

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-085126-00008-0000

Fecha: 2013-02-05 15:56:16
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 18

Señor Director

División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. 10 085126**

Solicitud de Patente de invención para: **“DERIVADOS DE OXINDOL
SUSTITUIDOS Y USO DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES DEPENDIENTES DE LA VASOPRESINA”.**

Solicitante: **ABBOTT GMBH & CO. KG**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No.16828** notificado por fijación en lista del 25 de septiembre de 2012, estando dentro del término de la prórroga solicitada el 18 de diciembre de 2012, en los siguientes términos:

De la solicitud de patente

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente no cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486. El Examinador señala lo siguiente:

1

- “La reivindicación 1 no se encuentra soportada en la descripción porque la descripción no soporta algunos de los radicales reclamados”.
- “Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados”.
- “Las reivindicaciones 1 a 34 no son concisas, ni se encuentran soportadas en la descripción porque reclaman profármacos de los compuestos de fórmula (I) los cuales no se encuentran soportados en la descripción y por lo tanto, no es posible determinar el alcance de la reivindicación. Se sugiere eliminar toda referencia a los profármacos de los compuestos de fórmula (I) del capítulo reivindicatorio”.
- Adicionalmente, el Examinador señala que las reivindicaciones 35-48 y 49 corresponden a materia no patentable de acuerdo con nuestra legislación vigente.

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 32 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas de la siguiente manera:

- Se ha redactado nuevamente el pliego reivindicatorio, de conformidad con las sugerencias del Señor Examinador y se ha limitado de forma significativa el alcance del mismo de acuerdo con la materia de invención que se encuentra debidamente soportada en la descripción.
- En particular, en la nueva reivindicación 1, las definiciones de los sustituyentes objetados se han restringido según lo requerido por el examinador, con la excepción de R5, en donde, las definiciones fluorometoxi y difluorometoxi también están incluidos. En efecto, se pone

de presente a su Despacho que en la descripción se incluyen ejemplos con trifluorometoxi así como también con difluoroetoxi y trifluoroetoxi, donde los últimos dos muestran que el radical alcoxi R5 no necesita estar perfluorado (como en trifluorometoxi) con el fin de obtener una buena afinidad y selectividad por V1b. Por lo tanto, es concebible que los compuestos en donde R5 es fluorometoxi y difluorometoxi tengan afinidades y selectividades por el receptor V1b similares a las de los compuestos incluidos en los ejemplos.

- La expresión “prodrogas” ha sido eliminada del pliego reivindicatorio.
- Las reivindicaciones 16, 17, 19 y 35 a 49 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio.

Así entonces, teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que las objeciones que por claridad hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra redactado en los términos sugeridos por su Despacho y el mismo es ahora claro, conciso y la materia reivindicada se encuentra debidamente soportada en la descripción.

Nivel inventivo

Su Despacho concluye que los documentos WO2005030755 (D1) y WO2007063123 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud. El Examinador señala:

- “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en que los compuestos de la presente solicitud son una selección de los compuestos divulgados de forma general en el documento D1 (El sustituyente divulgado de forma más general es el sustituyente R5 sobre C3 del anillo oxindol)”.

- “No se encuentra algún efecto que se logre al seleccionar los compuestos reivindicados, porque los compuestos de la presente solicitud presentan la misma actividad de los compuestos revelados en el documento D1 y no se demuestra algún efecto superior”.
- “Sin embargo, la selección entre un número de posibilidades conocidas sin ningún efecto inesperado se considera obvia, dado que el resultado obtenido podría ser previsto por la persona normalmente versada en la materia y adicionalmente el documento D2 revela compuestos que poseen la misma actividad y sustituyentes muy similares sobre la posición 3 del anillo oxindol”.
- “En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría esta característica de D2 a los compuestos de D1 que revelan de forma general dichos sustituyentes sobre la posición 3 de anillo de oxindol, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud”.
- “Sin embargo, los compuestos de formula (XVIII) se encuentran contenidos dentro de lo divulgado en el documento D1 y no se observa algún efecto sorprendente de los compuestos de formula (XVIII), ni de los compuestos de formula (I) sobre los compuestos revelados en el documento D1 y por lo tanto, se considera que los compuestos reclamados carecen de nivel inventivo”.

En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

“Artículo 18.- *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del*

estado de la técnica".

De conformidad con los anteriores artículos, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención posee nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2:

El problema planteado en la presente solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos para el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades dependientes de la vasopresina, con actividad y selectividad elevadas especialmente con relación al receptor de vasopresina V1b. Este problema, es el que precisamente soluciona la presente invención toda vez que proporciona compuestos de fórmula (I) que presentan los efectos deseados.

Ahora bien, en los compuestos revelados en D1 la primera forma de realización preferida del radical E, que corresponde al radical A de los compuestos acá reivindicados, E es saturado o como máximo parcialmente insaturado (ver página 19, línea 9; página 19, línea 13 y página 22, línea 12). Adicionalmente, a diferencia de los compuestos de la presente invención, ningún compuesto de los ejemplos de D1 tiene un sustituyente en la posición 3 de la estructura oxindol que corresponda a la unidad -X1-A-X2-(anillo heterocíclico con X3 como miembro del anillo) con una unidad (hetero)aromática A unida a la estructura oxindol solamente a través del grupo de unión X1 actual. De tal manera que, debido a que D1 no enseña ni sugiere enseñanza alguna que motive a una persona versada en la materia a reemplazar los anillos en puente piperidina/piperazina E presentes en los compuestos descritos concretamente por un grupo (hetero)aromático, es claro que los compuestos de la presente solicitud no se derivan de manera obvia u evidente a partir de las enseñanzas de dicho documento.

De otro lado, los compuestos de D2 se diferencian de los compuestos reivindicados en los casos donde:

- Y, RY1 y RY2 forman juntos un anillo, éste no puede formar el grupo de unión hetarileno de 6 miembros A reivindicado en la presente solicitud (esto es porque Y siempre está unido a través de un átomo de nitrógeno, y los anillos unidos a través de nitrógeno no pueden ser aromáticos y de 6 miembros a la vez).
- Además, el puente de unión X1 reivindicado en la presente invención está ausente.
- En los casos donde RY4 forma un anillo fenilo o hetarilo de 6 miembros, éste no presenta un anillo con X3 como miembro del anillo, ya que este significado no está comprendido en la definición de RY8 y RY9 de D2. Además, el anillo A de D2 obligatoriamente tiene un radical RA1 que difiere notablemente de las definiciones de los sustituyentes R5 y R6 reivindicados en la presente solicitud.

Debido a estas diferencias estructurales significativas, D2 no puede tornar evidente al objeto reivindicado en la presente, solo ni en combinación con D1.

Con respecto a la reivindicación 32 (reivindicación modificada 30), vale la pena resaltar que el compuesto XVIII es un intermediario en la síntesis de los compuestos de formula (I). En general, prácticamente todas las jurisdicciones se acepta generalmente el principio de que los compuestos intermediarios son patentables si el producto final es patentable, y si el intermediario comparte una unidad estructural sustancial con el producto final. Éste es el caso para los compuestos de formula (XVIII) ya que difieren de los compuestos de formula (I) solamente en la ausencia del anillo con X3 como miembro del anillo.

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2 citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener los compuestos acá reivindicados toda vez que no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de los mismos, es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la presente invención.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

Anexos

Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 32 reivindicaciones.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Usaquén

T.P.A. No. **70.819** de **C.S.J.**

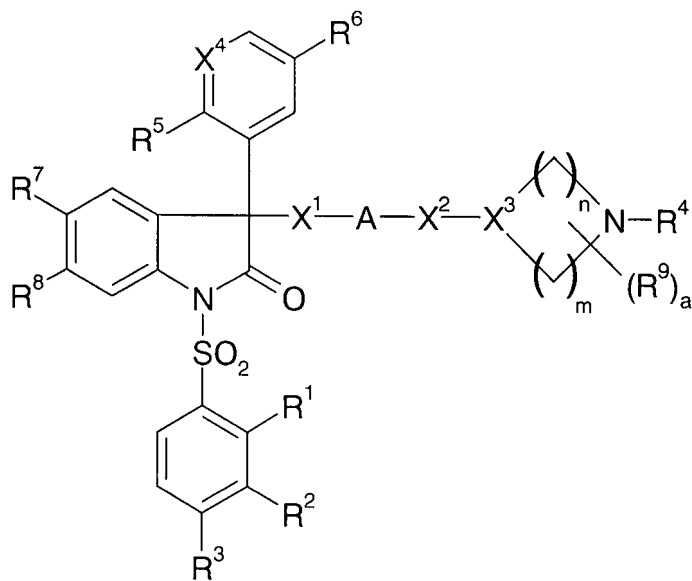
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

Tel.: 7560770

Bogotá D.C. **05 FEB. 2013**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula I



(I)

donde

X^1 es $-O-C(=O)-$, $-NR^{11}-$, $-NR^{11}-CH_2-$ o $-NR^{11}-C(=O)-$;

X^2 es una unión simple, CO o CH_2 ;

X^3 es N o CH;

X^4 es N o CH;

A es fenileno o hetarileno de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo;

R^1 y R^3 son en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_3 -alcoxi, C_1-C_3 -fluoroalcoxi, halógeno o CN;

R^2 es hidrógeno o metoxi;

donde al menos uno de los radicales R^1 , R^2 y R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno o C_1-C_4 -alquilo;

R^5 es etoxi, etoxi fluorado, fluorometoxi, difluorometoxio trifluorometoxi;

R^6 es hidrógeno o metilo;

R^7 es hidrógeno, I, Br, Cl, F o CN;

R^8 es hidrógeno, I, Br, Cl, F o CN;

R^{11} es hidrógeno o C_1-C_4 -alquilo;

a es 0; y

m y n son en forma independiente entre sí 1 o 2;
y sus sales aceptables farmacéuticamente.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R¹ es hidrógeno, metoxi, etoxi, fluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi.
3. Un compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE R¹ es hidrógeno, metoxi o trifluorometoxi.
4. Un compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE R¹ es hidrógeno o metoxi.
5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R² es hidrógeno.
6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R³ es hidrógeno o metoxi.
7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo.
8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R⁵ es etoxi o etoxi fluorado.
9. Un compuesto de la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE R⁵ es etoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.
10. Un compuesto de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE R⁵ es etoxi.

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,
CARACTERIZADO PORQUE R^6 es hidrógeno.
12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,
CARACTERIZADO PORQUE R^7 y R^8 no son simultáneamente CN.
13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
CARACTERIZADO PORQUE R^7 es CN y R^8 es H o F.
14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,
CARACTERIZADO PORQUE R^7 es I y R^8 es H o F.
15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,
CARACTERIZADO PORQUE R^7 es Cl y R^8 es H o F.
16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,
CARACTERIZADO PORQUE R^{11} es H.
17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,
CARACTERIZADO PORQUE X^1 es -O-C(=O)-, -NH-, -NH-CH₂- o -
NH-C(=O)-.
18. Un compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE
 X^1 es -NH-CH₂-.
19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,
CARACTERIZADO PORQUE X^2 es una unión simple.
20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,
CARACTERIZADO PORQUE X^3 es N, y m y n son ambos 2.
21. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19,

CARACTERIZADO PORQUE X^3 es CH, y m y n son ambos 2, o son ambos 1, o m es 1 y n es 2.

22. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes
CARACTERIZADO PORQUE X^4 es N.

23. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,
CARACTERIZADO PORQUE A es fenileno.

24. Un compuesto de la reivindicación 23, CARACTERIZADO PORQUE
A es 1,4- o 1,3-fenileno.

25. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22,
CARACTERIZADO PORQUE A es piridileno o pirimidileno.

26. Un compuesto de la reivindicación 25, CARACTERIZADO PORQUE
A es 3,5- o 3,6-piridileno.

27. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24,
CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es H o metoxi;

R^2 es H;

R^3 es metoxi;

R^4 es H, metilo o etilo;

R^5 es etoxi;

R^6 es H;

R^7 es CN;

R^8 es H o F;

X^1 es -NH- o -NHCH₂-;

X^2 es una unión simple;

X^3 es N;

X^4 es N;

A es 1,4-fenileno;

aes 0; y

m y n son 2.

28. Un compuesto de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE

R¹ es H o metoxi;

R² es H;

R³ es metoxi;

R⁴ es H o metilo;

R⁵ es etoxi;

R⁶ es H;

R⁷ es CN;

R⁸ es H o F;

X¹ es -NHCH₂-;

X² es una unión simple;

X³ es N;

X⁴ es N;

A es 1,4-fenileno;

aes 0, y

m y n son 2.

29. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste de:

4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de 5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de 5-ciano-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;

N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamida;

N-[5-ciano-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;

N-[5-ciano-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamida;

N-[1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenilsulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-(4-piperazin-1-il-bencilamino)-1,3-dihidroindol-2-ona como sal de ácido acético;
 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 6-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 5,6-difluoro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxi-2-trifluorometoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-1-(4-trifluorometoxifenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilsulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenilsulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[4-(2-fluoroetoxi)fenilsulfonil]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(4-difluorometoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;

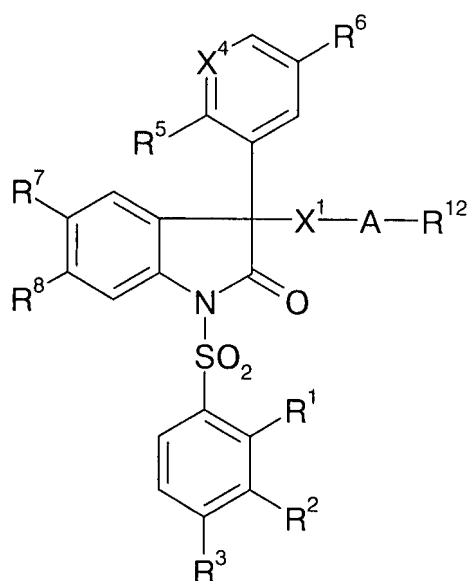
3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(3-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-
 bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(4-clorofenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-
 bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-Fenilsulfonil-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-
 oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(4-cianofenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-
 bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-
 bencilamino)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-
 bencilamino)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)bencilamino]-1-(4-metoxi-
 fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-
 bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-
 il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-
 bencilamino)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)bencilamino]-6-fluoro-1-(4-metoxi-
 fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenilsulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-3-[4-(4-metil-
 piperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxifenil)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-
 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[3-(4-metilpiperazin-1-
 il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxi-2-trifluorometoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-
 metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-
 bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(2-metoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-
 bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;

1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-
 bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-
 bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-
 bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-
 bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-
 bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-
 bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-
 fenilamino]-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[4-(4-metilpiperazin-1-
 il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-
 fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-
 il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 5-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metil-
 piperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 6-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metil-
 piperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-5,6-difluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-
 1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-
 fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-
 fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino]-1-(4-metoxi-
 fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino]-1-(2-metoxi-
 fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;

3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(4-Azetidin-3-ilfenilamino)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(1-etilazetidin-3-il)-fenilamino]-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(4-Azetidin-3-ilfenilamino)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(1-etilazetidin-3-il)fenilamino]-5-yodo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-1,3-dihidroindol-2-ona;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 1-Fenilsulfonil-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;

3-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
1-(4-Metoxifenilsulfonil)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
3-(2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
3-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenilamino]-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
3-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenilamino]-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
3-(2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino]-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

30. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula XVIII



(XVIII)

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^4 y A son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y R^{12} es halógeno, CN, OR^a o NR^bR^c , donde

R^a es H, C₁-C₄-alquilo, fenilo o bencilo; y
 R^b y R^c son en forma independiente entre sí H, C₁-C₄-alquilo,
C₁-C₄-alcoxi, fenilo o bencilo.

31. Un compuesto de la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE R^{12} es halógeno.

32. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende al menos un compuesto de fórmula I, como se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.