución electrofílica por el uso del éster metílico del ácido cloroacético, que conduce al éster metílico del ácido 4-metoxicarbonil-metil-3-nitro-benzoico, y a una secuencia final de hidrogenación-amidación intramolecular.

Esquema de síntesis B

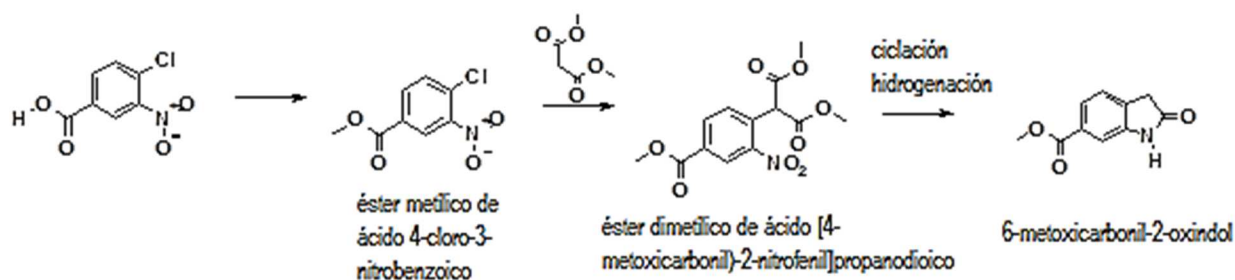


15 El 6-metoxicarbonil-2-oxindol se puede obtener también por el anterior procedimiento de cuatro etapas. Comenzando con la prolongación de cadena de 4-metil-3-nitrobenzonitrilo y la ciclación reductora del ácido (4-ciano-2-nitro-fenil)acético resultante a la estructura de oxindol, la síntesis se finaliza con la saponificación del grupo nitrilo y la subsiguiente esterificación de la funcionalidad ácido carboxílico.

20 De forma alternativa, el 6-metoxicarbonil-2-oxindol se puede sintetizar también de acuerdo con el procedimiento de síntesis de 2-oxindoles que se describe en la patente de EE.UU. 6,469,181.

De manera alternativa, el 6-metoxicarbonil-2-oxindol se puede sintetizar según el procedimiento que se muestra en el siguiente esquema de síntesis C.

Esquema de síntesis C



Las etapas de este esquema de síntesis C se describirán adicionalmente en el siguiente Ejemplo 1 experimental, que no debe considerarse como una limitación de la presente invención.

5 **Ila.** Reacción del 6-metoxicarbonil-2-oxindol con anhídrido cloroacético para obtener la "clorimida" (1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo)

La reacción de 6-metoxicarbonil-2-oxindol con anhídrido cloroacético, u otro derivado de ácido cloroacético adecuadamente activado, por ejemplo, cloruro de cloroacetilo, se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico de alto punto de ebullición, por ejemplo, tolueno, xileno o acetato de butilo, a una temperatura desde aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 130 °C.

10

La cristalización se inicia por adición de un disolvente no polar, por ejemplo, ciclohexano o metilciclohexano, a una temperatura desde aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 100 °C, y se completa a una temperatura desde aproximadamente -5 °C hasta temperatura ambiente. El sólido se recoge, se lava preferiblemente con disolventes polares tales como alcoholes y, lo más preferiblemente, metanol, y se seca para dar el compuesto "clorimida".

15

Los agentes alquilantes tales como cloruro de cloroacetilo o anhídrido cloroacético se pueden adquirir en diferentes proveedores. Un proveedor de grandes cantidades de anhídrido cloroacético es, por ejemplo, SF-Chem (Suiza).

La anterior etapa de reacción Ila y el producto de la reacción, es decir, la "clorimida" (1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo), son también objetos de la presente invención.

20

Ilb. Reacción de la "clorimida" con ortobenzoato de trimetilo para obtener el "clorenol" (1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metileno]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo)

La reacción del 1-(cloroacetil)-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo con ortobenzoato de trimetilo se lleva a cabo en un disolvente aprótico de alto punto de ebullición tal como acetato de butilo, *N,N*-dimetilformamida, xileno o, preferiblemente, tolueno, a temperaturas de aproximadamente 100 °C hasta aproximadamente 140 °C. La reacción está mediada por barredores de metanol tales como anhídrido acético. En el transcurso de la reacción, las partes volátiles se pueden retirar por destilación, con o sin sustitución de las partes separadas por el disolvente de reacción. La cristalización finaliza desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente -10 °C. El sólido se recoge y se lava, preferiblemente con disolventes tales como tolueno, xileno y/o acetato etílico. Después de secar, se obtiene el compuesto "clorenol".

25

El anhídrido acético se puede adquirir en diferentes proveedores. El ortobenzoato de trimetilo se puede adquirir en AMI Drugs & Speciality Chemicals India Inc.

30

La anterior etapa de reacción Ilb y el producto de la reacción, es decir, el "clorenol" (1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metileno]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo), son también objeto de la presente invención.

Ilc. Reacción del "clorenol" con bases para obtener el "enolindol" (3-[metoxi(fenil)metileno]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo)

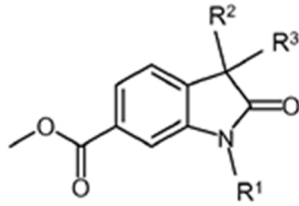
La descloroacetilación, catalizada por una base, del 1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metileno]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo se lleva a cabo en disolventes próticos tales como alcoholes, por ejemplo, isopropanol o, preferiblemente, metanol, a temperaturas desde aproximadamente 70 °C hasta temperatura ambiente. Como catalizadores, se pueden usar bases inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos, o bases orgánicas tales como metóxido sódico. La cristalización finaliza a temperatura ambiente hasta aproximadamente -10 °C. El sólido se recoge y se lava, preferiblemente con alcoholes y, lo más preferiblemente, con metanol. Después de secar, se obtiene el compuesto "enolindol".

35

40

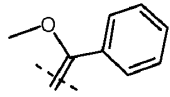
La anterior etapa de reacción Ilc y el producto de la reacción, es decir, el "enolindol" (3-[metoxi(fenil)metileno]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo), son también objeto de la presente invención.

Un primer objeto de la presente invención es, por lo tanto, un compuesto de la fórmula



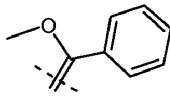
en los que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo Cl-CH₂-CO,

y R² y R³ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, o R² y R³, tomados conjuntamente, representan un grupo

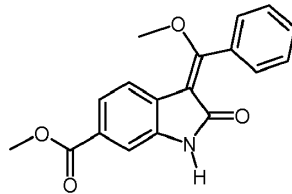


5

con la condición de que cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno, R² y R³, tomados conjuntamente, representan un grupo

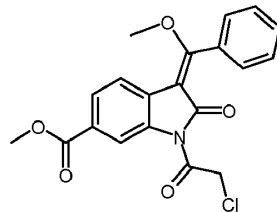


Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula

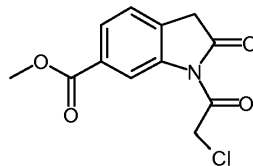


10

Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula

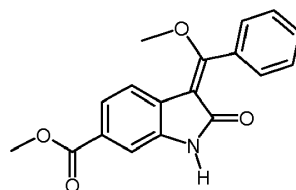


Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula

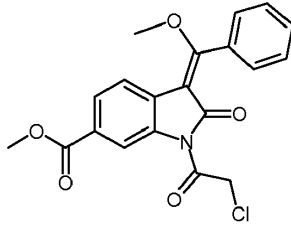


15

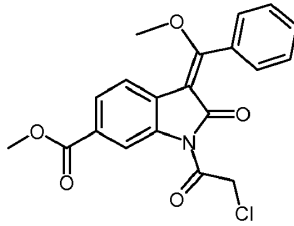
Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento D para la fabricación de un compuesto de la fórmula



que comprende la etapa de descloroacetilación catalizada con una base de un compuesto de la fórmula

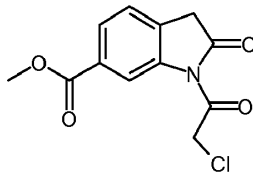


Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento D1, basado en el anterior procedimiento D, y en el que el compuesto de la fórmula

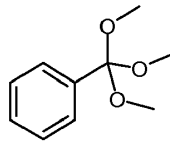


5

se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

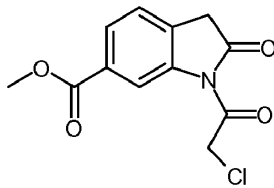


con un compuesto de la fórmula

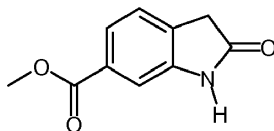


10

Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento D2, basado en el anterior procedimiento D1, y en el que el compuesto de la fórmula

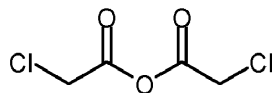


se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

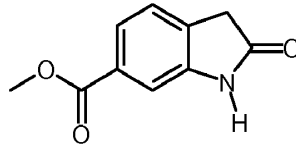


15

con un compuesto de la fórmula

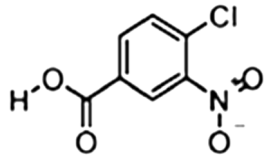


Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento D3, basado en el anterior procedimiento D2, y en el que el compuesto de la fórmula

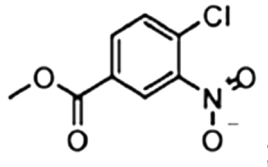


se obtiene por medio de las etapas siguientes:

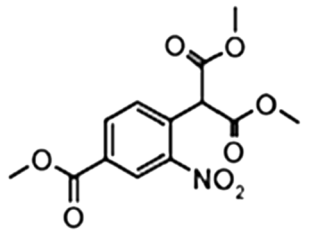
- 5 (i) esterificación de un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula

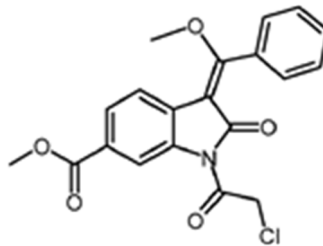


- 10 (ii) hacer reaccionar el compuesto de la reacción (i) con éster dimetílico de ácido malónico, para obtener un compuesto de la fórmula

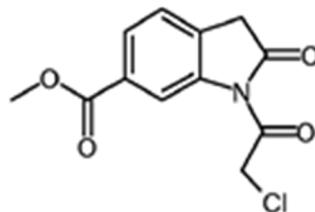


- (iii) llevar a cabo una ciclación del producto de la reacción (ii) mediante una reacción de hidrogenación.

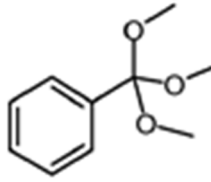
Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para fabricar un compuesto de la fórmula



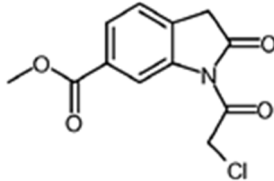
- 15 que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



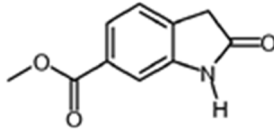
con un compuesto de la fórmula



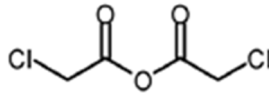
Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para fabricar un compuesto de la fórmula



5 que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



10 La presente invención se describirá con mayor detalle a continuación por medio de ejemplos, que son ilustrativos de realizaciones adicionales y no se deben considerar limitaciones de la invención.

En los siguientes ejemplos, se describe la síntesis de la sustancia farmacológica 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-anilino)-anilino)-1-fenilmetilén]-6-metoxicarbonyl-2-indolinona, que se describe en los documentos WO 01/027081, WO 04/013099, WO 04/017948, WO 04/096224 y WO 06/067165.

Esta síntesis se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente Esquema General de Síntesis 2.

15

En el anterior Esquema General de Síntesis 2 y en los Ejemplos siguientes, se utiliza la siguiente nomenclatura.

Denominación utilizada en la presente solicitud de patente	Denominación química correspondiente usada en la presente solicitud de patente	Denominación IUPAC correspondiente
"CLORIMIDA"		1-(cloroacetil)-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo
"CLORENOL" (isómero E o Z)		1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo
"CLOROACETILO"	cloroacetil-N-metil-4-nitroanilina	N-(4-nitroanilino)-N-metil-2-cloro-acetamida
"NITROANILINA"		N-(4-nitrofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida
"ANILINA"		N-(4-aminofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida
"ENOLINDOL" (isómero E o Z)		3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo
"ANILINO"	3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona	(3Z)-3-[[[4-{metil[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino}fenil]amino}(fenil)metilen]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo

Ejemplo 1: Síntesis de 6-metoxicarbonil-2-oxindol según el procedimiento que se muestra en el esquema de síntesis C.

Síntesis de éster metílico del ácido 4-cloro-3-nitro-benzoico

- 5 Se suspenden 20 kg de ácido 4-cloro-3-nitro-benzoico (99,22 mol) en 76 L de metanol. En el plazo de 15 min se agregan 5,9 kg de cloruro de tionilo (49,62 mol) y se somete a reflujo durante aproximadamente 3 horas. Después de enfriar a aproximadamente 5°C, el producto se aísla por centrifugación y se seca a 45°C.

Rendimiento: 19,0 kg (88,8% de la cantidad teórica)

Pureza (HPLC): 99,8%

- 10 Síntesis de éster dimetílico del ácido [4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]-propanodioico

A una solución caliente (75°C) de 10,73 kg de terc-amilato sódico (97,41 mol) en 35 L de 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) se agregan 12,87 kg de éster dimetílico del ácido malónico (97,41 mol). A 75°C se agrega una solución de 10 kg de éster metílico del ácido 4-cloro-3-nitro-benzoico (46,38 mol) en 25 L de 1-metil-2-pirrolidinona. Después de agitar durante 1,5 horas a aproximadamente 75°C y enfriar a 20°C, se acidifica la mezcla con 100 L de ácido clorhídrico diluido a pH 1. Después de agitar durante 1,5 horas a aproximadamente 5°C, se aísla el producto por centrifugación y secado a 40°C.

15

Rendimiento: 13,78 kg (95,4% de la cantidad teórica)

Pureza (HPLC): 99,9%

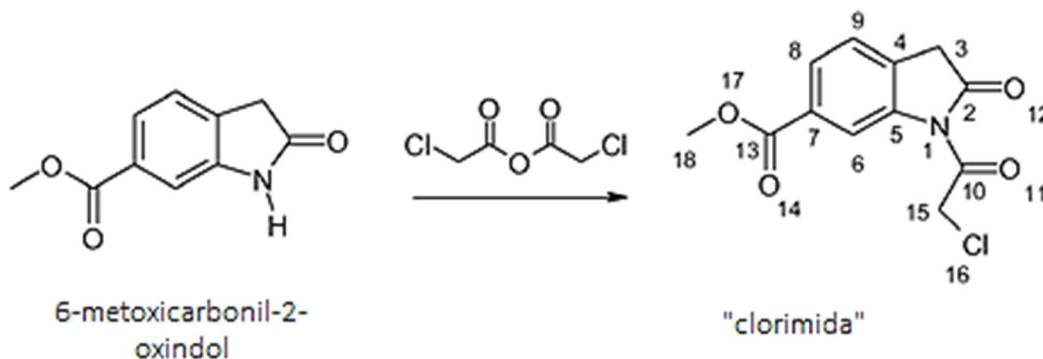
Síntesis de 6-metoxicarbonil-2-oxindol

- 20 Una solución de 13 kg de éster dimetílico del ácido [4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]-propanodioico (41,77 mol) en 88 L de ácido acético se hidrogena a 45°C y bajo 2,8-3,5 kg/cm² (40-50 psi) en presencia de 1,3 kg de Pd/C al 10%. Después de la detención de la hidrogenación, la reacción se calienta hasta 115°C durante 2 horas. El catalizador se retira por filtración y se agregan 180 L de agua a aproximadamente 50°C. El producto se aísla después de enfriar a 5°C, centrifugar y secar a 50°C.

- 25 Rendimiento: 6,96 kg (87,2% de la cantidad teórica)

Pureza (HPLC): 99,8%

Ejemplo 2: Síntesis de "clorimida" (1-(cloroacetil)-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo)



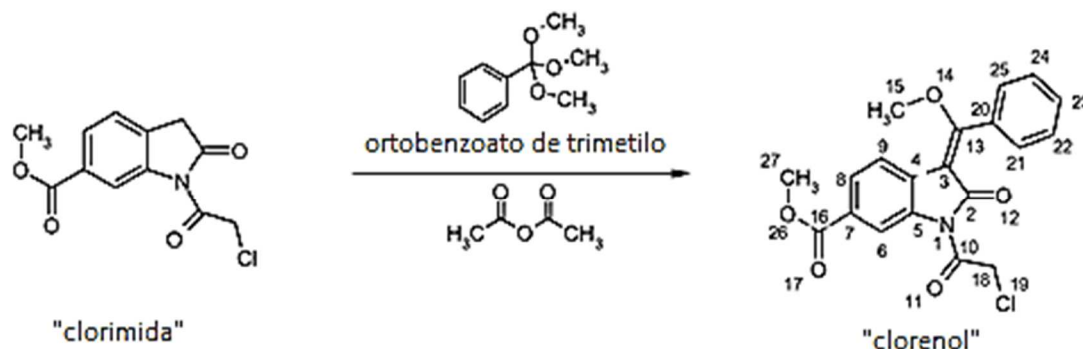
Método 1

5 Se suspende 6-metoxicarbonil-2-oxindol (400 g; 2,071 mol) en tolueno (1200 mL) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega anhídrido cloroacético (540 g; 3,095 mol). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría, entonces, a 80 °C y se agrega metilciclohexano (600 mL) en un plazo de 30 min. La suspensión resultante se continúa enfriando hasta temperatura ambiente en un plazo de 60 min. Se separa el licor madre y el sólido se lava con metanol helado (400 mL). Los cristales se secan para dar 515,5 g (93,5 %) del compuesto "clorimida" en forma de sólido de color blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,66 (s, 1 H, 6-H); 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, 8-H); 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, 9-H); 4,98 (s, 2 H, 15-H₂); 3,95 (s, 3 H, 18-H₃); 3,88 (s, 2 H, 3-H₂). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 174,7 (C-2); 36,0 (C-3); 131,0 (C-4); 140,8 (C-5); 115,7 (C-6); 128,9 (C-7); 126,1 (C-8); 124,6 (C-9); 166,6 (C-10); 165,8 (C-13); 46,1 (C-15); 52,3 (C-18). EM: m/z 268 (M+H)⁺. Anál. calculado para C₁₂H₁₀ClNO₄: C, 53,85; H, 3,77; Cl, 13,25; N, 5,23. Experimental: C, 52,18; H, 3,64; Cl, 12,89; N, 5,00.

Método 2

15 Se suspende 6-metoxicarbonil-2-oxindol (10 g; 0,052 mol) en acetato de *n*-butilo (25 mL) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega, en el plazo de 3 min, una solución de anhídrido cloroacético (12,8 g; 0,037 mol) en acetato de *n*-butilo (25 mL). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 h, seguidamente se enfría a 85 °C y se agrega metilciclohexano (20 mL). La suspensión resultante se sigue enfriando hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 h adicionales. Se separa el licor madre y el sólido se lava con metanol (400 mL) a temperatura ambiente. Los cristales se secan para dar 12,7 g (91,5 %) del compuesto "clorimida" en forma de sólido ligeramente amarillo.

Ejemplo 3: Síntesis del "clorenol" (1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo)



Método 1

25 Se suspende 1-(cloroacetil)-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo (12,0 g; 0,045 mol) en tolueno (60 mL) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega anhídrido acético (16,2 g; 0,157 mol). La mezcla se calienta a no menos de 104 °C y se agrega ortobenzoato de trimetilo (20,0 g; 0,108 mol) en el plazo de 60 min. Durante el período de adición y subsiguiente agitación a la misma temperatura durante 3 h, se retiran por destilación los elementos volátiles de la mezcla de reacción. La concentración de la mezcla de reacción se mantiene constante por medio de la sustitución de la parte destilada por tolueno (40 mL). La mezcla se enfría a 5 °C, se agita durante 1 h adicional y se filtra. Subsiguientemente, el sólido se lava con tolueno (14 mL) y con una mezcla de tolueno (8 mL) y acetato etílico (8 mL). Después de secar, se aíslan 16,3 g (91,7 %) del compuesto "clorenol" en forma de cristales de color ligeramente amarillo. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,73 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, 6-H); 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, 9-H); 7,90 (dd, J = 8,1; 1,5 Hz, 1 H, 8-H); 7,61 – 7,48 (m, 5 H, 21-H, 22-H, 23-H, 24-H, 25-H); 4,85 (s, 2 H, 18-H₂); 3,89 (s, 3 H, 27-H₃);

3,78 (s, 3 H, 15-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 165,9 (C-2 + C16); 103,9 (C-3); 127,4; 128,6; 130,0; 135,4 (C-4 + C-5 + C-7 + C-20); 115,1 (C-6); 126,1 (C-8); 122,5 (C-9); 166,7 (C-10); 173,4 (C-13); 58,4 (C-15); 46,4 (C-18); 128,6 (C-21 + C-22 + C-24 + C-25); 130,5 (C-23); 52,2 (C-27). EM: m/z 386 (M+H)⁺. Anál. calculado para C₂₀H₁₆ClNO₅: C, 62,27; H, 4,18; Cl, 9,19; N, 3,63. Experimental: C, 62,21; H, 4,03; Cl, 8,99; N, 3,52.

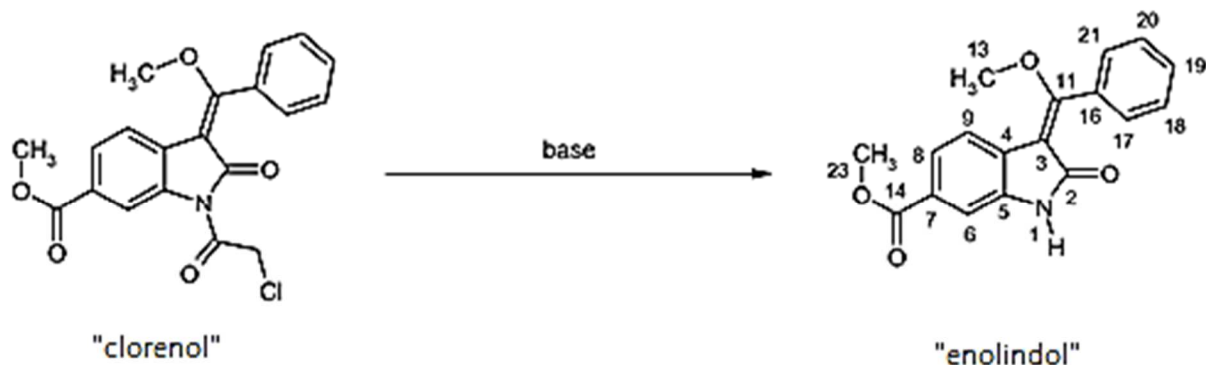
5 Método 2

Se suspende 1-(cloroacetil)-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo (12,0 g; 0,045 mol) en xileno (60 mL) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega anhídrido acético (16,2 g; 0,157 mol). La mezcla se calienta a reflujo, se agrega ortobenzoato de trimetilo (20,0 g; 0,108 mol) en el plazo de 40 min, y se mantiene el calentamiento durante 4 h adicionales. La mezcla se enfría a 0 °C y se separa el licor madre. Subsiguientemente, el sólido de lava con xileno (14 mL) y una mezcla de xileno (8 mL) y acetato etílico (8 mL). Después de secar, se aíslan 14,3 g (81,0 %) del compuesto "clorenol" en forma de cristales de color amarillo.

Método 3

Se suspende 1-(cloroacetil)-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo (12,0 g; 0,045 mol) en tolueno (60 mL) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega anhídrido acético (16,2 g; 0,157 mol). La mezcla se calienta a reflujo, se agrega ortobenzoato de trimetilo (20,0 g; 0,108 mol) en el plazo de 40 min y se mantiene el calentamiento durante 3 h adicionales. La mezcla se enfría a 0 °C y se separa el licor madre. Subsiguientemente, el sólido se lava con tolueno (14 mL) y una mezcla de tolueno (8 mL) y acetato etílico (8 mL). Después de secar, se aíslan 15,3 g (87,3 %) del compuesto "clorenol" en forma de cristales de color pardo-amarillento.

Ejemplo 4: Síntesis de "enolindole" (3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo)



Método 1

Se agrega una solución de hidróxido de potasio (0,41 g, 0,006 mol) en metanol (4 mL) a 63 °C a una suspensión de 1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo (8,0 g; 0,020 mol) en metanol (32 mL). A continuación, la mezcla se agita durante 30 min, se enfría a 0 °C y se mantiene la agitación durante 2 h. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol (24 mL) y se seca para dar 6,0 g (94,6 %) del compuesto "enolindole" en forma de cristales de color amarillo. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,08 (s, 1 H, 1-H); 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 9-H); 7,75 (m, 1 H, 8-H); 7,52 – 7,56 (m, 3 H, 18-H, 19-H, 20-H); 7,40 – 7,45 (m, 3 H, 6-H, 17-H, 21-H); 3,92 (s, 3 H, 23-H₃); 3,74 (s, 3 H, 13-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 168,8 (C-2); 107,4 (C-3); 130,8 (C-4); 138,2 (C-5); 128,2 y 128,3 (C-7, C-16); 123,5 (C-8); 123,1 (C-9); 170,1 (C-11); 57,6 (C-13); 167,2 (C-14); 128,7 y 128,9 (C-17, C-18, C-20, C-21); 130,5 (C-19); 52,1 (C-23). MS (m/z): 310 (M+H)⁺; Anál. calculado para C₁₈H₁₅NO₄: C, 69,89; H, 4,89; N, 4,53. Experimental: C, 69,34; H, 4,92; N, 4,56.

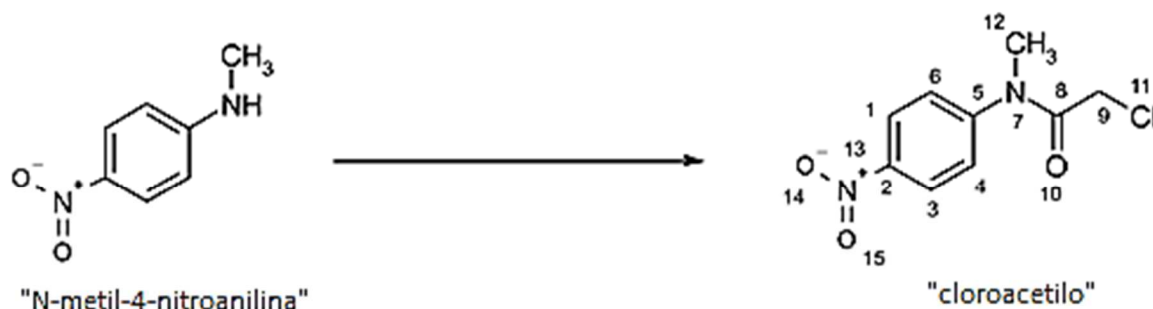
Método 2

Una suspensión de 1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo (7,0 g; 0,018 mol) en metanol (28 mL) se calienta a reflujo. En un plazo de 3 min se agrega una solución de metóxido sódico en metanol (0,24 g, 30 % (en peso), 0,001 mol) a esta suspensión. A continuación, la mezcla se agita durante 30 min, se enfría a 5 °C y se mantiene la agitación durante 2 h. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol (9 mL) y se seca para dar 5,4 g (89,7 %) del compuesto "enolindole" en forma de cristales de color amarillo.

Método 3

Una suspensión de 1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo (8,0 g; 0,021 mol) en metanol (32 mL) se calienta a reflujo. Se agrega, gota a gota, una solución de metóxido sódico en metanol (0,74 g, 30 % (en peso), 0,004 mol), diluida adicionalmente con metanol (4 mL), a esta suspensión. A continuación, la mezcla se agita durante 90 min, se enfría a 0 °C y se mantiene la agitación durante 2 h. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol (24 mL) y se seca para dar 5,9 g (91,2 %) del compuesto "enolindole" en forma de cristales de color amarillo.

Ejemplo 5: Síntesis de "chloroacetyl" (N-(4-nitroanilino)-N-metil-2-cloroacetamida)



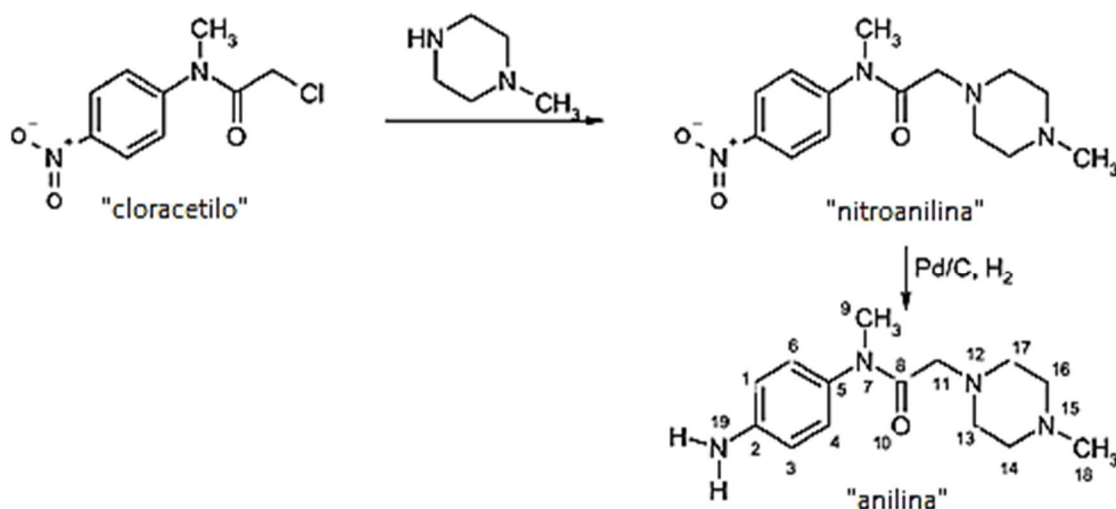
Método 1

5 Una suspensión de *N*-metil-4-nitroanilina (140 g; 0,920 mol) en acetato etílico (400 mL) se calienta a 70 °C. En el plazo de 90 min, se agrega cloruro de cloroacetilo (114 g; 1,009 mol) a esta suspensión. A continuación, la solución resultante se somete a reflujo durante 1 h, se enfría a 60 °C y se agrega metilciclohexano (245 mL). La suspensión se enfría adicionalmente a 0 °C y se agita durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se filtra, se lava con metilciclohexano (285 mL), y el precipitado se seca para dar 210,4 g (92,7 %) del compuesto "chloroacetyl" en forma de cristales de color blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 1-H + 3-H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 4-H + 6-H); 4,35 (s, 2 H, 9-H₂); 3,33 (s, 3 H, 12-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 124,6 (C-1 + C-3); 145,6 (C-2); 127,4 (C-4 + C-6); 148,6 (C-5); 165,6 (C-8); 42,7 (C-9); 37,2 (C-12). MS (m/z): 229 (M+H)⁺; Anál. calculado para C₉H₉ClN₂O₃: C, 47,28; H, 3,97; N, 12,25. Experimental: C, 47,26; H, 3,99; Cl, 15,73; N, 12,29.

Método 2

15 Una suspensión de *N*-metil-4-nitroanilina (20,0 g; 0,131 mol) en acetato etílico (20 mL) se calienta a 60 °C. En un plazo de 15 min, se agrega a esta suspensión una solución de anhídrido cloroacético (26,0 g; 0,151 mol) en acetato etílico (60 mL). A continuación, la solución resultante se somete a reflujo durante 1 h, se enfría a 75 °C y se agrega metilciclohexano (80 mL). Después de sembrar a 60 °C, la suspensión se enfría, adicionalmente, a 0 °C y se agita durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se filtra, se lava con metilciclohexano (40 mL) y el precipitado se seca para dar 25,9 g (83,3 %) del compuesto "chloroacetyl" en forma de cristales de color gris.

20 Ejemplo 6: Síntesis de "nitroaniline" (N-(4-nitrofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida) y de "aniline" (N-(4-aminofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida)



Método 1

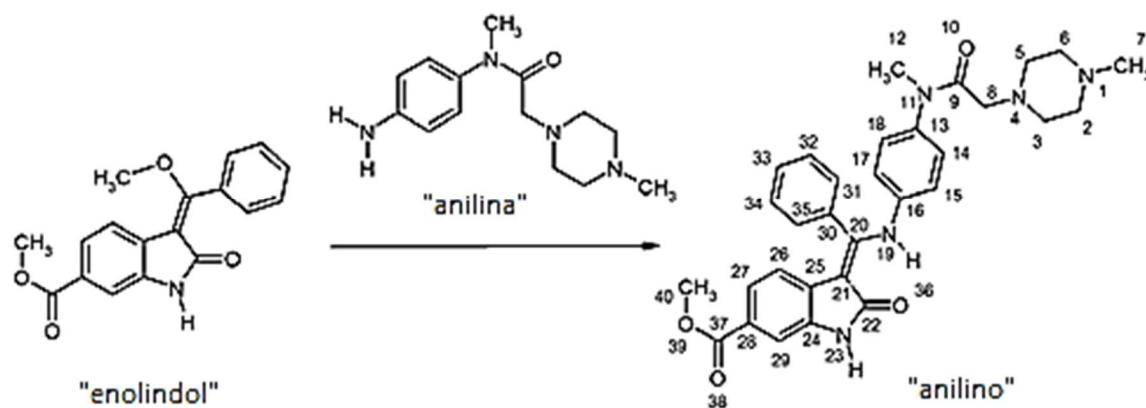
25 Una suspensión de N-(4-nitroanilino)-N-metil-2-cloro-acetamida (20,0 g; 0,087 mol) en tolueno (110 mL) se calienta a 40 °C. En un plazo de 30 min, se agrega, gota a gota, 1-metilpiperazina (21,9 g; 0,216 mol). Después de purgar en embudo de goteo con tolueno (5 mL) la mezcla de reacción se agita durante 2 h a 55 °C, se enfría a temperatura ambiente y se lava con agua (15 mL). La capa orgánica se diluye con isopropanol (100 mL) y se agrega Pd/C (al 10%; 1,0 g). Después de la subsiguiente hidrogenación (H₂, 4 bar) a 20 °C, se retira el catalizador. A 50°C se evaporan aproximadamente las 4/5 partes del volumen de la solución resultante. El residuo remanente se disuelve en acetato

etílico (20 mL) y tolueno (147 mL), se calienta a 80 °C, se enfría luego a 55 °C y se siembra. La mezcla de reacción se enfría adicionalmente a 0 °C y se agita durante 3 h a esa misma temperatura. Después de filtrar, el sólido se lava con tolueno helado (40 mL) y se seca para dar 20,2 g (88,0 %) del compuesto "anilino" en forma de cristales de color blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 4-H + 6-H); 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 1-H + 3-H); 5,22 (2 H, 19-H₂); 3,04 (s, 3 H, 9-H₃); 2,79 (s, 2 H, 11-H₂); 2,32 (m, 4 H, 13-H₂ + 17-H₂); 2,23 (m, 4 H, 14-H₂ + 16-H₂); 2,10 (s, 3 H, 18-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 114,0 (C-1 + C-3); 148,0 (C-2); 127,6 (C-4 + C-6); 131,5 (C-5); 168,9 (C-8); 36,9 (C-9); 58,5 (C-11); 52,4 (C-13 + C-17); 54,6 (C-14 + C-16); 45,7 (C-18). MS (m/z): 263 (M+H)⁺; Anál. calculado para C₁₄H₂₂N₄O: C, 64,09; H, 8,45; N, 21,36. Experimental: C, 64,05; H, 8,43; N, 21,39.

Método 2

Una suspensión de N-(4-nitroanilino)-N-metil-2-cloro-acetamida (14,5 g; 0,063 mol) en acetato etílico (65 mL) se calienta a 40 °C. En un plazo de 30 min, se agrega, gota a gota, 1-metilpiperazina (15,8 g; 0,156 mol). Después de purgar el embudo de goteo con acetato etílico (7 mL), la mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 90 min, se enfría a temperatura ambiente y se lava con agua (7 mL). La capa orgánica se diluye con isopropanol (75 mL) y se seca sobre sulfato sódico. Después de separar el sólido, se agrega Pd/C (al 10%; 2,0 g) y la solución se hidrogena (H₂, 5 bar) a temperatura ambiente sin enfriar. Subsiguientemente, se retira el catalizador por filtración y el disolvente se evapora a 60 °C. El residuo remanente se disuelve en acetato etílico (250 mL) y recristaliza. Después de filtrar y secar, se aíslan 10,4 g (60,4 %) del compuesto "anilino" en forma de cristales de color blanco.

Ejemplo 7: Síntesis de "anilino" (3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona)



Método 1

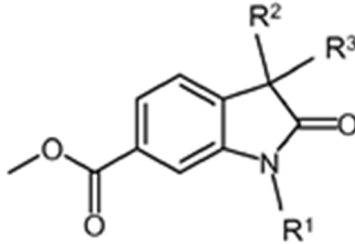
Se calienta a reflujo una suspensión de 3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo (10,0 g; 0,032 mol) y N-(4-aminofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (8,6 g; 0,032 mol) en una mezcla de metanol (72 mL) y N,N-dimetilformamida (18 mL). Después de 7 h de tratamiento a reflujo, la suspensión se enfría a 0 °C y se mantiene la agitación durante 2 h adicionales. El sólido se filtra, se lava con metanol (40 mL), y se seca para dar 15,4 g (88,1 %) de compuesto "anilino" en forma de cristales de color amarillo. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,00 (s, 1 H, 23-H); 12,23 (s, 19-H); 7,61 (t, J = 7,1 Hz, 1 H, 33-H); 7,57 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, 32-H + 34-H); 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 2 H, 31-H + 35-H); 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1 H, 29-H); 7,20 (dd, J = 8,3; 1,6 Hz, 1 H, 27-H); 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2 H, 14-H + 18-H); 6,89 (d, 8,3 Hz, 2 H, 15-H + 17-H); 5,84 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, 26-H); 3,77 (s, 3 H, 40-H₃); 3,06 (m, 3 H, 12-H₃); 2,70 (m, 2 H, 8-H₂); 2,19 (m, 8 H, 2-H₂, 3-H₂, 5-H₂, 6-H₂); 2,11 (s, 3 H, 7-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 54,5 (C-2 + C-6); 52,2 (C-3 + C-5); 45,6 (C-7); 59,1 (C-8); 168,5 (C-9); 36,6 (C-12); 140,1 (C-13); 127,6 (C-14 + C-18); 123,8 (C-17 + C-15); 137,0 (C-16); 158,3 (C-20); 97,5 (C-21); 170,1 (C-22); 136,2 (C-24); 128,9 (C-25); 117,2 (C-26); 121,4 (C-27); 124,0 (C-28); 109,4 (C-29); 131,9 (C-30); 128,4 (C-31 + C-35); 129,4 (C-32 + C-34); 130,4 (C-33); 166,3 (C-37); 51,7 (C-40). MS (m/z): 540 (M+H)⁺; Anál. calculado para C₃₁H₃₃N₅O₄: C, 69,00; H, 6,16; N, 12,98. Experimental: C, 68,05; H, 6,21; N, 12,81.

Método 2

Se calienta a reflujo durante 7,5 h una suspensión de 3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo (20,0 g; 0,064 mol) y N-(4-aminofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (17,1 g; 0,065 mol) en metanol (180 mL). La suspensión resultante se enfría a 10 °C en el plazo de 1 h y se mantiene la agitación durante 1 h adicional. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol helado (80 mL), y se seca para dar 31,0 g (89,0 %) del compuesto "anilino" en forma de cristales de color amarillo.

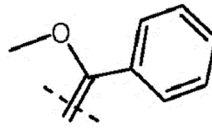
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula

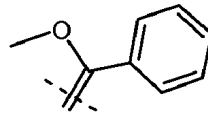


en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo Cl-CH₂-CO,

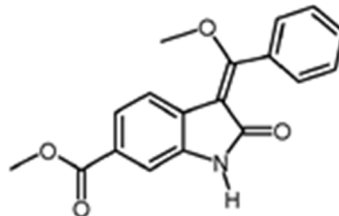
5 y R² y R³ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, o R² y R³, tomados conjuntamente, representan un grupo



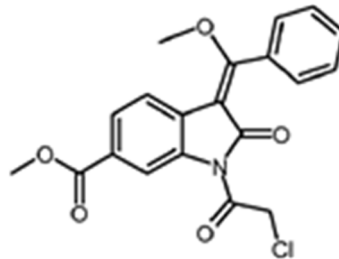
con la condición de que cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno, R² y R³, tomados conjuntamente, representan un grupo



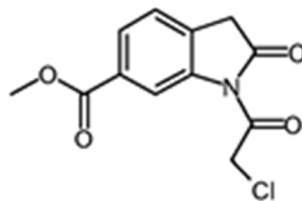
10 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



3. Un compuesto de reivindicación 1, en donde el compuesto es

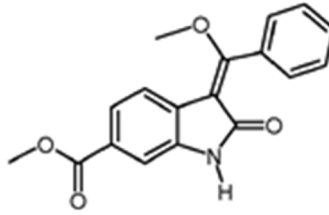


4. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

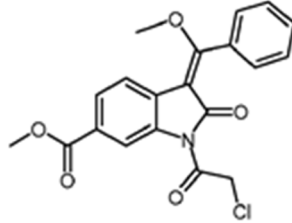


15

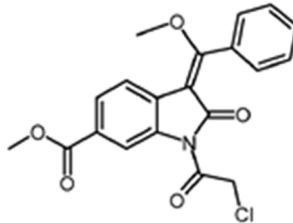
5. Procedimiento para fabricar un compuesto de la fórmula



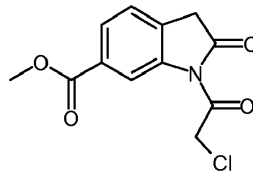
que comprende la etapa de descloroacetilación catalizada con una base de un compuesto de la fórmula



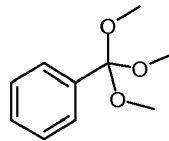
5 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el compuesto de la fórmula



se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

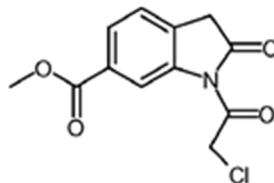


con un compuesto de la fórmula

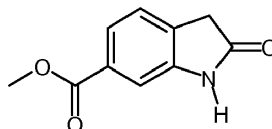


10

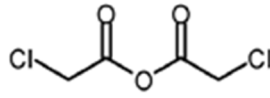
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el compuesto de la fórmula



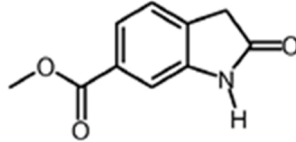
se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

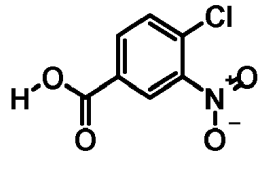


8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el compuesto de la fórmula

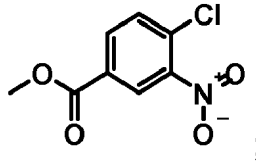


5 se obtiene por medio de las etapas siguientes:

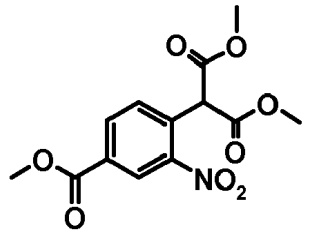
(i) esterificación de un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula

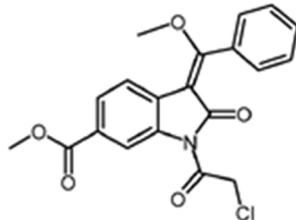


10 (ii) hacer reaccionar el compuesto de la reacción (i) con éster dimetílico de ácido malónico, para obtener un compuesto de la fórmula

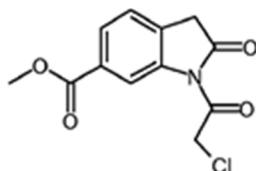


(iii) llevar a cabo una ciclación del producto de la reacción (ii) mediante una reacción de hidrogenación.

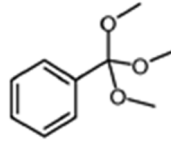
9. Procedimiento para fabricar un compuesto de la fórmula



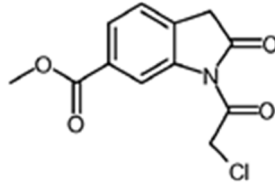
15 que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



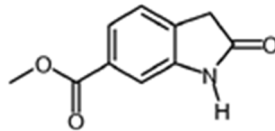
con un compuesto de la fórmula



10. Procedimiento para fabricar un compuesto de la fórmula



5 que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

