



Organización y
Digitalización CSA Ltda

X PCT

INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

10-85126

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: DERIVADOS DE OXINDOL SUSTITUIDO Y SU USO PARA
EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEPENDIENTES
DE LA VASOPRESINA

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 401/14, A61K 31/496,
A61P 25/00

71. SOLICITANTE: ABBOTT GMBH & CO. KG

DOMICILIO: Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden,
ALEMANIA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

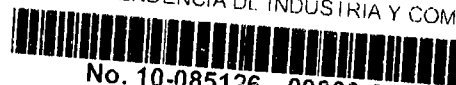
22. BOGOTA, D.C., 13 JUL. 2010

Podría ser
27-07-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-085126-00000-0000

Fecha: 2010-07-13 14:16:43 Dep. 2020 DIR NULVASCOR
Fol. 11 PATENTILYII Lve. 378 FASLNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 277

ión

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

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

Dirección: **Max-Planck-Ring 2**
65205 Wiesbaden
ALEMANIA

Nacionalidad o Domicilio: **Wiesbaden**
ALEMANIA

Lugar de Constitución: **ALEMANIA**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**Teléfono: **756 07 70** Fax: **755 01 58**E-mail: **info@castellanosyca.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número **39779.654** TPA **70.819**

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2008/068254**Fecha **23/12/2008**Publicación Internacional No. **WO 2009/083559 A1**Fecha **09/07/2009**

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE OXINDOL SUSTITUIDO Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES DEPENDIENTES DE LA VASOPRESINA

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/14, A61K 31/495, A61P 25/00

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

27/12/2007

61/009,276

SI ☒ NO ☐

⑨

Comprobante de pago No.

10-52,612 y 10-52,814

Fecha

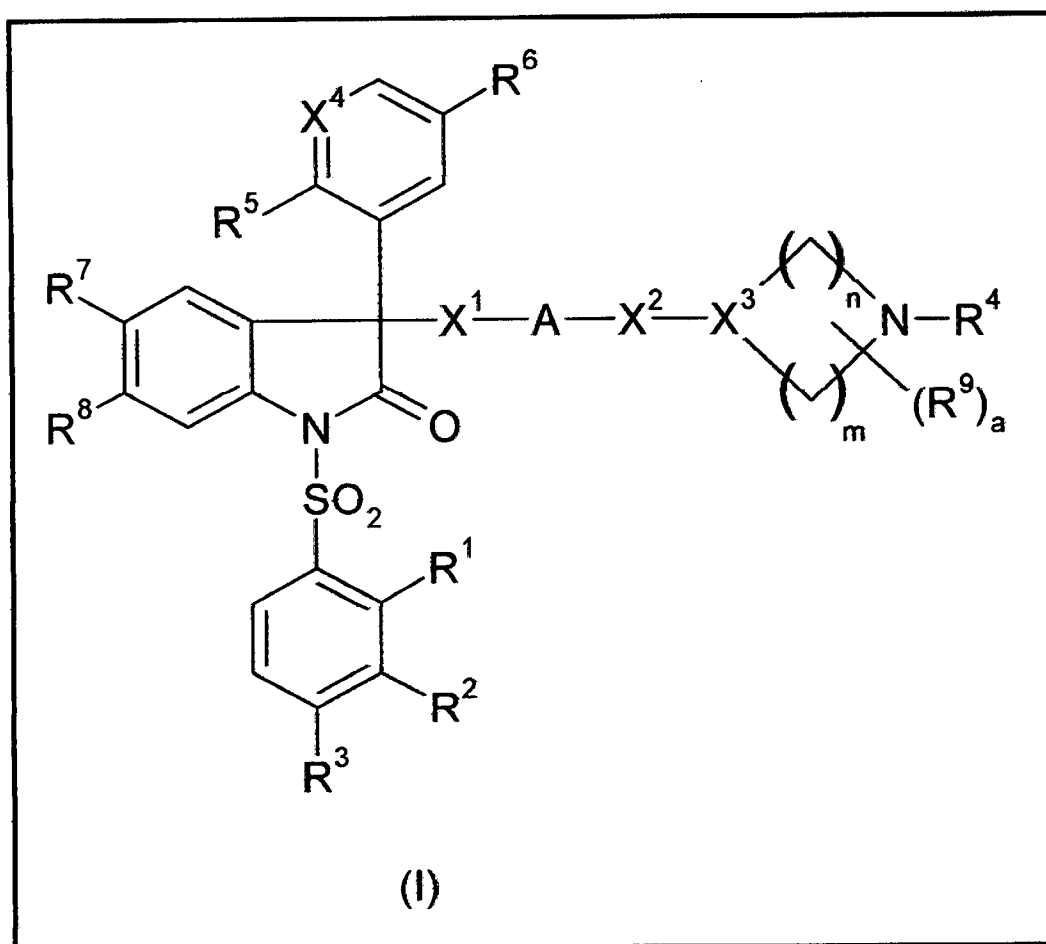
Junio 29 de 2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ 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, 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

13 JUL. 2010

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **WILFRIED BRAJE**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
2. **ASTRID NETZ**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
3. **THORSTEN OOST**
Widdersteintstr. 144
88400 Biberach an der Riss
ALEMANIA
4. **WOLFGANG WERNET**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
5. **LILIANE UNGER**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
6. **WILFRIED HORNBERGER**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
7. **WILFRIED LUBISCH**
Hirtenaue 38
69118 Heidelberg
ALEMANIA

000004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,812
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-085126- -00000-0000

Fecha 2010-07-13 14:16:43 Dep. 2020 DIR NULVASCH
Tra. 11 PATENTLIYII Lve. 378 FASLNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 277

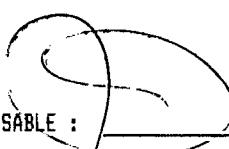
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	46704335	29/06/2010	12,121,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 52,814
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-085126- -00000-0000

Fecha: 2010-07-13 14:16:43 Dep. 2020 DIR.NUL.VASCR
Ira 11 PATENTILYII Lve 378 FASEL NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 277

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	46704335	29/06/2010	12,121,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,014,000.00
		TOTAL :	\$ 1,014,000.00

SON: UN MILLON CATORCE 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.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Juli 2009 (09.07.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/083559 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/063254

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Dezember 2008 (23.12.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

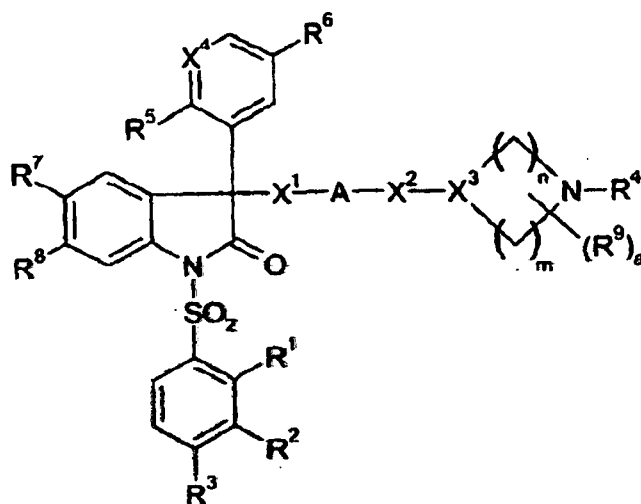
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
61/009,276 27. Dezember 2007 (27.12.2007) US(71) Anmelder (für alle Bestimmungsländer mit Ausnahme
von US): ABBOTT GMBH & CO. KG [DE/DE];
Max-Planck-Ring 2, 65305 Wiesbaden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRAJE, Wilfried
[DE/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). NETZ,
Astrid [DE/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE).
OOST, Thorsten [DE/DE]; Widdersteinstr. 144, 33400
Biberach an der Riss (DE). WERNET, Wolfgang
[DE/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE).UNGER, Liliane [DE/DE]; Knollstr. 50, 67061 Lud-
wigshafen (DE). HORNBERGER, Wilfried [DE/DE];
Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). LUBISCH,
Wilfried [DE/DE]; Hirtenaue 38, 69118 Heidelberg (DE).(74) Anwalt: REITSTÖTTER, KINZEBACH & PART-
NER; Ludwigsplatz 4, 67059 Ludwigshafen (DE).(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): APIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED OXINDOLE-DERIVATIVES AND THE USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF
VASOPRESSIN-DEPENDENT ILLNESSES(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE OXINDOL-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON VA-
SOPRESSIN-ABHÄNGIGEN ERKRANKUNGEN

(I)

(57) Abstract: The present invention relates to novel substituted oxindole-derivatives of the formula (I), pharmaceutical agents
containing said derivatives, and the use thereof for the treatment of vasopressin-dependent illnesses.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Oxindol-Derivate der Formel (I), diese enthaltende
pharmazeutische Mittel und ihre Verwendung zur Behandlung von Vasopressin-abhängigen Erkrankungen.



MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR, OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Substituierte Oxindol-Derivate und ihre Verwendung zur Behandlung von Vasopressin-abhängigen Erkrankungen

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Oxindol-Derivate, diese enthaltende
5 pharmazeutische Mittel und ihre Verwendung zur Behandlung von Vasopressin-abhängigen Erkrankungen.

Vasopressin ist ein endogenes Hormon, das verschiedenste Wirkungen an Organen und Gewebe ausübt. Bei verschiedenen Krankheitszuständen, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz und Bluthochdruck, vermutet man, dass das Vasopressin-System eine Rolle spielt.
10 Derzeit sind drei Rezeptoren (V1a, V1b bzw. V3 und V2) bekannt, über die Vasopressin seine zahlreichen Wirkungen vermittelt. Daher werden Antagonisten dieser Rezeptoren als mögliche neue therapeutische Ansätze zur Behandlung von Krankheiten untersucht (M. Thibonnier, Exp.Opin. Invest. Drugs 1993, 7(5), 729-740).

15 Vorliegend werden neue substituierte Oxindole beschrieben, die in der 1-Position eine Phenylsulfonyl-Gruppe tragen. 1-Phenylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one wurden bereits als Liganden der Vasopressin-Rezeptoren beschrieben. Auch die WO 93/15051, WO 95/18105, WO 98/25901, WO 01/55130, WO 01/55134, WO 01/164668 und WO
20 01/98295 beschreiben Derivate, die in der 1-Position des Oxindolgerüsts Arylsulfonylgruppen tragen. Diese Verbindungen unterscheiden sich von den erfindungsgemäßen Verbindungen wesentlich durch die Substituenten in der 3-Position.

So werden in der WO 93/15051 und WO 98/25901 1-Phenylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-
25 2-one als Liganden der Vasopressinrezeptoren beschrieben, bei denen das Oxindol-Gerüst in der 3-Position durch zwei Alkylreste substituiert ist, die gemeinsam auch einen Cycloalkylrest (Spiroverknüpfung) bilden können. Als Alternative kann der Spioring Heteroatome, wie Sauerstoff und Stickstoff (wahlweise mit Substituenten), enthalten.

30 Die WO 95/13105 beschreibt 1-Phenylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one als Liganden der Vasopressinrezeptoren, die ein Stickstoffatom in der 3-Position besitzen. Zusätzlich sind in der 3-Position Reste gebunden, die unter gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl- oder Benzylresten ausgewählt sind.

35 In der WO 03/008407 werden 1-Phenylsulfonyloxindole beschrieben, in denen in der 3-

Position Pyridylpiperazine über eine Harnstoff-, Carbamat- oder 2-Oxoethyl-Gruppe am Oxindol gebunden sind.

Neben der Bindungsaffinität zum Vasopressin V1b Rezeptor können weitere Eigenschaften vorteilhaft für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Vasopressin-abhängigen Erkrankungen sein, wie beispielsweise:

1.) eine Selektivität zum Vasopressin V1b Rezeptor im Vergleich zum Vasopressin V1a Rezeptor, d.h. der Quotient aus der Bindungsaffinität zum V1a Rezeptor ($K_i(V1a)$) (bestimmt in der Einheit "Nanomolar (nM)") und der Bindungsaffinität zum V1b Rezeptor ($K_i(V1b)$) (bestimmt in der Einheit "Nanomolar (nM)"). Je größer der Quotient $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ ist, desto größer ist die V1b-Selektivität;

2.) eine Selektivität zum Vasopressin V1b Rezeptor im Vergleich zum Vasopressin V2 Rezeptor, d.h. der Quotient aus der Bindungsaffinität zum V2 Rezeptor ($K_i(V2)$) (bestimmt in der Einheit "Nanomolar (nM)") und der Bindungsaffinität zum V1b Rezeptor ($K_i(V1b)$) (bestimmt in der Einheit "Nanomolar (nM)"). Je größer der Quotient $K_i(V2)/K_i(V1b)$ ist, desto größer ist die V1b-Selektivität;

3.) eine Selektivität zum Vasopressin V1b Rezeptor im Vergleich zum Oxytozin OT Rezeptor, d.h. der Quotient aus der Bindungsaffinität zum OT Rezeptor ($K_i(OT)$) (bestimmt in der Einheit "Nanomolar (nM)") und der Bindungsaffinität zum V1b Rezeptor ($K_i(V1b)$) (bestimmt in der Einheit "Nanomolar (nM)"). Je größer der Quotient $K_i(OT)/K_i(V1b)$ ist, desto größer ist die V1b-Selektivität.

4.) die metabolische Stabilität, beispielsweise bestimmt anhand der in-vitro ermittelten Halbwertszeiten in Lebermikrosomen von verschiedenen Spezies (z.B. Ratte oder Mensch);

5.) keine oder nur geringe Inhibierung von Cytochrom P450 (CYP) Enzymen: Cytochrom P450 (CYP) ist die Bezeichnung für eine Superfamilie von Hämproteinen mit enzymatischer Aktivität (Oxidase). Besondere Bedeutung besitzen sie auch für den Abbau (Metabolismus) von Fremdstoffen wie Pharmaka oder Xenobiotika in Säugetierorganismen. Die wichtigsten Vertreter der Typen und Untertypen von CYP im menschlichen Organismus sind: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 und CYP 3A4. Bei gleichzeitiger Anwendung von

CYP 3A4-Hemmstoffen (z.B. Grapefruitsaft, Cimetidin, Erythromycin) und Arzneistoffen, die über dieses Enzymsystem abgebaut werden und somit um die gleiche Bindungsstelle am Enzym konkurrieren, kann deren Abbau verlangsamt und dadurch Wirkungen und Nebenwirkungen des verabreichten Arzneistoffs unerwünscht verstärkt werden;

5

6.) eine geeignete Wasserlöslichkeit (in mg/ml);

10

7.) eine geeignete Pharmakokinetik (zeitlicher Verlauf der Konzentration der erfindungsgemässen Verbindung im Plasma bzw. in Geweben, zum Beispiel Gehirn). Die Pharmakokinetik kann durch die folgenden Parameter beschrieben werden: Halbwertszeit (in h), Verteilungsvolumen (in l·kg⁻¹), Plasma-Clearance (in l·h⁻¹·kg⁻¹), AUC ("area under the curve", Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, in ng·h·l⁻¹), orale Bioverfügbarkeit (das Dosis-normalisierte Verhältnis von AUC nach oraler Gabe und AUC nach intravenöser Gabe), das sog. Brain-Plasma-Ratio (das Verhältnis von AUC im Hirngewebe und AUC im Plasma);

15

8.) keine oder nur geringe Blockade des hERG-Kanals: Verbindungen, die den hERG-Kanal blockieren, können eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen und dadurch zu ernsten Herz-Rhythmus-Störungen führen (zum Beispiel sogenannte "torsade de pointes"). Mittels eines in der Literatur beschriebenen Verdrängungsassays mit radioaktiv markiertem Dofetilid (G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199) kann das Potential von Verbindungen, den hERG-Kanal zu blockieren, bestimmt werden. Je geringer der IC₅₀ in diesem "dofetilide assay", desto wahrscheinlicher ist eine potente hERG-Blockade. Darüber hinaus kann die Blockade des hERG-Kanals durch elektrophysiologische Experimente an Zellen, die mit dem hERG-Kanal transfiziert wurden, durch sogenanntes "whole-cell patch clamping" gemessen werden (G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199).

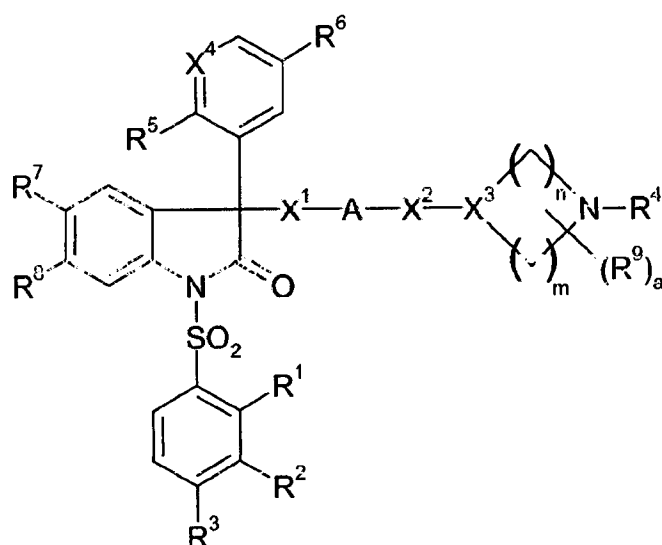
20

25

30 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Verbindungen zur Behandlung oder Prophylaxe von verschiedenen Vasopressin-abhängigen Krankheiten zur Verfügung zu stellen. Die Verbindungen sollten eine hohe Aktivität und Selektivität aufweisen, vor allem eine hohe Affinität und Selektivität gegenüber dem Vasopressin V1b Rezeptor. Zusätzlich sollte die erfindungsgemäße Substanz einen oder mehrere der vorstehend genannten

35 Vorteile 1.) bis 8.) besitzen.

Die Aufgabe wird durch Verbindungen der Formel I gelöst



(I)

- 5 worin
- X^1 für -O-, -O-CH₂-, -O-C(=O)-, -NR¹¹-, -NR¹¹-CH₂- oder -NR¹¹-C(=O)- steht;
- X^2 für eine Einfachbindung, CO oder CH₂ steht;
- X^3 für N oder CH steht;
- X^4 für N oder CH steht;
- 10 A für Phenylen oder 6-gliedriges Hetarylen mit 1 oder 2 Stickstoffatomen als Ringgliedern steht, wobei Phenylen oder Hetarylen durch 1 oder 2 Reste R¹⁰ substituiert sein kann;
- R^1 und R^2 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Fluoralkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Fluoralkoxy, Halogen oder CN stehen;
- 15 R^2 für Wasserstoff oder Methoxy steht;
- wobei wenigstens einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 für Wasserstoff steht;
- R^4 für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht;
- 20 R^5 für Ethoxy, fluoriertes Ethoxy, Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Isopropoxy steht;
- R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht;

R⁷ für Wasserstoff, I, Br, Cl, F oder CN steht;

R⁸ für Wasserstoff, I, Br, Cl, F oder CN steht;

R⁹ für C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Fluoralkyl steht;

R¹⁰ für C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Fluoralkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder C₁-C₃-Fluoralkoxy steht;

5 R¹¹ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Fluoralkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Fluoralkoxy steht;

a für 0, 1 oder 2 steht; und

m und n unabhängig voneinander für 1 oder 2 stehen;

10 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I (im Folgenden auch "Verbindungen I") sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze der Verbindungen I und die Prodrugs der Verbindungen I.

15

Die pharmazeutisch verträglichen Salze von Verbindungen der Formel I, die auch als physiologisch verträgliche Salze bezeichnet werden, sind in der Regel durch Umsetzung der freien Base der erfindungsgemäßen Verbindungen I (d.h. der Verbindungen I gemäß Strukturformel I) mit geeigneten Säuren erhältlich. Geeignete Säuren sind beispielsweise

20 aufgeführt in „Fortschritte der Arzneimittelforschung“, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S.224-285. Darunter fallen beispielsweise Salzsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure und Fumarsäure.

25 Unter dem Begriff "Prodrugs" werden solche Verbindungen verstanden, welche in vivo zu den erfindungsgemäßen Verbindungen I metabolisiert werden. Typische Beispiele von Prodrugs sind beschrieben in C.G. Wermeth (Hrsg.): The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, Seiten 671-715. Darunter fallen beispielsweise Phosphate, Carbamate, Aminosäuren, Ester, Amide, Peptide, Hamstoffe und dergleichen. Im

30 vorliegenden Fall können geeignete Prodrugs beispielsweise solche Verbindungen I sein, in denen das äußere Stickstoffatom des äußeren stickstoffhaltigen Rings eine Amid-/Peptidbindung bildet, indem dieses Stickstoffatom durch eine C₁-C₄-Alkylcarbonylgruppe, z.B. durch Acetyl, Propionyl, n-Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, n-Butylcarbonyl oder tert-Butylcarbonyl (Pivaloyl), durch Benzoyl, oder durch einen über CO gebundenen Amino-

35 säurerest, z.B. über CO gebundenes Glycin, Alanin, Serin, Phenylalanin und derglei-

chen, in der Position des Restes R^4 substituiert ist. Als Prodrugs geeignet sind weiterhin Alkylcarbonyloxyalkylcarbamate, in denen das äußere Stickstoffatom des äußeren stickstoffhaltigen Rings in der Position des Restes R^4 eine Gruppe der Formel $-C(=O)-O-CHR^a-O-C(=O)-R^b$ trägt, worin R^a und R^b unabhängig voneinander für C_1 - C_4 -Alkyl stehen.

5 Solche Carbamate sind beispielsweise in J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322 beschrieben. Diese Gruppen können dann unter metabolischen Bedingungen abgespalten werden und resultieren in Verbindungen I, in denen R^4 für H steht.

- 10 C_1 - C_3 -Alkyl steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl.

C_1 - C_4 -Alkyl steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl,

- 15 sek-Butyl, Isobutyl oder tert-Butyl.

C_1 - C_3 -Fluoralkyl steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie oben definiert, in welchem wenigstens ein Wasserstoffatom, z.B. 1, 2, 3, 4 oder 5 Wasserstoffatome, durch Fluoratome er-

- 20 setzt sind. Beispiele hierfür sind Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, 1- und 2-Fluorethyl, 1,1-, 1,2- und 2,2-Difluorethyl, 1,1,2-, 1,2,2 und 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2-Tetrafluorethyl, 1,2,2,2-Tetrafluorethyl, Pentafluorethyl, 1-, 2- und 3-Fluorprop-1-yl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- und 3,3-Difluorprop-1-yl, 1,1,2-, 1,2,2-, 1,1,3-, 2,2,3-, 1,2,3- und 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 1- und 2-Fluorprop-2-yl, 1,1- und 1,3-Difluorprop-2-yl, 1,1,1-Trifluorprop-
- 25 2-yl und dergleichen.

C_1 - C_4 -Fluoralkyl steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie oben definiert, in welchem wenigstens ein Wasserstoffatom, z.B. 1, 2, 3, 4 oder 5 Wasserstoffatome, durch Fluoratome er-

- 30 setzt sind. Beispiele hierfür sind neben den zuvor bei C_1 - C_3 -Fluoralkyl genannten Resten 1-, 2-, 3- und 4-Fluor-n-butyl, 1,1-, 2,2-, 3,3- und 4,4-Difluor-n-butyl, 4,4,4-Trifluor-n-butyl, 3-Fluor-2-(fluormethyl)-1-propyl, 3,3-Difluor-2-(difluormethyl)-1-propyl, 3,3,3-Trifluor-2-(trifluormethyl)-1-propyl und dergleichen.

- 35 C_1 - C_3 -Alkoxy steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für einen über ein Sauerstoff-

atom gebundenen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispiele sind Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy und Isopropoxy.

C₁-C₄-Alkoxy steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele sind neben den zuvor bei C₁-C₃-Alkoxy genannten Resten n-Butoxy, sec-Butoxy, Isobutoxy und tert-Butoxy.

C₁-C₃-Fluoralkoxy steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie oben definiert, in welchem wenigstens ein Wasserstoffatom, z.B. 1, 2, 3, 4 oder 5 Wasserstoffatome, durch Fluoratome ersetzt sind. Beispiele hierfür sind Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 1- und 2-Fluorethoxy, 1,1-, 1,2- und 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2-, 1,2,2 und 2,2,2-Trifluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 1,2,2,2-Tetrafluorethoxy, Pentafluorethoxy, 1-, 2- und 3-Fluorprop-1-oxy, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- und 3,3-Difluorprop-1-oxy, 1,1,2-, 1,2,2-, 1,1,3-, 2,2,3-, 1,2,3- und 3,3,3-Trifluorprop-1-oxy, 1- und 2-Fluorprop-2-oxy, 1,1- und 1,3-Difluorprop-2-oxy, 1,1,1-Trifluorprop-2-oxy und dergleichen.

C₁-C₄-Fluoralkoxy steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie oben definiert, in welchem wenigstens ein Wasserstoffatom, z.B. 1, 2, 3, 4 oder 5 Wasserstoffatome, durch Fluoratome ersetzt sind. Beispiele hierfür sind neben den zuvor bei C₁-C₃-Fluoralkoxy genannten Resten 1-, 2-, 3- und 4-Fluor-n-butoxy, 1,1-, 2,2-, 3,3- und 4,4-Difluor-n-butoxy, 4,4,4-Trifluor-n-butoxy, 3-Fluor-2-(fluormethyl)-1-propoxy, 3,3-Difluor-2-(difluormethyl)-1-propoxy, 3,3,3-Trifluor-2-(trifluormethyl)-1-propoxy und dergleichen.

Fluoriertes Ethoxy steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Ethoxy, in welchem 1, 2, 3, 4 oder 5 der Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sind. Beispiele sind 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 1,1-Difluorethoxy, 1,2-Difluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2-Trifluorethoxy, 1,2,2-Trifluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy und 1,1,2,2,2-Pentafluorethoxy.

Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

Phenylen steht für einen zweiwertigen Phenylrest, wie 1,2-Phenylen, 1,3-Phenylen und 1,4-Phenylen.

- 5 6-gliedriges Hetarylen mit ein oder 2 Stickstoffatomen als Ringgliedern steht für einen zweiwertigen Pyridylrest (Pyridylen), wie 2,3-Pyridylen, 2,4-Pyridylen, 2,5-Pyridylen, 2,6-Pyridylen, 3,4-Pyridylen, 3,5-Pyridylen, 3,6-Pyridylen, 4,5-Pyridylen, 4,6-Pyridylen oder 5,6-Pyridylen; für einen zweiwertigen Pyrimidylrest (Pyrimidylen), wie 2,3-Pyrimidylen, 2,4-Pyrimidylen, 4,2-Pyrimidylen, 4,5-Pyrimidylen, 4,6-Pyrimidylen oder 5,2-Pyrimidylen;
10 für einen zweiwertigen Pyrazinrest (Pyrazinylen), wie 2,3-Pyrazinylen, 2,5-Pyrazinylen oder 2,6-Pyrazinylen; oder für einen zweiwertigen Pyridazinrest, (Pyridazinylen), wie 3,4-Pyridazinylen, 3,5-Pyridazinylen, 3,6-Pyridazinylen oder 4,5-Pyridazinylen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, ihre pharmakologisch verträglichen Salze und ihre Prodrugs können auch in Form von Solvaten oder Hydraten vorliegen. Unter Solvaten versteht man im Rahmen der vorliegenden Erfindung kristalline Formen der Verbindungen I bzw. ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs davon, die im Kristallgitter Lösungsmittelmoleküle eingebaut enthalten. Vorzugsweise sind die Lösungsmittelmoleküle in stöchiometrischen Verhältnissen eingebaut. Hydrate sind eine
15 Spezialform der Solvate; das Lösungsmittel ist hier Wasser.

- Die nachstehend gemachten Angaben zu geeigneten und bevorzugten Merkmalen der Erfindung, insbesondere zu den Variablen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , A, a, m und n in der Verbindung I, zu den Variablen R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 ,
25 R^{12} , X^1 , X^4 und A in der Verbindung XVIII, aber auch zu den Merkmalen des erfindungsgemäßen Verfahrens und der erfindungsgemäßen Verwendung gelten sowohl für sich allein genommen als auch vorzugsweise in jeder möglichen Kombination miteinander.

- Die Verbindungen I werden bevorzugt in Form der freien Base (d.h. gemäß der Strukturformel I) oder in Form ihrer Säureadditionssalze bereitgestellt.
30

In Verbindungen I steht wenigstens einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 für Wasserstoff. Vorzugsweise steht wenigstens R^2 für Wasserstoff. Besonders bevorzugt sind dabei R^1 oder R^3 oder R^1 und R^3 von Wasserstoff verschieden.

In der Definition von R^1 und R^3 steht C_1 - C_3 -Alkoxy vorzugsweise für Ethoxy oder Methoxy und speziell für Methoxy. C_1 - C_3 -Fluoralkoxy steht vorzugsweise für C_1 - C_2 -Fluoralkoxy, d.h. für Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 1- und 2-Fluorethoxy, 1,1-, 1,2- und 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2-, 1,2,2 und 2,2,2-Trifluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 1,2,2,2-Tetrafluorethoxy oder Pentafluorethoxy, bevorzugt für Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2,2-Difluorethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy, und speziell für Trifluormethoxy, 2,2-Difluorethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy.

- 10 In einer bevorzugten Ausführungsform stehen R^1 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, CN, C_1 - C_3 -Alkoxy oder C_1 - C_3 -Fluoralkoxy. Dabei steht in der Definition der Reste R^1 und R^3 C_1 - C_3 -Alkoxy vorzugsweise für Ethoxy oder Methoxy und speziell für Methoxy. C_1 - C_3 -Fluoralkoxy steht vorzugsweise für C_1 - C_2 -Fluoralkoxy, d.h. für Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 1- und 2-Fluorethoxy, 1,1-, 1,2- und 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2-, 1,2,2 und 2,2,2-Trifluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 1,2,2,2-Tetrafluorethoxy oder Pentafluorethoxy, bevorzugt für Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2,2-Difluorethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy, und speziell für Trifluormethoxy, 2,2-Difluorethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy.

- 20 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^1 für Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy, Fluormethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy, stärker bevorzugt für Wasserstoff, Methoxy oder Trifluormethoxy und insbesondere für Wasserstoff oder Methoxy.

- 25 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^3 für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkoxy oder C_1 - C_3 -Fluoralkoxy, stärker bevorzugt für Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy, Fluormethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy, noch stärker bevorzugt für Wasserstoff, Methoxy oder Trifluormethoxy, insbesondere für Wasserstoff oder Methoxy und speziell für Methoxy.

- 30 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht wenigstens einer der Reste R^1 und R^3 für Methoxy.

In einer bevorzugten Ausführungsform steht R^2 für Wasserstoff. Alternativ steht R^2 vorzugsweise für Methoxy und R^1 und R^3 stehen gleichzeitig für Wasserstoff. Besonders bevorzugt steht R^2 jedoch für Wasserstoff.

In einer speziellen Ausführungsform stehen R^1 und R^3 für Methoxy und R^2 steht für Wasserstoff; oder einer der Reste R^1 und R^3 steht für Methoxy, der andere steht für Wasserstoff und R^2 steht für Wasserstoff.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform steht R^4 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, insbesondere für Wasserstoff oder Methyl.

- 10 In einer bevorzugten Ausführungsform steht R^5 für Ethoxy oder fluoriertes Ethoxy, besonders bevorzugt für Ethoxy, 2,2-Difluorethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy und insbesondere für Ethoxy.

In einer bevorzugten Ausführungsform steht R^6 für H.

- 15 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^5 für Ethoxy und R^6 steht für H. Dabei steht X^4 für N oder CH und vorzugsweise für N.

In einer alternativ besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^5 für Ethoxy und R^6 steht für Methyl. Dabei steht X^4 vorzugsweise für N.

20

In einer alternativ besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^5 für Isopropoxy und R^6 steht für H. Dabei steht X^4 vorzugsweise für N.

- 25 In einer alternativ besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^5 für fluoriertes Ethoxy, vorzugsweise für 2,2-Difluorethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy und besonders bevorzugt für 2,2-Difluorethoxy, und R^6 steht für H. Gleichzeitig steht X^4 dabei vorzugsweise für CH.

Besonders bevorzugt steht X^4 für N.

- 30 Insbesondere steht R^5 für Ethoxy und R^6 steht für H. Dabei steht X^4 für N oder CH und vorzugsweise für N.

In einer bevorzugten Ausführungsform stehen R^7 und R^8 nicht gleichzeitig für CN.

- 35 In einer bevorzugten Ausführungsform stehen R^7 und R^8 nicht gleichzeitig für H.

Vorzugsweise steht R^7 für F, Cl, I oder CN, besonders bevorzugt für I, Cl oder CN und insbesondere für CN.

5 Vorzugsweise steht R^8 für H oder F.

Insbesondere steht R^7 für CN und R^8 steht gleichzeitig für H oder F, oder R^7 steht für I und R^8 steht gleichzeitig für H oder F, speziell für H, oder R^7 steht für Cl und R^8 steht gleichzeitig für H oder F, speziell für H.

10

In einer bevorzugten Ausführungsform steht R^8 für Methyl oder Ethyl.

a steht vorzugsweise für 0 oder 1 und insbesondere für 0.

15 In einer bevorzugten Ausführungsform steht R^{10} für Methyl oder Methoxy.

In einer bevorzugten Ausführungsform steht R^{11} für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl oder C_1 - C_3 -Alkoxy, besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl oder Methoxy und insbesondere für Wasserstoff.

20

In einer bevorzugten Ausführungsform steht X^1 für $-O-CH_2-$, $-O-C(=O)-$, $-NR^{11}-$, $-NR^{11}-CH_2-$ oder $-NR^{11}-C(=O)-$. Besonders bevorzugt steht X^1 für $-O-C(=O)-$, $-NR^{11}-$, $-NR^{11}-CH_2-$ oder $-NR^{11}-C(=O)-$. Stärker bevorzugt steht X^1 für $-NR^{11}-$ oder $-NR^{11}-CH_2-$ und insbesondere für $-NR^{11}-CH_2-$. Bevorzugt hat dabei in diesen bevorzugten Bedeutungen von X^1 R^{11} eine der oben angegebenen bevorzugten Bedeutungen und steht insbesondere für H.

25

In einer bevorzugten Ausführungsform steht X^2 für eine Einfachbindung.

30 In einer bevorzugten Ausführungsform steht X^3 für N. Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn m und n beide für 2 stehen. Dementsprechend steht der Ring, der X^3 als Ringglied enthält, besonders bevorzugt für einen Piperazin-1-yl-Ring.

In einer alternativ bevorzugten Ausführungsform steht X^3 für CH. Dabei ist es besonders
35 bevorzugt, wenn m und n beide für 2 stehen. Dementsprechend steht der Ring, der X^3 als

Ringglied enthält, besonders bevorzugt für einen Piperidin-4-yl-Ring.

In einer alternativ bevorzugten Ausführungsform steht X^3 für CH. Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn m und n beide für 1 stehen. Dementsprechend steht der Ring, der X^3 als

5 Ringglied enthält, besonders bevorzugt für einen Azetidin-3-yl-Ring.

In einer alternativ bevorzugten Ausführungsform steht X^3 für CH. Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn m für 1 steht und n für 2 steht. Dementsprechend steht der Ring, der X^3 als Ringglied enthält, besonders bevorzugt für einen Pyrrolidin-3-yl-Ring.

10

Besonders bevorzugt steht jedoch X^3 für N und m und n stehen beide für 2 oder X^3 für CH und m und n stehen beide für 1. Insbesondere steht X^3 für N und m und n stehen beide für 2.

15 In einer bevorzugten Ausführungsform steht A für Phenylen, z.B. für 1,2-, 1,3- oder 1,4-Phenylen. Besonders bevorzugt steht A dabei für 1,3- oder 1,4-Phenylen und insbesondere für 1,4-Phenylen.

20 In einer alternativ bevorzugten Ausführungsform steht A für Pyridylen oder Pyrimidylen und besonders bevorzugt für Pyridylen. Besonders bevorzugt steht A in diesem Fall für 3,5- oder 3,6-Pyridylen und insbesondere für 3,6-Pyridylen.

Besonders bevorzugt steht A jedoch für Phenylen, z.B. für 1,2-, 1,3- oder 1,4-Phenylen, stärker bevorzugt für 1,3- oder 1,4-Phenylen und insbesondere für 1,4-Phenylen.

25

A ist vorzugsweise nicht durch R^{10} substituiert.

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

- 30 R^1 für H oder Methoxy steht;
 R^2 für H steht;
 R^3 für Methoxy steht;
 R^4 für H, Methyl oder Ethyl steht;
 R^5 für Ethoxy steht;
 R^6 für H steht;
35 R^7 für CN steht;

R⁸ für H oder F steht;

X¹ für -NH- oder -NHCH₂- steht;

X² für eine Einfachbindung steht;

X³ für N steht;

5 X⁴ für N steht;

A für 1,4-Phenylen steht;

a für 0 steht; und

m und n für 2 stehen;

sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

10

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind dabei Verbindungen der Formel I, worin

R¹ für H oder Methoxy steht;

R² für H steht;

15 R³ für Methoxy steht;

R⁴ für H oder Methyl steht;

R⁵ für Ethoxy steht;

R⁶ für H steht;

R⁷ für CN steht;

20 R⁸ für H oder F steht;

X¹ für -NHCH₂- steht;

X² für eine Einfachbindung steht;

X³ für N steht;

X⁴ für N steht;

25 A für 1,4-Phenylen steht;

a für 0 steht; und

m und n für 2 stehen;

sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

30 Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

R¹ für H oder Methoxy steht;

R² für H steht;

R³ für Methoxy steht;

R⁴ für H, Methyl oder Ethyl steht;

35 R⁵ für Ethoxy steht;

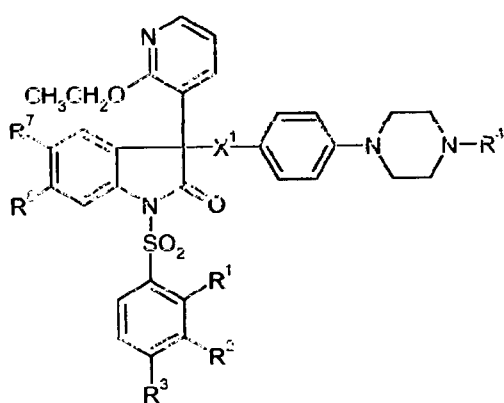
- R⁶ für H steht;
R⁷ für I steht;
R⁸ für H steht;
X¹ für -NH- oder -NHCH₂- steht;
5 X² für eine Einfachbindung steht;
X³ für N steht;
X⁴ für N steht;
A für 1,4-Phenylen steht;
a für 0 steht; und
10 m und n für 2 stehen;
sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind dabei Verbindungen der Formel I, worin

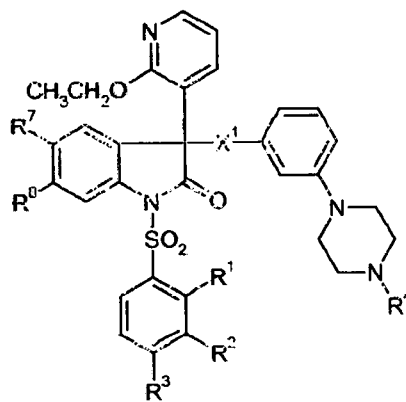
- 15 R¹ für H oder Methoxy steht;
R² für H steht;
R³ für Methoxy steht;
R⁴ für H oder Methyl steht;
R⁵ für Ethoxy steht;
20 R⁶ für H steht;
R⁷ für I steht;
R⁸ für H steht;
X¹ für -NHCH₂- steht;
X² für eine Einfachbindung steht;
25 X³ für N steht;
X⁴ für N steht;
A für 1,4-Phenylen steht;
a für 0 steht; und
m und n für 2 stehen;
30 sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

- Beispiele für bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formeln I.1 bis I.56 sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon, worin die Reste X¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁷ und R⁸ die oben angegebenen allgemeinen
35 oder insbesondere bevorzugten Bedeutungen haben. Besonders bevorzugt haben die

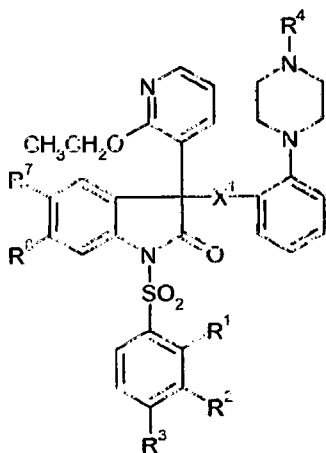
Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 die in Tabelle A angegebenen Bedeutungen.



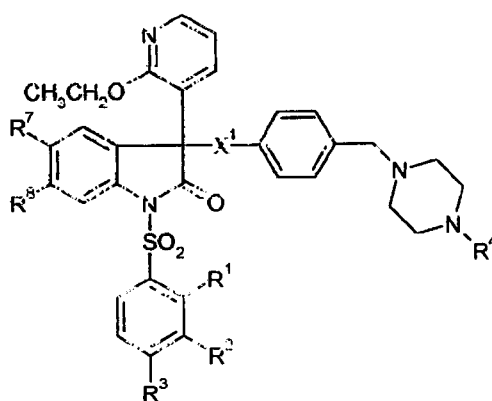
(I.1)



(I.2)

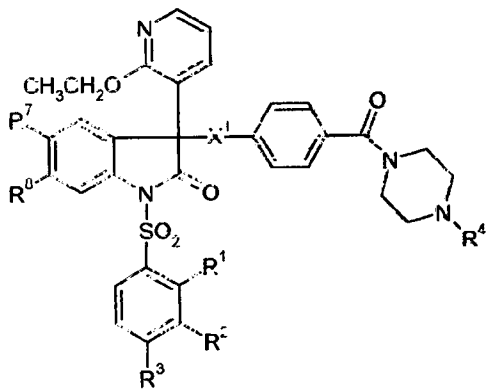


(I.3)

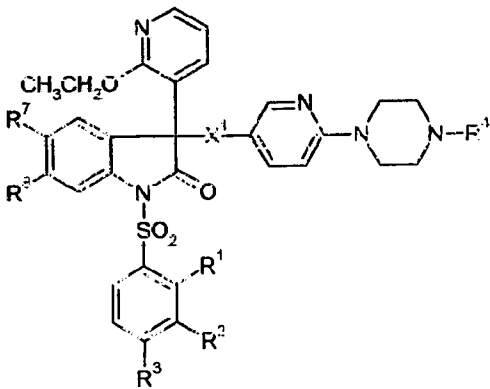


(I.4)

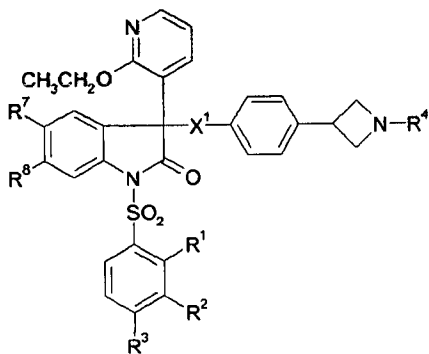
16



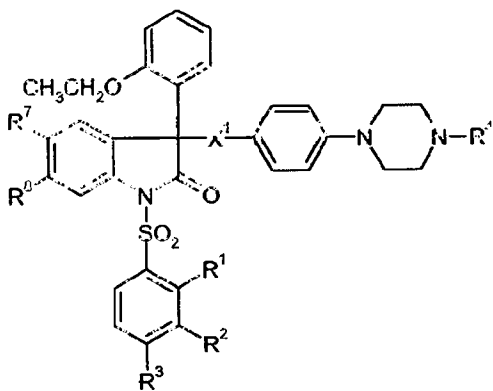
(I.5)



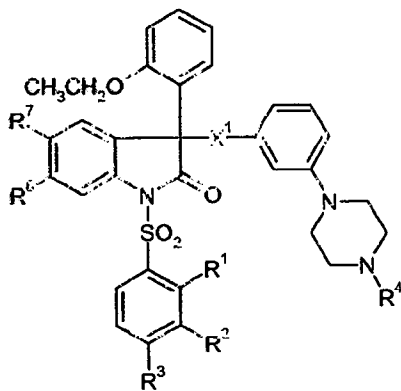
(I.6)



(I.7)

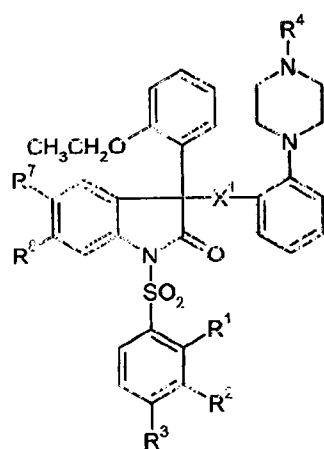


(I.8)

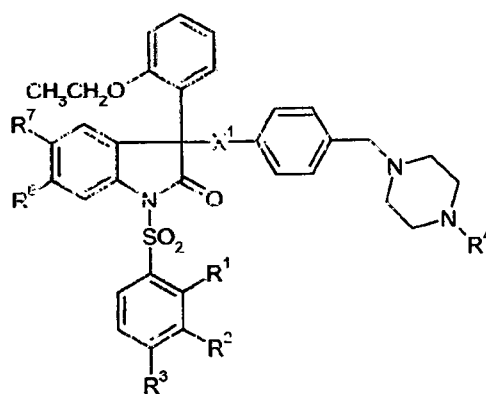


(I.9)

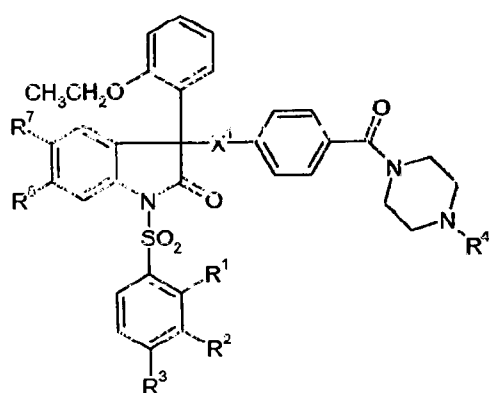
17



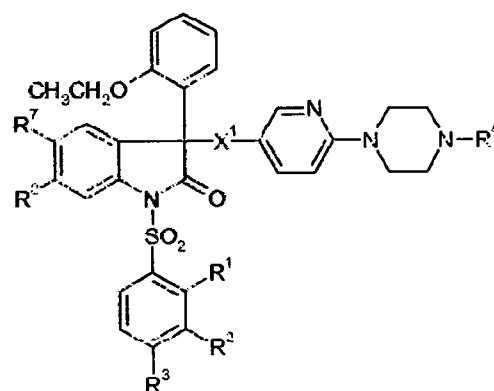
(I.10)



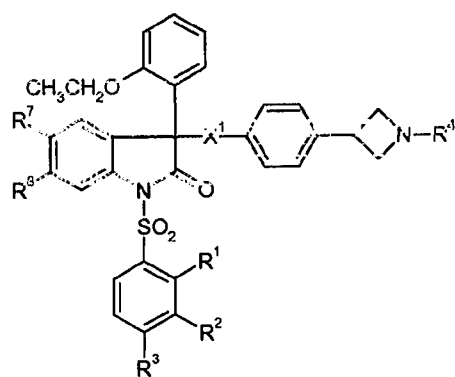
(I.11)



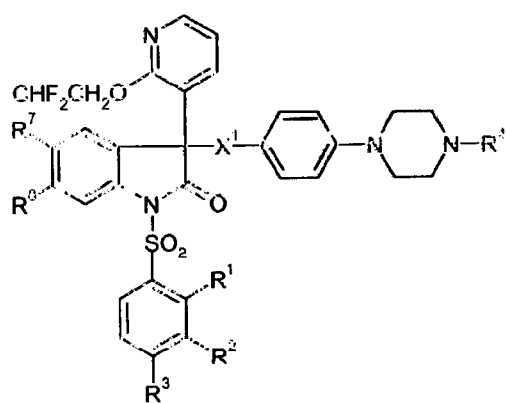
(I.12)



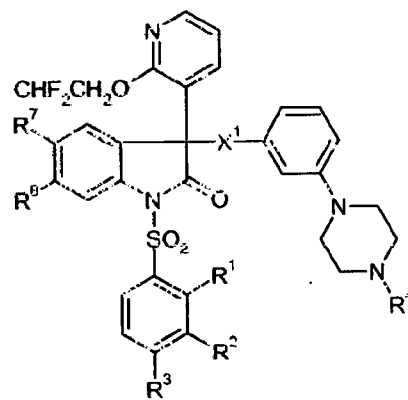
(I.13)



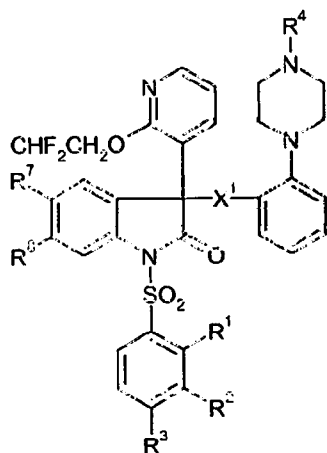
(I.14)



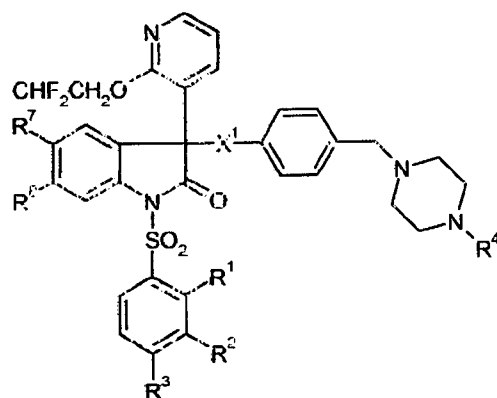
(I.15)



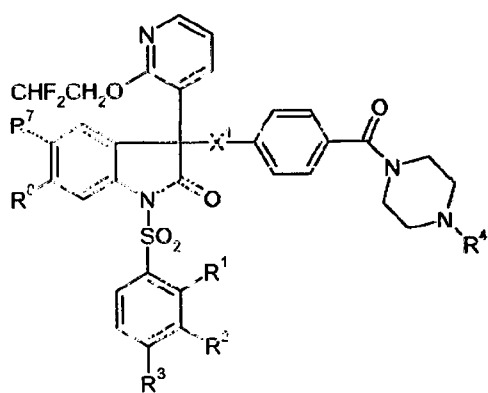
(1.16)



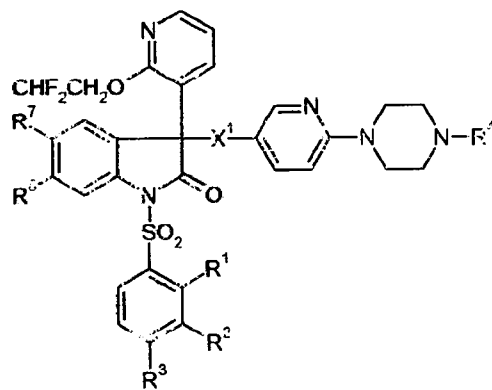
(1.17)



(1.18)

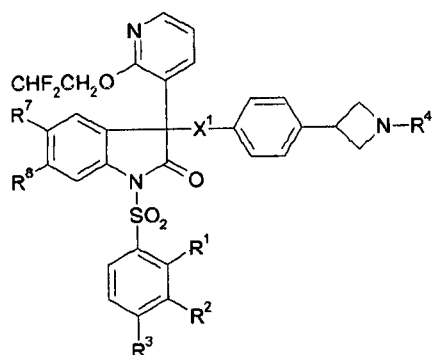


(I.19)

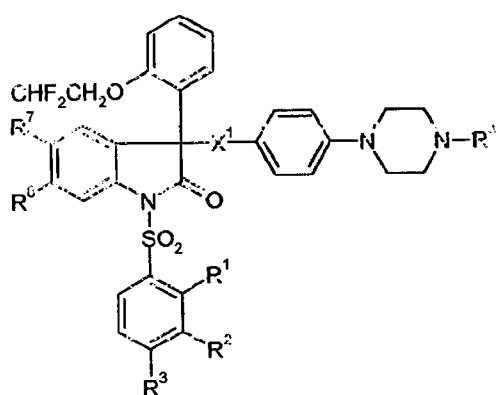


(1.20)

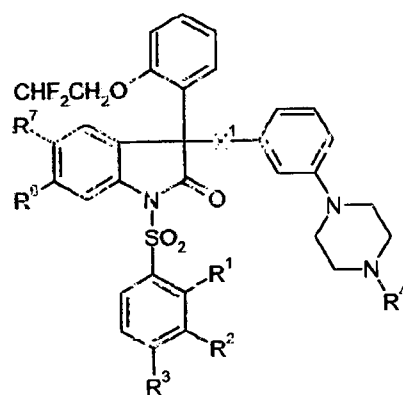
19



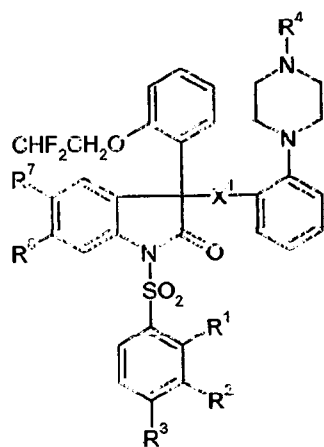
(I.21)



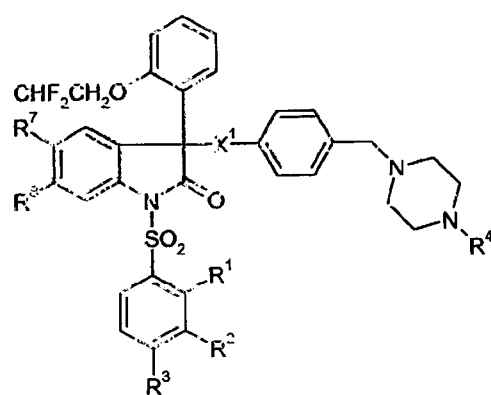
(I.22)



(I.23)

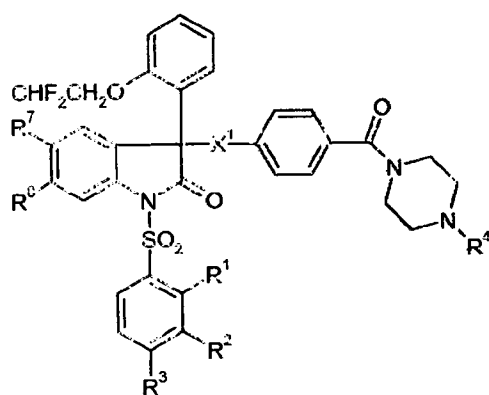


(I.24)

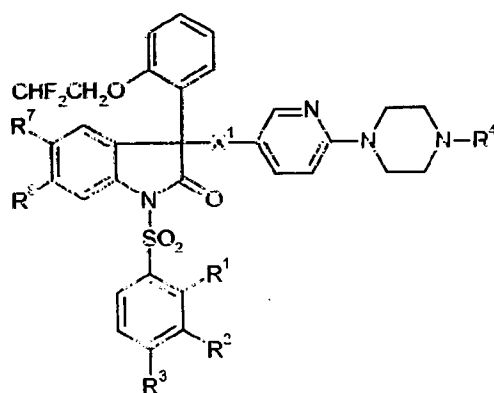


(I.25)

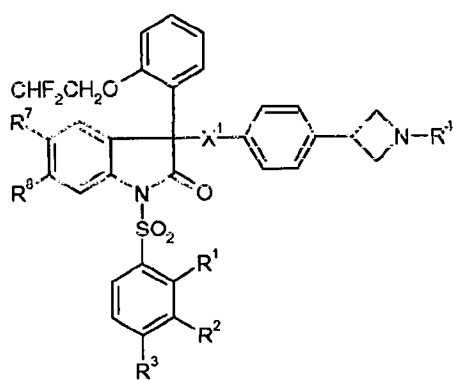
20



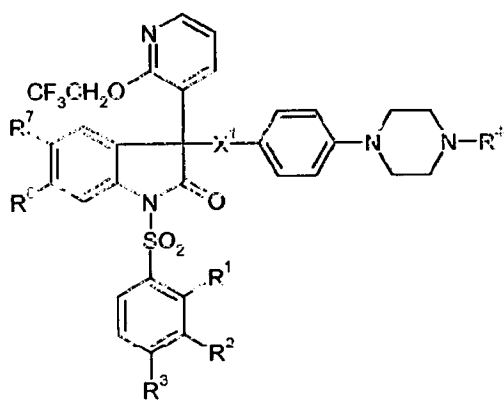
(I.26)



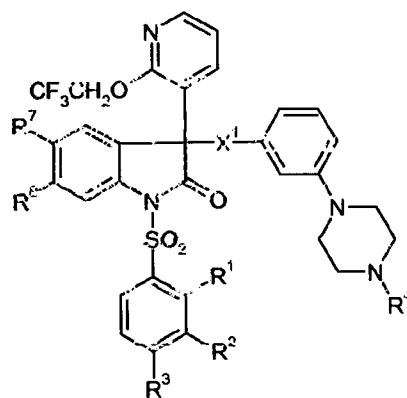
(I.27)



(I.28)

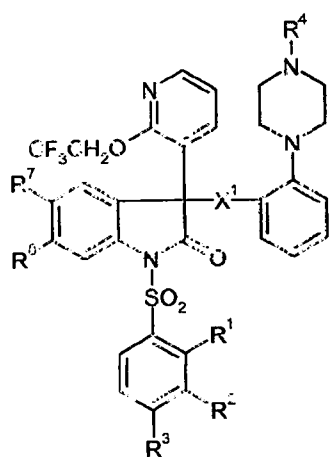


(I.29)

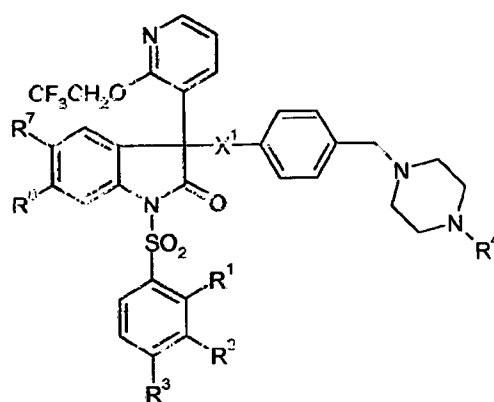


(I.30)

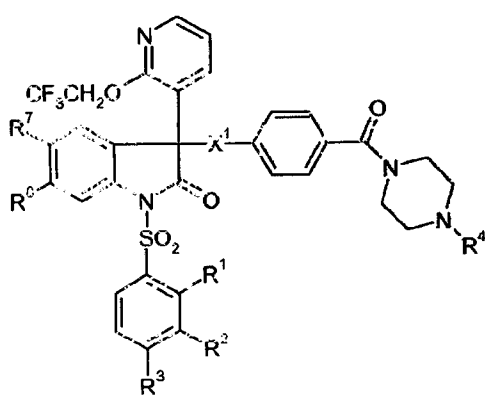
21



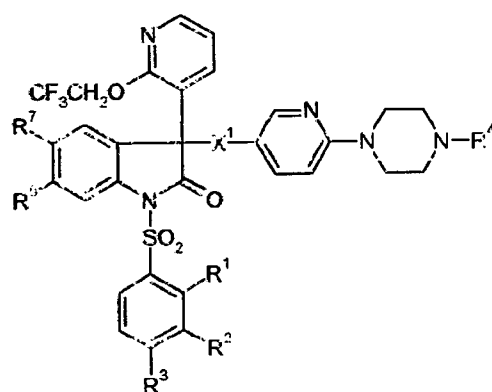
(I.31)



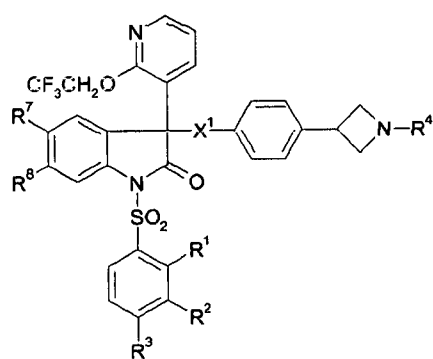
(I.32)



(I.33)

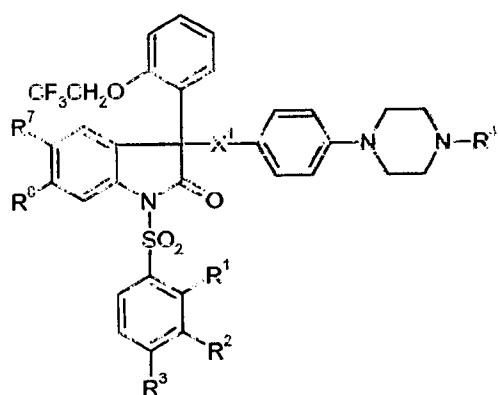


(I.34)

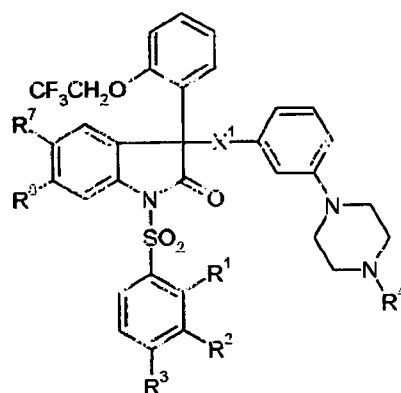


(I.35)

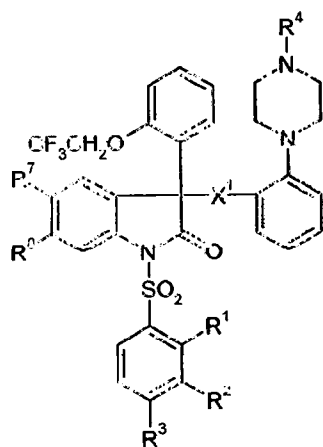
22



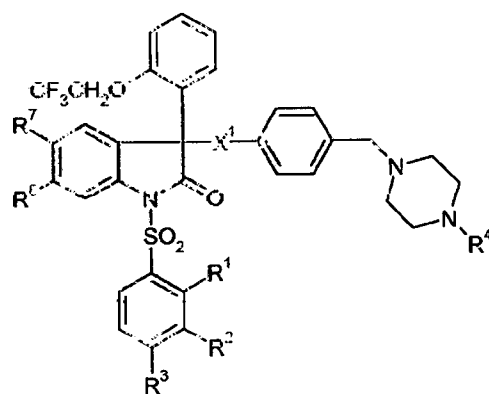
(I.36)



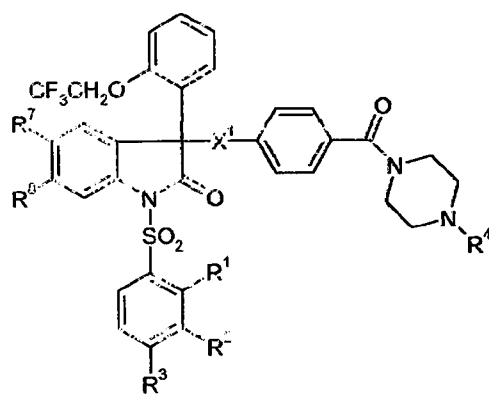
(I.37)



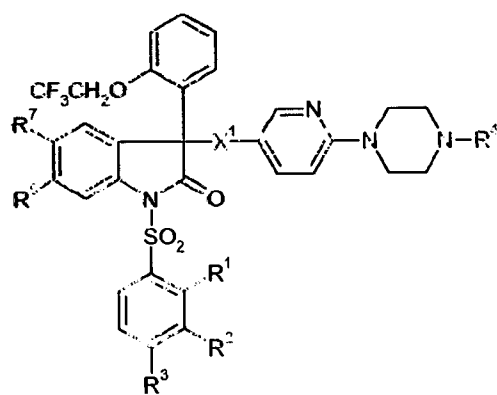
(I.38)



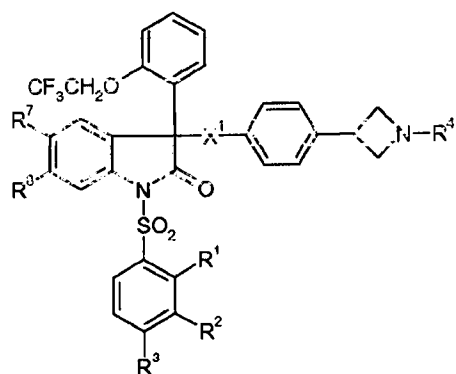
(I.39)



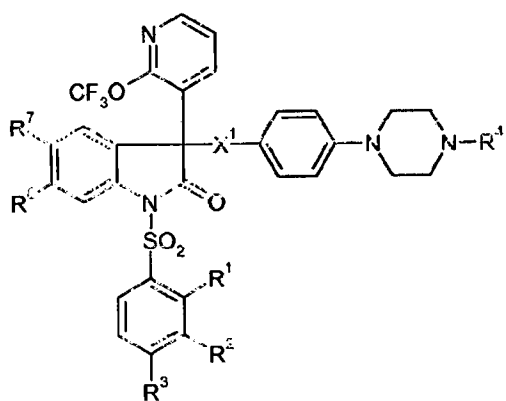
(I.40)



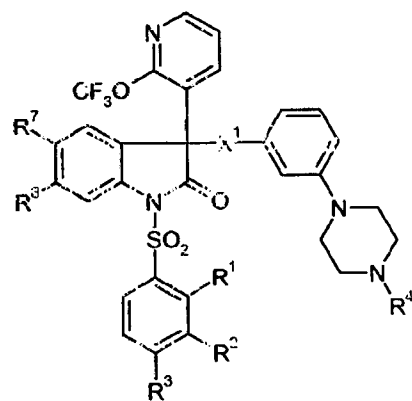
(I.41)



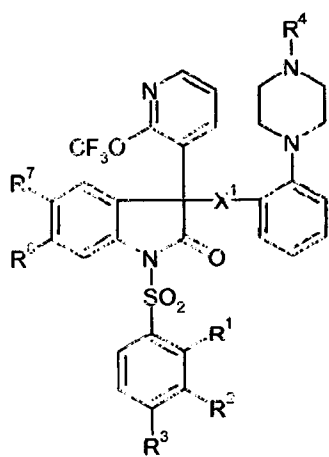
(1.42)



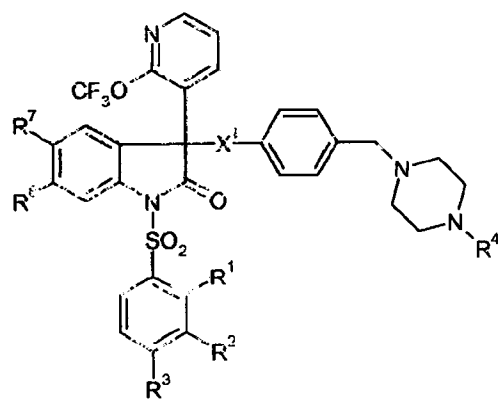
(1.43)



(1.44)

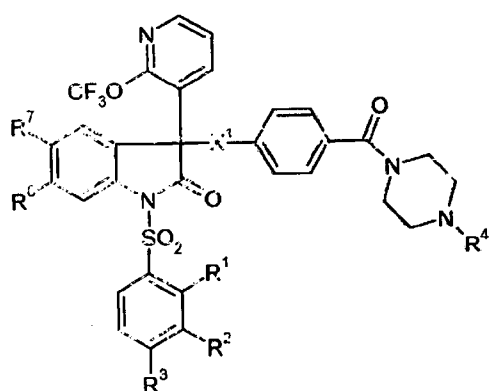


(1.45)

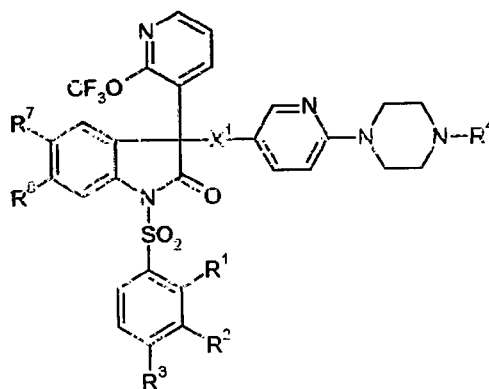


(1.46)

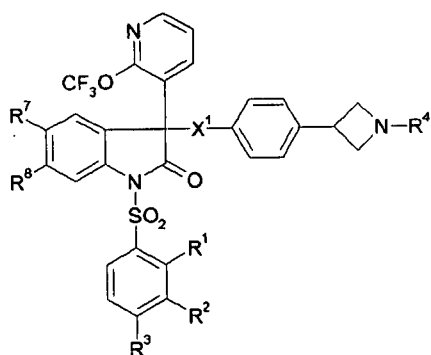
24



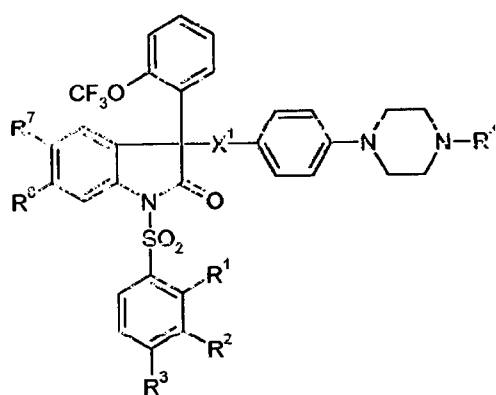
(I.47)



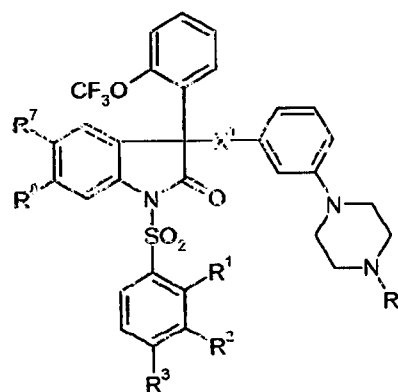
(I.48)



(I.49)

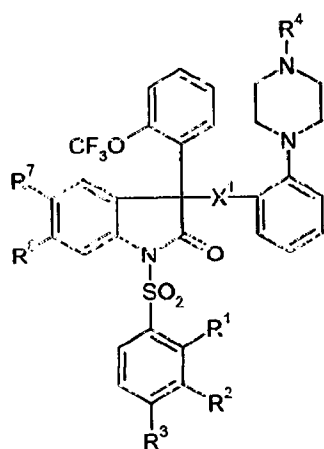


(I.50)

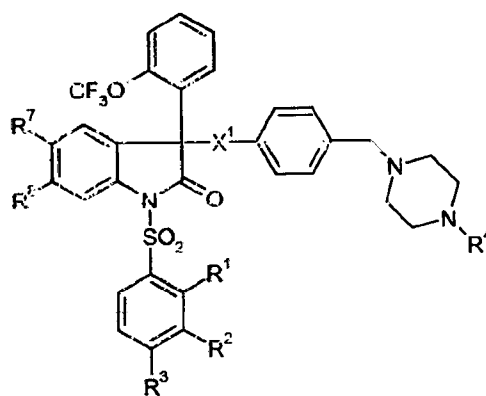


(I.51)

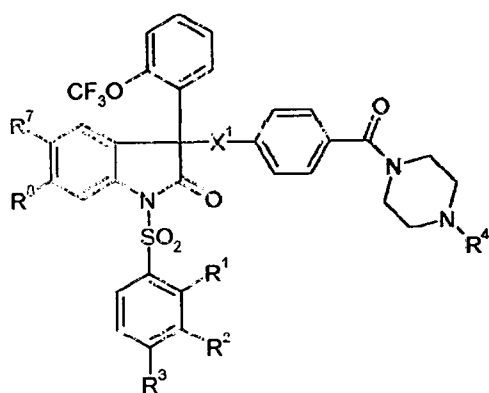
25



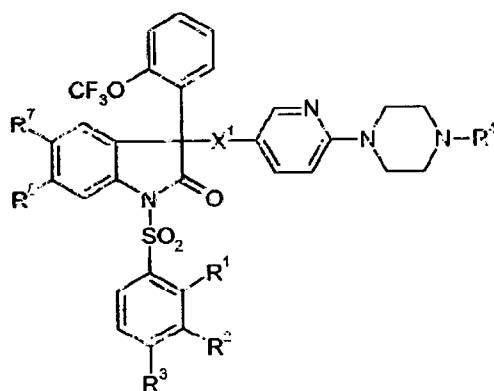
(I.52)



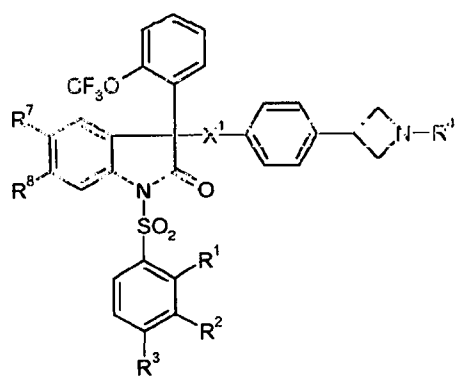
(I.53)



(I.54)



(I.55)



(I.56)

5

Bevorzugte Verbindungen der Formeln I.1 bis I.56 sind in folgenden Tabellen 1 bis 336

aufgeführt:

Tabelle 1

5 Verbindungen der Formel I.1, worin X^1 für $-NH_2-CH_2-$ steht und die Kombination aus R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabelle 2

Verbindungen der Formel I.1, worin X^1 für $-NH-$ steht und die Kombination aus R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

10

Tabelle 3

Verbindungen der Formel I.1, worin X^1 für $-NH-C(=O)-$ steht und die Kombination aus R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

15 Tabelle 4

Verbindungen der Formel I.1, worin X^1 für $-O-CH_2-$ steht und die Kombination aus R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabelle 5

20 Verbindungen der Formel I.1, worin X^1 für $-O-$ steht und die Kombination aus R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabelle 6

25 Verbindungen der Formel I.1, worin X^1 für $-O-C(=O)-$ steht und die Kombination aus R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 7 bis 12

30 Verbindungen der Formel I.2, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 13 bis 18

35 Verbindungen der Formel I.3, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 19 bis 24

- Verbindungen der Formel I.4, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 25 bis 30

- Verbindungen der Formel I.5, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 31 bis 36

- Verbindungen der Formel I.6, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 37 bis 42

- Verbindungen der Formel I.7, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 43 bis 48

- Verbindungen der Formel I.8, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 49 bis 54

- Verbindungen der Formel I.9, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 55 bis 60

- Verbindungen der Formel I.10, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 61 bis 66

- Verbindungen der Formel I.11, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 5

Tabellen 67 bis 72

- Verbindungen der Formel I.12, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 10

Tabellen 73 bis 78

- Verbindungen der Formel I.13, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 15

Tabellen 79 bis 84

- Verbindungen der Formel I.14, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 20

Tabellen 85 bis 90

- Verbindungen der Formel I.15, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 25

Tabellen 91 bis 96

- Verbindungen der Formel I.16, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 30

Tabellen 97 bis 102

- Verbindungen der Formel I.17, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 35

Tabellen 103 bis 108

- Verbindungen der Formel I.18, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

5

Tabellen 109 bis 114

- Verbindungen der Formel I.19, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

10

Tabellen 115 bis 120

- Verbindungen der Formel I.20, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

15

Tabellen 121 bis 126

- Verbindungen der Formel I.21, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

20

Tabellen 127 bis 132

- Verbindungen der Formel I.22, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

25

Tabellen 133 bis 138

- Verbindungen der Formel I.23, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

30

Tabellen 139 bis 144

- Verbindungen der Formel I.24, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

35

Tabellen 145 bis 150

- Verbindungen der Formel I.25, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 151 bis 156

- Verbindungen der Formel I.26, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 157 bis 162

- Verbindungen der Formel I.27, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 163 bis 168

- Verbindungen der Formel I.28, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 169 bis 174

- Verbindungen der Formel I.29, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 175 bis 180

- Verbindungen der Formel I.30, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 181 bis 186

- Verbindungen der Formel I.31, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 187 bis 192

- Verbindungen der Formel I.32, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 5

Tabellen 193 bis 198

- Verbindungen der Formel I.33, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 10

Tabellen 199 bis 204

- Verbindungen der Formel I.34, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 15

Tabellen 205 bis 210

- Verbindungen der Formel I.35, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 20

Tabellen 211 bis 216

- Verbindungen der Formel I.36, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 25

Tabellen 217 bis 222

- Verbindungen der Formel I.37, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 30

Tabellen 223 bis 228

- Verbindungen der Formel I.38, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 35

Tabellen 229 bis 234

- Verbindungen der Formel I.39, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 5

Tabellen 235 bis 240

- Verbindungen der Formel I.40, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 10

Tabellen 241 bis 246

- Verbindungen der Formel I.41, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 15

Tabellen 247 bis 252

- Verbindungen der Formel I.42, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 20

Tabellen 253 bis 258

- Verbindungen der Formel I.43, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 25

Tabellen 259 bis 264

- Verbindungen der Formel I.44, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 30

Tabellen 265 bis 270

- Verbindungen der Formel I.45, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht
- 35

Tabellen 271 bis 276

- Verbindungen der Formel I.46, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 277 bis 282

- Verbindungen der Formel I.47, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 283 bis 288

- Verbindungen der Formel I.48, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 289 bis 294

- Verbindungen der Formel I.49, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 295 bis 300

- Verbindungen der Formel I.50, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 301 bis 306

- Verbindungen der Formel I.51, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 307 bis 312

- Verbindungen der Formel I.52, worin X^1 jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 313 bis 318

- Verbindungen der Formel I.53, worin X¹ jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R¹, R², R³, R⁴, R⁷ und R⁸ jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 319 bis 324

- Verbindungen der Formel I.54, worin X¹ jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R¹, R², R³, R⁴, R⁷ und R⁸ jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 325 bis 330

- Verbindungen der Formel I.55, worin X¹ jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R¹, R², R³, R⁴, R⁷ und R⁸ jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabellen 331 bis 336

- Verbindungen der Formel I.56, worin X¹ jeweils eine der in den Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 angegebenen Bedeutungen hat und die Kombination aus R¹, R², R³, R⁴, R⁷ und R⁸ jeweils einer Zeile in Tabelle A entspricht

Tabelle A:

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-1.	H	H	H	H	CN	H
A-2.	Methoxy	H	H	H	CN	H
A-3.	Ethoxy	H	H	H	CN	H
A-4.	OCF ₃	H	H	H	CN	H
A-5.	H	H	Methoxy	H	CN	H
A-6.	Methoxy	H	Methoxy	H	CN	H
A-7.	Ethoxy	H	Methoxy	H	CN	H
A-8.	OCF ₃	H	Methoxy	H	CN	H
A-9.	H	H	Ethoxy	H	CN	H
A-10.	Methoxy	H	Ethoxy	H	CN	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-11.	Ethoxy	H	Ethoxy	H	CN	H
A-12.	OCF ₃	H	Ethoxy	H	CN	H
A-13.	H	H	OCH ₂ F	H	CN	H
A-14.	H	H	OCHF ₂	H	CN	H
A-15.	H	H	OCF ₃	H	CN	H
A-16.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	CN	H
A-17.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	CN	H
A-18.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	CN	H
A-19.	H	H	Cl	H	CN	H
A-20.	H	H	CN	H	CN	H
A-21.	H	Methoxy	H	H	CN	H
A-22.	H	H	H	Methyl	CN	H
A-23.	Methoxy	H	H	Methyl	CN	H
A-24.	Ethoxy	H	H	Methyl	CN	H
A-25.	OCF ₃	H	H	Methyl	CN	H
A-26.	H	H	Methoxy	Methyl	CN	H
A-27.	Methoxy	H	Methoxy	Methyl	CN	H
A-28.	Ethoxy	H	Methoxy	Methyl	CN	H
A-29.	OCF ₃	H	Methoxy	Methyl	CN	H
A-30.	H	H	Ethoxy	Methyl	CN	H
A-31.	Methoxy	H	Ethoxy	Methyl	CN	H
A-32.	Ethoxy	H	Ethoxy	Methyl	CN	H
A-33.	OCF ₃	H	Ethoxy	Methyl	CN	H
A-34.	H	H	OCH ₂ F	Methyl	CN	H
A-35.	H	H	OCHF ₂	Methyl	CN	H
A-36.	H	H	OCF ₃	Methyl	CN	H
A-37.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Methyl	CN	H
A-38.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Methyl	CN	H
A-39.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Methyl	CN	H
A-40.	H	H	Cl	Methyl	CN	H
A-41.	H	H	CN	Methyl	CN	H
A-42.	H	Methoxy	H	Methyl	CN	H
A-43.	H	H	H	Ethyl	CN	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-44.	Methoxy	H	H	Ethyl	CN	H
A-45.	Ethoxy	H	H	Ethyl	CN	H
A-46.	OCF ₃	H	H	Ethyl	CN	H
A-47.	H	H	Methoxy	Ethyl	CN	H
A-48.	Methoxy	H	Methoxy	Ethyl	CN	H
A-49.	Ethoxy	H	Methoxy	Ethyl	CN	H
A-50.	OCF ₃	H	Methoxy	Ethyl	CN	H
A-51.	H	H	Ethoxy	Ethyl	CN	H
A-52.	Methoxy	H	Ethoxy	Ethyl	CN	H
A-53.	Ethoxy	H	Ethoxy	Ethyl	CN	H
A-54.	OCF ₃	H	Ethoxy	Ethyl	CN	H
A-55.	H	H	OCH ₂ F	Ethyl	CN	H
A-56.	H	H	OCHF ₂	Ethyl	CN	H
A-57.	H	H	OCF ₃	Ethyl	CN	H
A-58.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Ethyl	CN	H
A-59.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Ethyl	CN	H
A-60.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Ethyl	CN	H
A-61.	H	H	Cl	Ethyl	CN	H
A-62.	H	H	CN	Ethyl	CN	H
A-63.	H	Methoxy	H	Ethyl	CN	H
A-64.	H	H	H	n-Propyl	CN	H
A-65.	Methoxy	H	H	n-Propyl	CN	H
A-66.	Ethoxy	H	H	n-Propyl	CN	H
A-67.	OCF ₃	H	H	n-Propyl	CN	H
A-68.	H	H	Methoxy	n-Propyl	CN	H
A-69.	Methoxy	H	Methoxy	n-Propyl	CN	H
A-70.	Ethoxy	H	Methoxy	n-Propyl	CN	H
A-71.	OCF ₃	H	Methoxy	n-Propyl	CN	H
A-72.	H	H	Ethoxy	n-Propyl	CN	H
A-73.	Methoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	CN	H
A-74.	Ethoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	CN	H
A-75.	OCF ₃	H	Ethoxy	n-Propyl	CN	H
A-76.	H	H	OCH ₂ F	n-Propyl	CN	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-77.	H	H	OCHF ₂	n-Propyl	CN	H
A-78.	H	H	OCF ₃	n-Propyl	CN	H
A-79.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propyl	CN	H
A-80.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propyl	CN	H
A-81.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propyl	CN	H
A-82.	H	H	Cl	n-Propyl	CN	H
A-83.	H	H	CN	n-Propyl	CN	H
A-84.	H	Methoxy	H	n-Propyl	CN	H
A-85.	H	H	H	Isopropyl	CN	H
A-86.	Methoxy	H	H	Isopropyl	CN	H
A-87.	Ethoxy	H	H	Isopropyl	CN	H
A-88.	OCF ₃	H	H	Isopropyl	CN	H
A-89.	H	H	Methoxy	Isopropyl	CN	H
A-90.	Methoxy	H	Methoxy	Isopropyl	CN	H
A-91.	Ethoxy	H	Methoxy	Isopropyl	CN	H
A-92.	OCF ₃	H	Methoxy	Isopropyl	CN	H
A-93.	H	H	Ethoxy	Isopropyl	CN	H
A-94.	Methoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	CN	H
A-95.	Ethoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	CN	H
A-96.	OCF ₃	H	Ethoxy	Isopropyl	CN	H
A-97.	H	H	OCH ₂ F	Isopropyl	CN	H
A-98.	H	H	OCHF ₂	Isopropyl	CN	H
A-99.	H	H	OCF ₃	Isopropyl	CN	H
A-100.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropyl	CN	H
A-101.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropyl	CN	H
A-102.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropyl	CN	H
A-103.	H	H	Cl	Isopropyl	CN	H
A-104.	H	H	CN	Isopropyl	CN	H
A-105.	H	Methoxy	H	Isopropyl	CN	H
A-106.	H	H	H	H	I	H
A-107.	Methoxy	H	H	H	I	H
A-108.	Ethoxy	H	H	H	I	H
A-109.	OCF ₃	H	H	H	I	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-110.	H	H	Methoxy	H		H
A-111.	Methoxy	H	Methoxy	H		H
A-112.	Ethoxy	H	Methoxy	H		H
A-113.	OCF ₃	H	Methoxy	H		H
A-114.	H	H	Ethoxy	H		H
A-115.	Methoxy	H	Ethoxy	H		H
A-116.	Ethoxy	H	Ethoxy	H		H
A-117.	OCF ₃	H	Ethoxy	H		H
A-118.	H	H	OCH ₂ F	H		H
A-119.	H	H	OCHF ₂	H		H
A-120.	H	H	OCF ₃	H		H
A-121.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H		H
A-122.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H		H
A-123.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H		H
A-124.	H	H	Cl	H		H
A-125.	H	H	CN	H		H
A-126.	H	Methoxy	H	H		H
A-127.	H	H	H	Methyl		H
A-128.	Methoxy	H	H	Methyl		H
A-129.	Ethoxy	H	H	Methyl		H
A-130.	OCF ₃	H	H	Methyl		H
A-131.	H	H	Methoxy	Methyl		H
A-132.	Methoxy	H	Methoxy	Methyl		H
A-133.	Ethoxy	H	Methoxy	Methyl		H
A-134.	OCF ₃	H	Methoxy	Methyl		H
A-135.	H	H	Ethoxy	Methyl		H
A-136.	Methoxy	H	Ethoxy	Methyl		H
A-137.	Ethoxy	H	Ethoxy	Methyl		H
A-138.	OCF ₃	H	Ethoxy	Methyl		H
A-139.	H	H	OCH ₂ F	Methyl		H
A-140.	H	H	OCHF ₂	Methyl		H
A-141.	H	H	OCF ₃	Methyl		H
A-142.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Methyl		H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
A-143.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Methyl		H
A-144.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Methyl		H
A-145.	H	H	Cl	Methyl		H
A-146.	H	H	CN	Methyl		H
A-147.	H	Methoxy	H	Methyl		H
A-148.	H	H	H	Ethyl		H
A-149.	Methoxy	H	H	Ethyl		H
A-150.	Ethoxy	H	H	Ethyl		H
A-151.	OCF ₃	H	H	Ethyl		H
A-152.	H	H	Methoxy	Ethyl		H
A-153.	Methoxy	H	Methoxy	Ethyl		H
A-154.	Ethoxy	H	Methoxy	Ethyl		H
A-155.	OCF ₃	H	Methoxy	Ethyl		H
A-156.	H	H	Ethoxy	Ethyl		H
A-157.	Methoxy	H	Ethoxy	Ethyl		H
A-158.	Ethoxy	H	Ethoxy	Ethyl		H
A-159.	OCF ₃	H	Ethoxy	Ethyl		H
A-160.	H	H	OCH ₂ F	Ethyl		H
A-161.	H	H	OCHF ₂	Ethyl		H
A-162.	H	H	OCF ₃	Ethyl		H
A-163.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Ethyl		H
A-164.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Ethyl		H
A-165.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Ethyl		H
A-166.	H	H	Cl	Ethyl		H
A-167.	H	H	CN	Ethyl		H
A-168.	H	Methoxy	H	Ethyl		H
A-169.	H	H	H	n-Propyl		H
A-170.	Methoxy	H	H	n-Propyl		H
A-171.	Ethoxy	H	H	n-Propyl		H
A-172.	OCF ₃	H	H	n-Propyl		H
A-173.	H	H	Methoxy	n-Propyl		H
A-174.	Methoxy	H	Methoxy	n-Propyl		H
A-175.	Ethoxy	H	Methoxy	n-Propyl		H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-176.	OCF ₃	H	Methoxy	n-Propyl		H
A-177.	H	H	Ethoxy	n-Propyl		H
A-178.	Methoxy	H	Ethoxy	n-Propyl		H
A-179.	Ethoxy	H	Ethoxy	n-Propyl		H
A-180.	OCF ₃	H	Ethoxy	n-Propyl		H
A-181.	H	H	OCH ₂ F	n-Propyl		H
A-182.	H	H	OCHF ₂	n-Propyl		H
A-183.	H	H	OCF ₃	n-Propyl		H
A-184.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propyl		H
A-185.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propyl		H
A-186.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propyl		H
A-187.	H	H	Cl	n-Propyl		H
A-188.	H	H	CN	n-Propyl		H
A-189.	H	Methoxy	H	n-Propyl		H
A-190.	H	H	H	Isopropyl		H
A-191.	Methoxy	H	H	Isopropyl		H
A-192.	Ethoxy	H	H	Isopropyl		H
A-193.	OCF ₃	H	H	Isopropyl		H
A-194.	H	H	Methoxy	Isopropyl		H
A-195.	Methoxy	H	Methoxy	Isopropyl		H
A-196.	Ethoxy	H	Methoxy	Isopropyl		H
A-197.	OCF ₃	H	Methoxy	Isopropyl		H
A-198.	H	H	Ethoxy	Isopropyl		H
A-199.	Methoxy	H	Ethoxy	Isopropyl		H
A-200.	Ethoxy	H	Ethoxy	Isopropyl		H
A-201.	OCF ₃	H	Ethoxy	Isopropyl		H
A-202.	H	H	OCH ₂ F	Isopropyl		H
A-203.	H	H	OCHF ₂	Isopropyl		H
A-204.	H	H	OCF ₃	Isopropyl		H
A-205.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropyl		H
A-206.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropyl		H
A-207.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropyl		H
A-208.	H	H	Cl	Isopropyl		H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-209.	H	H	CN	Isopropyl	I	H
A-210.	H	Methoxy	H	Isopropyl	I	H
A-211.	H	H	H	H	Br	H
A-212.	Methoxy	H	H	H	Br	H
A-213.	Ethoxy	H	H	H	Br	H
A-214.	OCF ₃	H	H	H	Br	H
A-215.	H	H	Methoxy	H	Br	H
A-216.	Methoxy	H	Methoxy	H	Br	H
A-217.	Ethoxy	H	Methoxy	H	Br	H
A-218.	OCF ₃	H	Methoxy	H	Br	H
A-219.	H	H	Ethoxy	H	Br	H
A-220.	Methoxy	H	Ethoxy	H	Br	H
A-221.	Ethoxy	H	Ethoxy	H	Br	H
A-222.	OCF ₃	H	Ethoxy	H	Br	H
A-223.	H	H	OCH ₂ F	H	Br	H
A-224.	H	H	OCHF ₂	H	Br	H
A-225.	H	H	OCF ₃	H	Br	H
A-226.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	Br	H
A-227.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	Br	H
A-228.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	Br	H
A-229.	H	H	Cl	H	Br	H
A-230.	H	H	CN	H	Br	H
A-231.	H	Methoxy	H	H	Br	H
A-232.	H	H	H	Methyl	Br	H
A-233.	Methoxy	H	H	Methyl	Br	H
A-234.	Ethoxy	H	H	Methyl	Br	H
A-235.	OCF ₃	H	H	Methyl	Br	H
A-236.	H	H	Methoxy	Methyl	Br	H
A-237.	Methoxy	H	Methoxy	Methyl	Br	H
A-238.	Ethoxy	H	Methoxy	Methyl	Br	H
A-239.	OCF ₃	H	Methoxy	Methyl	Br	H
A-240.	H	H	Ethoxy	Methyl	Br	H
A-241.	Methoxy	H	Ethoxy	Methyl	Br	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-242.	Ethoxy	H	Ethoxy	Methyl	Br	H
A-243.	OCF ₃	H	Ethoxy	Methyl	Br	H
A-244.	H	H	OCH ₂ F	Methyl	Br	H
A-245.	H	H	OCHF ₂	Methyl	Br	H
A-246.	H	H	OCF ₃	Methyl	Br	H
A-247.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Methyl	Br	H
A-248.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Methyl	Br	H
A-249.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Methyl	Br	H
A-250.	H	H	Cl	Methyl	Br	H
A-251.	H	H	CN	Methyl	Br	H
A-252.	H	Methoxy	H	Methyl	Br	H
A-253.	H	H	H	Ethyl	Br	H
A-254.	Methoxy	H	H	Ethyl	Br	H
A-255.	Ethoxy	H	H	Ethyl	Br	H
A-256.	OCF ₃	H	H	Ethyl	Br	H
A-257.	H	H	Methoxy	Ethyl	Br	H
A-258.	Methoxy	H	Methoxy	Ethyl	Br	H
A-259.	Ethoxy	H	Methoxy	Ethyl	Br	H
A-260.	OCF ₃	H	Methoxy	Ethyl	Br	H
A-261.	H	H	Ethoxy	Ethyl	Br	H
A-262.	Methoxy	H	Ethoxy	Ethyl	Br	H
A-263.	Ethoxy	H	Ethoxy	Ethyl	Br	H
A-264.	OCF ₃	H	Ethoxy	Ethyl	Br	H
A-265.	H	H	OCH ₂ F	Ethyl	Br	H
A-266.	H	H	OCHF ₂	Ethyl	Br	H
A-267.	H	H	OCF ₃	Ethyl	Br	H
A-268.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Ethyl	Br	H
A-269.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Ethyl	Br	H
A-270.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Ethyl	Br	H
A-271.	H	H	Cl	Ethyl	Br	H
A-272.	H	H	CN	Ethyl	Br	H
A-273.	H	Methoxy	H	Ethyl	Br	H
A-274.	H	H	H	n-Propyl	Br	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-275.	Methoxy	H	H	n-Propyl	Br	H
A-276.	Ethoxy	H	H	n-Propyl	Br	H
A-277.	OCF ₃	H	H	n-Propyl	Br	H
A-278.	H	H	Methoxy	n-Propyl	Br	H
A-279.	Methoxy	H	Methoxy	n-Propyl	Br	H
A-280.	Ethoxy	H	Methoxy	n-Propyl	Br	H
A-281.	OCF ₃	H	Methoxy	n-Propyl	Br	H
A-282.	H	H	Ethoxy	n-Propyl	Br	H
A-283.	Methoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	Br	H
A-284.	Ethoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	Br	H
A-285.	OCF ₃	H	Ethoxy	n-Propyl	Br	H
A-286.	H	H	OCH ₂ F	n-Propyl	Br	H
A-287.	H	H	OCHF ₂	n-Propyl	Br	H
A-288.	H	H	OCF ₃	n-Propyl	Br	H
A-289.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propyl	Br	H
A-290.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propyl	Br	H
A-291.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propyl	Br	H
A-292.	H	H	Cl	n-Propyl	Br	H
A-293.	H	H	CN	n-Propyl	Br	H
A-294.	H	Methoxy	H	n-Propyl	Br	H
A-295.	H	H	H	Isopropyl	Br	H
A-296.	Methoxy	H	H	Isopropyl	Br	H
A-297.	Ethoxy	H	H	Isopropyl	Br	H
A-298.	OCF ₃	H	H	Isopropyl	Br	H
A-299.	H	H	Methoxy	Isopropyl	Br	H
A-300.	Methoxy	H	Methoxy	Isopropyl	Br	H
A-301.	Ethoxy	H	Methoxy	Isopropyl	Br	H
A-302.	OCF ₃	H	Methoxy	Isopropyl	Br	H
A-303.	H	H	Ethoxy	Isopropyl	Br	H
A-304.	Methoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	Br	H
A-305.	Ethoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	Br	H
A-306.	OCF ₃	H	Ethoxy	Isopropyl	Br	H
A-307.	H	H	OCH ₂ F	Isopropyl	Br	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-308.	H	H	OCHF ₂	Isopropyl	Br	H
A-309.	H	H	OCF ₃	Isopropyl	Br	H
A-310.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropyl	Br	H
A-311.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropyl	Br	H
A-312.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropyl	Br	H
A-313.	H	H	Cl	Isopropyl	Br	H
A-314.	H	H	CN	Isopropyl	Br	H
A-315.	H	Methoxy	H	Isopropyl	Br	H
A-316.	H	H	H	H	Cl	H
A-317.	Methoxy	H	H	H	Cl	H
A-318.	Ethoxy	H	H	H	Cl	H
A-319.	OCF ₃	H	H	H	Cl	H
A-320.	H	H	Methoxy	H	Cl	H
A-321.	Methoxy	H	Methoxy	H	Cl	H
A-322.	Ethoxy	H	Methoxy	H	Cl	H
A-323.	OCF ₃	H	Methoxy	H	Cl	H
A-324.	H	H	Ethoxy	H	Cl	H
A-325.	Methoxy	H	Ethoxy	H	Cl	H
A-326.	Ethoxy	H	Ethoxy	H	Cl	H
A-327.	OCF ₃	H	Ethoxy	H	Cl	H
A-328.	H	H	OCH ₂ F	H	Cl	H
A-329.	H	H	OCHF ₂	H	Cl	H
A-330.	H	H	OCF ₃	H	Cl	H
A-331.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	Cl	H
A-332.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	Cl	H
A-333.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	H
A-334.	H	H	Cl	H	Cl	H
A-335.	H	H	CN	H	Cl	H
A-336.	H	Methoxy	H	H	Cl	H
A-337.	H	H	H	Methyl	Cl	H
A-338.	Methoxy	H	H	Methyl	Cl	H
A-339.	Ethoxy	H	H	Methyl	Cl	H
A-340.	OCF ₃	H	H	Methyl	Cl	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-341.	H	H	Methoxy	Methyl	Cl	H
A-342.	Methoxy	H	Methoxy	Methyl	Cl	H
A-343.	Ethoxy	H	Methoxy	Methyl	Cl	H
A-344.	OCF ₃	H	Methoxy	Methyl	Cl	H
A-345.	H	H	Ethoxy	Methyl	Cl	H
A-346.	Methoxy	H	Ethoxy	Methyl	Cl	H
A-347.	Ethoxy	H	Ethoxy	Methyl	Cl	H
A-348.	OCF ₃	H	Ethoxy	Methyl	Cl	H
A-349.	H	H	OCH ₂ F	Methyl	Cl	H
A-350.	H	H	OCHF ₂	Methyl	Cl	H
A-351.	H	H	OCF ₃	Methyl	Cl	H
A-352.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Methyl	Cl	H
A-353.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Methyl	Cl	H
A-354.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Methyl	Cl	H
A-355.	H	H	Cl	Methyl	Cl	H
A-356.	H	H	CN	Methyl	Cl	H
A-357.	H	Methoxy	H	Methyl	Cl	H
A-358.	H	H	H	Ethyl	Cl	H
A-359.	Methoxy	H	H	Ethyl	Cl	H
A-360.	Ethoxy	H	H	Ethyl	Cl	H
A-361.	OCF ₃	H	H	Ethyl	Cl	H
A-362.	H	H	Methoxy	Ethyl	Cl	H
A-363.	Methoxy	H	Methoxy	Ethyl	Cl	H
A-364.	Ethoxy	H	Methoxy	Ethyl	Cl	H
A-365.	OCF ₃	H	Methoxy	Ethyl	Cl	H
A-366.	H	H	Ethoxy	Ethyl	Cl	H
A-367.	Methoxy	H	Ethoxy	Ethyl	Cl	H
A-368.	Ethoxy	H	Ethoxy	Ethyl	Cl	H
A-369.	OCF ₃	H	Ethoxy	Ethyl	Cl	H
A-370.	H	H	OCH ₂ F	Ethyl	Cl	H
A-371.	H	H	OCHF ₂	Ethyl	Cl	H
A-372.	H	H	OCF ₃	Ethyl	Cl	H
A-373.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Ethyl	Cl	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-374.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Ethyl	Cl	H
A-375.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Ethyl	Cl	H
A-376.	H	H	Cl	Ethyl	Cl	H
A-377.	H	H	CN	Ethyl	Cl	H
A-378.	H	Methoxy	H	Ethyl	Cl	H
A-379.	H	H	H	n-Propyl	Cl	H
A-380.	Methoxy	H	H	n-Propyl	Cl	H
A-381.	Ethoxy	H	H	n-Propyl	Cl	H
A-382.	OCF ₃	H	H	n-Propyl	Cl	H
A-383.	H	H	Methoxy	n-Propyl	Cl	H
A-384.	Methoxy	H	Methoxy	n-Propyl	Cl	H
A-385.	Ethoxy	H	Methoxy	n-Propyl	Cl	H
A-386.	OCF ₃	H	Methoxy	n-Propyl	Cl	H
A-387.	H	H	Ethoxy	n-Propyl	Cl	H
A-388.	Methoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	Cl	H
A-389.	Ethoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	Cl	H
A-390.	OCF ₃	H	Ethoxy	n-Propyl	Cl	H
A-391.	H	H	OCH ₂ F	n-Propyl	Cl	H
A-392.	H	H	OCHF ₂	n-Propyl	Cl	H
A-393.	H	H	OCF ₃	n-Propyl	Cl	H
A-394.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propyl	Cl	H
A-395.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propyl	Cl	H
A-396.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propyl	Cl	H
A-397.	H	H	Cl	n-Propyl	Cl	H
A-398.	H	H	CN	n-Propyl	Cl	H
A-399.	H	Methoxy	H	n-Propyl	Cl	H
A-400.	H	H	H	Isopropyl	Cl	H
A-401.	Methoxy	H	H	Isopropyl	Cl	H
A-402.	Ethoxy	H	H	Isopropyl	Cl	H
A-403.	OCF ₃	H	H	Isopropyl	Cl	H
A-404.	H	H	Methoxy	Isopropyl	Cl	H
A-405.	Methoxy	H	Methoxy	Isopropyl	Cl	H
A-406.	Ethoxy	H	Methoxy	Isopropyl	Cl	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-407.	OCF ₃	H	Methoxy	Isopropyl	Cl	H
A-408.	H	H	Ethoxy	Isopropyl	Cl	H
A-409.	Methoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	Cl	H
A-410.	Ethoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	Cl	H
A-411.	OCF ₃	H	Ethoxy	Isopropyl	Cl	H
A-412.	H	H	OCH ₂ F	Isopropyl	Cl	H
A-413.	H	H	OCHF ₂	Isopropyl	Cl	H
A-414.	H	H	OCF ₃	Isopropyl	Cl	H
A-415.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropyl	Cl	H
A-416.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropyl	Cl	H
A-417.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropyl	Cl	H
A-418.	H	H	Cl	Isopropyl	Cl	H
A-419.	H	H	CN	Isopropyl	Cl	H
A-420.	H	Methoxy	H	Isopropyl	Cl	H
A-421.	H	H	H	H	F	H
A-422.	Methoxy	H	H	H	F	H
A-423.	Ethoxy	H	H	H	F	H
A-424.	OCF ₃	H	H	H	F	H
A-425.	H	H	Methoxy	H	F	H
A-426.	Methoxy	H	Methoxy	H	F	H
A-427.	Ethoxy	H	Methoxy	H	F	H
A-428.	OCF ₃	H	Methoxy	H	F	H
A-429.	H	H	Ethoxy	H	F	H
A-430.	Methoxy	H	Ethoxy	H	F	H
A-431.	Ethoxy	H	Ethoxy	H	F	H
A-432.	OCF ₃	H	Ethoxy	H	F	H
A-433.	H	H	OCH ₂ F	H	F	H
A-434.	H	H	OCHF ₂	H	F	H
A-435.	H	H	OCF ₃	H	F	H
A-436.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	F	H
A-437.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	F	H
A-438.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	F	H
A-439.	H	H	Cl	H	F	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-440.	H	H	CN	H	F	H
A-441.	H	Methoxy	H	H	F	H
A-442.	H	H	H	Methyl	F	H
A-443.	Methoxy	H	H	Methyl	F	H
A-444.	Ethoxy	H	H	Methyl	F	H
A-445.	OCF ₃	H	H	Methyl	F	H
A-446.	H	H	Methoxy	Methyl	F	H
A-447.	Methoxy	H	Methoxy	Methyl	F	H
A-448.	Ethoxy	H	Methoxy	Methyl	F	H
A-449.	OCF ₃	H	Methoxy	Methyl	F	H
A-450.	H	H	Ethoxy	Methyl	F	H
A-451.	Methoxy	H	Ethoxy	Methyl	F	H
A-452.	Ethoxy	H	Ethoxy	Methyl	F	H
A-453.	OCF ₃	H	Ethoxy	Methyl	F	H
A-454.	H	H	OCH ₂ F	Methyl	F	H
A-455.	H	H	OCHF ₂	Methyl	F	H
A-456.	H	H	OCF ₃	Methyl	F	H
A-457.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Methyl	F	H
A-458.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Methyl	F	H
A-459.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Methyl	F	H
A-460.	H	H	Cl	Methyl	F	H
A-461.	H	H	CN	Methyl	F	H
A-462.	H	Methoxy	H	Methyl	F	H
A-463.	H	H	H	Ethyl	F	H
A-464.	Methoxy	H	H	Ethyl	F	H
A-465.	Ethoxy	H	H	Ethyl	F	H
A-466.	OCF ₃	H	H	Ethyl	F	H
A-467.	H	H	Methoxy	Ethyl	F	H
A-468.	Methoxy	H	Methoxy	Ethyl	F	H
A-469.	Ethoxy	H	Methoxy	Ethyl	F	H
A-470.	OCF ₃	H	Methoxy	Ethyl	F	H
A-471.	H	H	Ethoxy	Ethyl	F	H
A-472.	Methoxy	H	Ethoxy	Ethyl	F	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-473.	Ethoxy	H	Ethoxy	Ethyl	F	H
A-474.	OCF ₃	H	Ethoxy	Ethyl	F	H
A-475.	H	H	OCH ₂ F	Ethyl	F	H
A-476.	H	H	OCHF ₂	Ethyl	F	H
A-477.	H	H	OCF ₃	Ethyl	F	H
A-478.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Ethyl	F	H
A-479.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Ethyl	F	H
A-480.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Ethyl	F	H
A-481.	H	H	Cl	Ethyl	F	H
A-482.	H	H	CN	Ethyl	F	H
A-483.	H	Methoxy	H	Ethyl	F	H
A-484.	H	H	H	n-Propyl	F	H
A-485.	Methoxy	H	H	n-Propyl	F	H
A-486.	Ethoxy	H	H	n-Propyl	F	H
A-487.	OCF ₃	H	H	n-Propyl	F	H
A-488.	H	H	Methoxy	n-Propyl	F	H
A-489.	Methoxy	H	Methoxy	n-Propyl	F	H
A-490.	Ethoxy	H	Methoxy	n-Propyl	F	H
A-491.	OCF ₃	H	Methoxy	n-Propyl	F	H
A-492.	H	H	Ethoxy	n-Propyl	F	H
A-493.	Methoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	F	H
A-494.	Ethoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	F	H
A-495.	OCF ₃	H	Ethoxy	n-Propyl	F	H
A-496.	H	H	OCH ₂ F	n-Propyl	F	H
A-497.	H	H	OCHF ₂	n-Propyl	F	H
A-498.	H	H	OCF ₃	n-Propyl	F	H
A-499.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propyl	F	H
A-500.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propyl	F	H
A-501.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propyl	F	H
A-502.	H	H	Cl	n-Propyl	F	H
A-503.	H	H	CN	n-Propyl	F	H
A-504.	H	Methoxy	H	n-Propyl	F	H
A-505.	H	H	H	Isopropyl	F	H

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-506.	Methoxy	H	H	Isopropyl	F	H
A-507.	Ethoxy	H	H	Isopropyl	F	H
A-508.	OCF ₃	H	H	Isopropyl	F	H
A-509.	H	H	Methoxy	Isopropyl	F	H
A-510.	Methoxy	H	Methoxy	Isopropyl	F	H
A-511.	Ethoxy	H	Methoxy	Isopropyl	F	H
A-512.	OCF ₃	H	Methoxy	Isopropyl	F	H
A-513.	H	H	Ethoxy	Isopropyl	F	H
A-514.	Methoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	F	H
A-515.	Ethoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	F	H
A-516.	OCF ₃	H	Ethoxy	Isopropyl	F	H
A-517.	H	H	OCH ₂ F	Isopropyl	F	H
A-518.	H	H	OCHF ₂	Isopropyl	F	H
A-519.	H	H	OCF ₃	Isopropyl	F	H
A-520.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropyl	F	H
A-521.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropyl	F	H
A-522.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropyl	F	H
A-523.	H	H	Cl	Isopropyl	F	H
A-524.	H	H	CN	Isopropyl	F	H
A-525.	H	Methoxy	H	Isopropyl	F	H
A-526.	H	H	H	H	CN	F
A-527.	Methoxy	H	H	H	CN	F
A-528.	Ethoxy	H	H	H	CN	F
A-529.	OCF ₃	H	H	H	CN	F
A-530.	H	H	Methoxy	H	CN	F
A-531.	Methoxy	H	Methoxy	H	CN	F
A-532.	Ethoxy	H	Methoxy	H	CN	F
A-533.	OCF ₃	H	Methoxy	H	CN	F
A-534.	H	H	Ethoxy	H	CN	F
A-535.	Methoxy	H	Ethoxy	H	CN	F
A-536.	Ethoxy	H	Ethoxy	H	CN	F
A-537.	OCF ₃	H	Ethoxy	H	CN	F
A-538.	H	H	OCH ₂ F	H	CN	F

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-539.	H	H	OCHF ₂	H	CN	F
A-540.	H	H	OCF ₃	H	CN	F
A-541.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	CN	F
A-542.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	CN	F
A-543.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	CN	F
A-544.	H	H	Cl	H	CN	F
A-545.	H	H	CN	H	CN	F
A-546.	H	Methoxy	H	H	CN	F
A-547.	H	H	H	Methyl	CN	F
A-548.	Methoxy	H	H	Methyl	CN	F
A-549.	Ethoxy	H	H	Methyl	CN	F
A-550.	OCF ₃	H	H	Methyl	CN	F
A-551.	H	H	Methoxy	Methyl	CN	F
A-552.	Methoxy	H	Methoxy	Methyl	CN	F
A-553.	Ethoxy	H	Methoxy	Methyl	CN	F
A-554.	OCF ₃	H	Methoxy	Methyl	CN	F
A-555.	H	H	Ethoxy	Methyl	CN	F
A-556.	Methoxy	H	Ethoxy	Methyl	CN	F
A-557.	Ethoxy	H	Ethoxy	Methyl	CN	F
A-558.	OCF ₃	H	Ethoxy	Methyl	CN	F
A-559.	H	H	OCH ₂ F	Methyl	CN	F
A-560.	H	H	OCHF ₂	Methyl	CN	F
A-561.	H	H	OCF ₃	Methyl	CN	F
A-562.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Methyl	CN	F
A-563.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Methyl	CN	F
A-564.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Methyl	CN	F
A-565.	H	H	Cl	Methyl	CN	F
A-566.	H	H	CN	Methyl	CN	F
A-567.	H	Methoxy	H	Methyl	CN	F
A-568.	H	H	H	Ethyl	CN	F
A-569.	Methoxy	H	H	Ethyl	CN	F
A-570.	Ethoxy	H	H	Ethyl	CN	F
A-571.	OCF ₃	H	H	Ethyl	CN	F

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-572.	H	H	Methoxy	Ethyl	CN	F
A-573.	Methoxy	H	Methoxy	Ethyl	CN	F
A-574.	Ethoxy	H	Methoxy	Ethyl	CN	F
A-575.	OCF ₃	H	Methoxy	Ethyl	CN	F
A-576.	H	H	Ethoxy	Ethyl	CN	F
A-577.	Methoxy	H	Ethoxy	Ethyl	CN	F
A-578.	Ethoxy	H	Ethoxy	Ethyl	CN	F
A-579.	OCF ₃	H	Ethoxy	Ethyl	CN	F
A-580.	H	H	OCH ₂ F	Ethyl	CN	F
A-581.	H	H	OCHF ₂	Ethyl	CN	F
A-582.	H	H	OCF ₃	Ethyl	CN	F
A-583.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Ethyl	CN	F
A-584.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Ethyl	CN	F
A-585.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Ethyl	CN	F
A-586.	H	H	Cl	Ethyl	CN	F
A-587.	H	H	CN	Ethyl	CN	F
A-588.	H	Methoxy	H	Ethyl	CN	F
A-589.	H	H	H	n-Propyl	CN	F
A-590.	Methoxy	H	H	n-Propyl	CN	F
A-591.	Ethoxy	H	H	n-Propyl	CN	F
A-592.	OCF ₃	H	H	n-Propyl	CN	F
A-593.	H	H	Methoxy	n-Propyl	CN	F
A-594.	Methoxy	H	Methoxy	n-Propyl	CN	F
A-595.	Ethoxy	H	Methoxy	n-Propyl	CN	F
A-596.	OCF ₃	H	Methoxy	n-Propyl	CN	F
A-597.	H	H	Ethoxy	n-Propyl	CN	F
A-598.	Methoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	CN	F
A-599.	Ethoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	CN	F
A-600.	OCF ₃	H	Ethoxy	n-Propyl	CN	F
A-601.	H	H	OCH ₂ F	n-Propyl	CN	F
A-602.	H	H	OCHF ₂	n-Propyl	CN	F
A-603.	H	H	OCF ₃	n-Propyl	CN	F
A-604.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propyl	CN	F

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-605.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propyl	CN	F
A-606.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propyl	CN	F
A-607.	H	H	Cl	n-Propyl	CN	F
A-608.	H	H	CN	n-Propyl	CN	F
A-609.	H	Methoxy	H	n-Propyl	CN	F
A-610.	H	H	H	Isopropyl	CN	F
A-611.	Methoxy	H	H	Isopropyl	CN	F
A-612.	Ethoxy	H	H	Isopropyl	CN	F
A-613.	OCF ₃	H	H	Isopropyl	CN	F
A-614.	H	H	Methoxy	Isopropyl	CN	F
A-615.	Methoxy	H	Methoxy	Isopropyl	CN	F
A-616.	Ethoxy	H	Methoxy	Isopropyl	CN	F
A-617.	OCF ₃	H	Methoxy	Isopropyl	CN	F
A-618.	H	H	Ethoxy	Isopropyl	CN	F
A-619.	Methoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	CN	F
A-620.	Ethoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	CN	F
A-621.	OCF ₃	H	Ethoxy	Isopropyl	CN	F
A-622.	H	H	OCH ₂ F	Isopropyl	CN	F
A-623.	H	H	OCHF ₂	Isopropyl	CN	F
A-624.	H	H	OCF ₃	Isopropyl	CN	F
A-625.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropyl	CN	F
A-626.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropyl	CN	F
A-627.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropyl	CN	F
A-628.	H	H	Cl	Isopropyl	CN	F
A-629.	H	H	CN	Isopropyl	CN	F
A-630.	H	Methoxy	H	Isopropyl	CN	F
A-631.	H	H	H	H	Cl	F
A-632.	Methoxy	H	H	H	Cl	F
A-633.	Ethoxy	H	H	H	Cl	F
A-634.	OCF ₃	H	H	H	Cl	F
A-635.	H	H	Methoxy	H	Cl	F
A-636.	Methoxy	H	Methoxy	H	Cl	F
A-637.	Ethoxy	H	Methoxy	H	Cl	F

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-638.	OCF ₃	H	Methoxy	H	Cl	F
A-639.	H	H	Ethoxy	H	Cl	F
A-640.	Methoxy	H	Ethoxy	H	Cl	F
A-641.	Ethoxy	H	Ethoxy	H	Cl	F
A-642.	OCF ₃	H	Ethoxy	H	Cl	F
A-643.	H	H	OCH ₂ F	H	Cl	F
A-644.	H	H	OCHF ₂	H	Cl	F
A-645.	H	H	OCF ₃	H	Cl	F
A-646.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	Cl	F
A-647.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	Cl	F
A-648.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	F
A-649.	H	H	Cl	H	Cl	F
A-650.	H	H	CN	H	Cl	F
A-651.	H	Methoxy	H	H	Cl	F
A-652.	H	H	H	Methyl	Cl	F
A-653.	Methoxy	H	H	Methyl	Cl	F
A-654.	Ethoxy	H	H	Methyl	Cl	F
A-655.	OCF ₃	H	H	Methyl	Cl	F
A-656.	H	H	Methoxy	Methyl	Cl	F
A-657.	Methoxy	H	Methoxy	Methyl	Cl	F
A-658.	Ethoxy	H	Methoxy	Methyl	Cl	F
A-659.	OCF ₃	H	Methoxy	Methyl	Cl	F
A-660.	H	H	Ethoxy	Methyl	Cl	F
A-661.	Methoxy	H	Ethoxy	Methyl	Cl	F
A-662.	Ethoxy	H	Ethoxy	Methyl	Cl	F
A-663.	OCF ₃	H	Ethoxy	Methyl	Cl	F
A-664.	H	H	OCH ₂ F	Methyl	Cl	F
A-665.	H	H	OCHF ₂	Methyl	Cl	F
A-666.	H	H	OCF ₃	Methyl	Cl	F
A-667.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Methyl	Cl	F
A-668.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Methyl	Cl	F
A-669.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Methyl	Cl	F
A-670.	H	H	Cl	Methyl	Cl	F

Bispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-671.	H	H	CN	Methyl	Cl	F
A-672.	H	Methoxy	H	Methyl	Cl	F
A-673.	H	H	H	Ethyl	Cl	F
A-674.	Methoxy	H	H	Ethyl	Cl	F
A-675.	Ethoxy	H	H	Ethyl	Cl	F
A-676.	OCF ₃	H	H	Ethyl	Cl	F
A-677.	H	H	Methoxy	Ethyl	Cl	F
A-678.	Methoxy	H	Methoxy	Ethyl	Cl	F
A-679.	Ethoxy	H	Methoxy	Ethyl	Cl	F
A-680.	OCF ₃	H	Methoxy	Ethyl	Cl	F
A-681.	H	H	Ethoxy	Ethyl	Cl	F
A-682.	Methoxy	H	Ethoxy	Ethyl	Cl	F
A-683.	Ethoxy	H	Ethoxy	Ethyl	Cl	F
A-684.	OCF ₃	H	Ethoxy	Ethyl	Cl	F
A-685.	H	H	OCH ₂ F	Ethyl	Cl	F
A-686.	H	H	OCHF ₂	Ethyl	Cl	F
A-687.	H	H	OCF ₃	Ethyl	Cl	F
A-688.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Ethyl	Cl	F
A-689.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Ethyl	Cl	F
A-690.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Ethyl	Cl	F
A-691.	H	H	Cl	Ethyl	Cl	F
A-692.	H	H	CN	Ethyl	Cl	F
A-693.	H	Methoxy	H	Ethyl	Cl	F
A-694.	H	H	H	n-Propyl	Cl	F
A-695.	Methoxy	H	H	n-Propyl	Cl	F
A-696.	Ethoxy	H	H	n-Propyl	Cl	F
A-697.	OCF ₃	H	H	n-Propyl	Cl	F
A-698.	H	H	Methoxy	n-Propyl	Cl	F
A-699.	Methoxy	H	Methoxy	n-Propyl	Cl	F
A-700.	Ethoxy	H	Methoxy	n-Propyl	Cl	F
A-701.	OCF ₃	H	Methoxy	n-Propyl	Cl	F
A-702.	H	H	Ethoxy	n-Propyl	Cl	F
A-703.	Methoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	Cl	F

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-704.	Ethoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	Cl	F
A-705.	OCF ₃	H	Ethoxy	n-Propyl	Cl	F
A-706.	H	H	OCH ₂ F	n-Propyl	Cl	F
A-707.	H	H	OCHF ₂	n-Propyl	Cl	F
A-708.	H	H	OCF ₃	n-Propyl	Cl	F
A-709.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propyl	Cl	F
A-710.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propyl	Cl	F
A-711.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propyl	Cl	F
A-712.	H	H	Cl	n-Propyl	Cl	F
A-713.	H	H	CN	n-Propyl	Cl	F
A-714.	H	Methoxy	H	n-Propyl	Cl	F
A-715.	H	H	H	Isopropyl	Cl	F
A-716.	Methoxy	H	H	Isopropyl	Cl	F
A-717.	Ethoxy	H	H	Isopropyl	Cl	F
A-718.	OCF ₃	H	H	Isopropyl	Cl	F
A-719.	H	H	Methoxy	Isopropyl	Cl	F
A-720.	Methoxy	H	Methoxy	Isopropyl	Cl	F
A-721.	Ethoxy	H	Methoxy	Isopropyl	Cl	F
A-722.	OCF ₃	H	Methoxy	Isopropyl	Cl	F
A-723.	H	H	Ethoxy	Isopropyl	Cl	F
A-724.	Methoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	Cl	F
A-725.	Ethoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	Cl	F
A-726.	OCF ₃	H	Ethoxy	Isopropyl	Cl	F
A-727.	H	H	OCH ₂ F	Isopropyl	Cl	F
A-728.	H	H	OCHF ₂	Isopropyl	Cl	F
A-729.	H	H	OCF ₃	Isopropyl	Cl	F
A-730.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropyl	Cl	F
A-731.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropyl	Cl	F
A-732.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropyl	Cl	F
A-733.	H	H	Cl	Isopropyl	Cl	F
A-734.	H	H	CN	Isopropyl	Cl	F
A-735.	H	Methoxy	H	Isopropyl	Cl	F
A-736.	H	H	H	H	F	F

Bispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-737.	Methoxy	H	H	H	F	F
A-738.	Ethoxy	H	H	H	F	F
A-739.	OCF ₃	H	H	H	F	F
A-740.	H	H	Methoxy	H	F	F
A-741.	Methoxy	H	Methoxy	H	F	F
A-742.	Ethoxy	H	Methoxy	H	F	F
A-743.	OCF ₃	H	Methoxy	H	F	F
A-744.	H	H	Ethoxy	H	F	F
A-745.	Methoxy	H	Ethoxy	H	F	F
A-746.	Ethoxy	H	Ethoxy	H	F	F
A-747.	OCF ₃	H	Ethoxy	H	F	F
A-748.	H	H	OCH ₂ F	H	F	F
A-749.	H	H	OCHF ₂	H	F	F
A-750.	H	H	OCF ₃	H	F	F
A-751.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	F	F
A-752.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	F	F
A-753.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	F	F
A-754.	H	H	Cl	H	F	F
A-755.	H	H	CN	H	F	F
A-756.	H	Methoxy	H	H	F	F
A-757.	H	H	H	Methyl	F	F
A-758.	Methoxy	H	H	Methyl	F	F
A-759.	Ethoxy	H	H	Methyl	F	F
A-760.	OCF ₃	H	H	Methyl	F	F
A-761.	H	H	Methoxy	Methyl	F	F
A-762.	Methoxy	H	Methoxy	Methyl	F	F
A-763.	Ethoxy	H	Methoxy	Methyl	F	F
A-764.	OCF ₃	H	Methoxy	Methyl	F	F
A-765.	H	H	Ethoxy	Methyl	F	F
A-766.	Methoxy	H	Ethoxy	Methyl	F	F
A-767.	Ethoxy	H	Ethoxy	Methyl	F	F
A-768.	OCF ₃	H	Ethoxy	Methyl	F	F
A-769.	H	H	OCH ₂ F	Methyl	F	F

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-770.	H	H	OCHF ₂	Methyl	F	F
A-771.	H	H	OCF ₃	Methyl	F	F
A-772.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Methyl	F	F
A-773.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Methyl	F	F
A-774.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Methyl	F	F
A-775.	H	H	Cl	Methyl	F	F
A-776.	H	H	CN	Methyl	F	F
A-777.	H	Methoxy	H	Methyl	F	F
A-778.	H	H	H	Ethyl	F	F
A-779.	Methoxy	H	H	Ethyl	F	F
A-780.	Ethoxy	H	H	Ethyl	F	F
A-781.	OCF ₃	H	H	Ethyl	F	F
A-782.	H	H	Methoxy	Ethyl	F	F
A-783.	Methoxy	H	Methoxy	Ethyl	F	F
A-784.	Ethoxy	H	Methoxy	Ethyl	F	F
A-785.	OCF ₃	H	Methoxy	Ethyl	F	F
A-786.	H	H	Ethoxy	Ethyl	F	F
A-787.	Methoxy	H	Ethoxy	Ethyl	F	F
A-788.	Ethoxy	H	Ethoxy	Ethyl	F	F
A-789.	OCF ₃	H	Ethoxy	Ethyl	F	F
A-790.	H	H	OCH ₂ F	Ethyl	F	F
A-791.	H	H	OCHF ₂	Ethyl	F	F
A-792.	H	H	OCF ₃	Ethyl	F	F
A-793.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Ethyl	F	F
A-794.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Ethyl	F	F
A-795.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Ethyl	F	F
A-796.	H	H	Cl	Ethyl	F	F
A-797.	H	H	CN	Ethyl	F	F
A-798.	H	Methoxy	H	Ethyl	F	F
A-799.	H	H	H	n-Propyl	F	F
A-800.	Methoxy	H	H	n-Propyl	F	F
A-801.	Ethoxy	H	H	n-Propyl	F	F
A-802.	OCF ₃	H	H	n-Propyl	F	F

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-803.	H	H	Methoxy	n-Propyl	F	F
A-804.	Methoxy	H	Methoxy	n-Propyl	F	F
A-805.	Ethoxy	H	Methoxy	n-Propyl	F	F
A-806.	OCF ₃	H	Methoxy	n-Propyl	F	F
A-807.	H	H	Ethoxy	n-Propyl	F	F
A-808.	Methoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	F	F
A-809.	Ethoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	F	F
A-810.	OCF ₃	H	Ethoxy	n-Propyl	F	F
A-811.	H	H	OCH ₂ F	n-Propyl	F	F
A-812.	H	H	OCHF ₂	n-Propyl	F	F
A-813.	H	H	OCF ₃	n-Propyl	F	F
A-814.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propyl	F	F
A-815.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propyl	F	F
A-816.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propyl	F	F
A-817.	H	H	Cl	n-Propyl	F	F
A-818.	H	H	CN	n-Propyl	F	F
A-819.	H	Methoxy	H	n-Propyl	F	F
A-820.	H	H	H	Isopropyl	F	F
A-821.	Methoxy	H	H	Isopropyl	F	F
A-822.	Ethoxy	H	H	Isopropyl	F	F
A-823.	OCF ₃	H	H	Isopropyl	F	F
A-824.	H	H	Methoxy	Isopropyl	F	F
A-825.	Methoxy	H	Methoxy	Isopropyl	F	F
A-826.	Ethoxy	H	Methoxy	Isopropyl	F	F
A-827.	OCF ₃	H	Methoxy	Isopropyl	F	F
A-828.	H	H	Ethoxy	Isopropyl	F	F
A-829.	Methoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	F	F
A-830.	Ethoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	F	F
A-831.	OCF ₃	H	Ethoxy	Isopropyl	F	F
A-832.	H	H	OCH ₂ F	Isopropyl	F	F
A-833.	H	H	OCHF ₂	Isopropyl	F	F
A-834.	H	H	OCF ₃	Isopropyl	F	F
A-835.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropyl	F	F

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
A-836.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropyl	F	F
A-837.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropyl	F	F
A-838.	H	H	Cl	Isopropyl	F	F
A-839.	H	H	CN	Isopropyl	F	F
A-840.	H	Methoxy	H	Isopropyl	F	F
A-841.	H	H	H	H	F	Cl
A-842.	Methoxy	H	H	H	F	Cl
A-843.	Ethoxy	H	H	H	F	Cl
A-844.	OCF ₃	H	H	H	F	Cl
A-845.	H	H	Methoxy	H	F	Cl
A-846.	Methoxy	H	Methoxy	H	F	Cl
A-847.	Ethoxy	H	Methoxy	H	F	Cl
A-848.	OCF ₃	H	Methoxy	H	F	Cl
A-849.	H	H	Ethoxy	H	F	Cl
A-850.	Methoxy	H	Ethoxy	H	F	Cl
A-851.	Ethoxy	H	Ethoxy	H	F	Cl
A-852.	OCF ₃	H	Ethoxy	H	F	Cl
A-853.	H	H	OCH ₂ F	H	F	Cl
A-854.	H	H	OCHF ₂	H	F	Cl
A-855.	H	H	OCF ₃	H	F	Cl
A-856.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	F	Cl
A-857.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	F	Cl
A-858.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	F	Cl
A-859.	H	H	Cl	H	F	Cl
A-860.	H	H	CN	H	F	Cl
A-861.	H	Methoxy	H	H	F	Cl
A-862.	H	H	H	Methyl	F	Cl
A-863.	Methoxy	H	H	Methyl	F	Cl
A-864.	Ethoxy	H	H	Methyl	F	Cl
A-865.	OCF ₃	H	H	Methyl	F	Cl
A-866.	H	H	Methoxy	Methyl	F	Cl
A-867.	Methoxy	H	Methoxy	Methyl	F	Cl
A-868.	Ethoxy	H	Methoxy	Methyl	F	Cl

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-869.	OCF ₃	H	Methoxy	Methyl	F	Cl
A-870.	H	H	Ethoxy	Methyl	F	Cl
A-871.	Methoxy	H	Ethoxy	Methyl	F	Cl
A-872.	Ethoxy	H	Ethoxy	Methyl	F	Cl
A-873.	OCF ₃	H	Ethoxy	Methyl	F	Cl
A-874.	H	H	OCH ₂ F	Methyl	F	Cl
A-875.	H	H	OCHF ₂	Methyl	F	Cl
A-876.	H	H	OCF ₃	Methyl	F	Cl
A-877.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Methyl	F	Cl
A-878.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Methyl	F	Cl
A-879.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Methyl	F	Cl
A-880.	H	H	Cl	Methyl	F	Cl
A-881.	H	H	CN	Methyl	F	Cl
A-882.	H	Methoxy	H	Methyl	F	Cl
A-883.	H	H	H	Ethyl	F	Cl
A-884.	Methoxy	H	H	Ethyl	F	Cl
A-885.	Ethoxy	H	H	Ethyl	F	Cl
A-886.	OCF ₃	H	H	Ethyl	F	Cl
A-887.	H	H	Methoxy	Ethyl	F	Cl
A-888.	Methoxy	H	Methoxy	Ethyl	F	Cl
A-889.	Ethoxy	H	Methoxy	Ethyl	F	Cl
A-890.	OCF ₃	H	Methoxy	Ethyl	F	Cl
A-891.	H	H	Ethoxy	Ethyl	F	Cl
A-892.	Methoxy	H	Ethoxy	Ethyl	F	Cl
A-893.	Ethoxy	H	Ethoxy	Ethyl	F	Cl
A-894.	OCF ₃	H	Ethoxy	Ethyl	F	Cl
A-895.	H	H	OCH ₂ F	Ethyl	F	Cl
A-896.	H	H	OCHF ₂	Ethyl	F	Cl
A-897.	H	H	OCF ₃	Ethyl	F	Cl
A-898.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Ethyl	F	Cl
A-899.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Ethyl	F	Cl
A-900.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Ethyl	F	Cl
A-901.	H	H	Cl	Ethyl	F	Cl

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-902.	H	H	CN	Ethyl	F	Cl
A-903.	H	Methoxy	H	Ethyl	F	Cl
A-904.	H	H	H	n-Propyl	F	Cl
A-905.	Methoxy	H	H	n-Propyl	F	Cl
A-906.	Ethoxy	H	H	n-Propyl	F	Cl
A-907.	OCF ₃	H	H	n-Propyl	F	Cl
A-908.	H	H	Methoxy	n-Propyl	F	Cl
A-909.	Methoxy	H	Methoxy	n-Propyl	F	Cl
A-910.	Ethoxy	H	Methoxy	n-Propyl	F	Cl
A-911.	OCF ₃	H	Methoxy	n-Propyl	F	Cl
A-912.	H	H	Ethoxy	n-Propyl	F	Cl
A-913.	Methoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	F	Cl
A-914.	Ethoxy	H	Ethoxy	n-Propyl	F	Cl
A-915.	OCF ₃	H	Ethoxy	n-Propyl	F	Cl
A-916.	H	H	OCH ₂ F	n-Propyl	F	Cl
A-917.	H	H	OCHF ₂	n-Propyl	F	Cl
A-918.	H	H	OCF ₃	n-Propyl	F	Cl
A-919.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propyl	F	Cl
A-920.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propyl	F	Cl
A-921.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propyl	F	Cl
A-922.	H	H	Cl	n-Propyl	F	Cl
A-923.	H	H	CN	n-Propyl	F	Cl
A-924.	H	Methoxy	H	n-Propyl	F	Cl
A-925.	H	H	H	Isopropyl	F	Cl
A-926.	Methoxy	H	H	Isopropyl	F	Cl
A-927.	Ethoxy	H	H	Isopropyl	F	Cl
A-928.	OCF ₃	H	H	Isopropyl	F	Cl
A-929.	H	H	Methoxy	Isopropyl	F	Cl
A-930.	Methoxy	H	Methoxy	Isopropyl	F	Cl
A-931.	Ethoxy	H	Methoxy	Isopropyl	F	Cl
A-932.	OCF ₃	H	Methoxy	Isopropyl	F	Cl
A-933.	H	H	Ethoxy	Isopropyl	F	Cl
A-934.	Methoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	F	Cl

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-935.	Ethoxy	H	Ethoxy	Isopropyl	F	Cl
A-936.	OCF ₃	H	Ethoxy	Isopropyl	F	Cl
A-937.	H	H	OCH ₂ F	Isopropyl	F	Cl
A-938.	H	H	OCHF ₂	Isopropyl	F	Cl
A-939.	H	H	OCF ₃	Isopropyl	F	Cl
A-940.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropyl	F	Cl
A-941.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropyl	F	Cl
A-942.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropyl	F	Cl
A-943.	H	H	Cl	Isopropyl	F	Cl
A-944.	H	H	CN	Isopropyl	F	Cl
A-945.	H	Methoxy	H	Isopropyl	F	Cl

Unter den oben genannten Verbindungen I.1 bis I.56 sind Verbindungen der Formel I.1 am stärksten bevorzugt.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen I weisen in der 3-Position des 2-Oxindolrings ein Chiralitätszentrum auf. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher als ein 1:1-Gemisch von Enantiomeren (Racemat) oder als ein nicht-racemisches Gemisch von Enantiomeren, in dem eines der beiden Enantiomere, entweder das die Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht nach links drehende (d.h. minusdrehende) Enantiomer (im Folgenden (-)-Enantiomer) oder das die Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht nach rechts drehende (d.h. plusdrehende) Enantiomer (im Folgenden (+)-Enantiomer), angereichert ist, oder als im Wesentlichen enantiomerenreine Verbindungen, also als im Wesentlichen enantiomerenreines (-)-Enantiomer oder (+)-Enantiomer, vorliegen. Da bei den erfindungsgemäßen Verbindungen meist ein einziges Asymmetriezentrum und keine Chiralitätsachse/-ebene existiert, kann man ein nicht-racemisches Gemisch in diesen Fällen auch als ein Gemisch von Enantiomeren definieren, in welchem entweder das R- oder das S-Enantiomer überwiegt. Im Wesentlichen enantiomerenreine Verbindungen können in diesen Fällen dementsprechend auch als im Wesentlichen enantiomerenreines R-Enantiomer bzw. im Wesentlichen enantiomerenreines S-Enantiomer definiert werden.

20

Unter „im Wesentlichen enantiomerenreinen Verbindungen“ versteht man im Rahmen der

vorliegenden Erfindung solche Verbindungen, die einen Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess, ee; % ee = $(R-S)/(R+S) \times 100$ bzw. $(S-R)/(S+R) \times 100$) von wenigstens 80 % ee, vorzugsweise wenigstens 85 % ee, stärker bevorzugt wenigstens 90 % ee, noch stärker bevorzugt wenigstens 95 % ee und insbesondere wenigstens 98 % ee aufweisen.

5

In einer Ausführungsform der Erfindung liegen die erfindungsgemäßen Verbindungen als im Wesentlichen enantiomerenreine Verbindungen vor. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, die einen Enantiomerenüberschuss von wenigstens 85 % ee, stärker bevorzugt von wenigstens 90 % ee, noch stärker bevorzugt von wenigstens 95 % ee und insbesondere von wenigstens 98 % ee aufweisen.

10

Gegenstand der Erfindung sind somit sowohl die reinen Enantiomere als auch deren Gemische, z.B. Gemische, in denen ein Enantiomer in angereicherter Form vorliegt, aber auch die Racemate. Gegenstand der Erfindung sind auch die pharmazeutisch verträglichen Salze und die Prodrugs der reinen Enantiomere von Verbindungen I sowie die Enantiomere-

15

gemische in Form der pharmazeutisch verträglichen Salze und der Prodrugs von Verbindungen I.

Im Folgenden werden beispielhafte Synthesewege zur Herstellung der erfindungsgemäßen Oxindol-Derivate beschrieben.

20

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann unter Verwendung der in WO 2005/030755 und WO 2006/005603 beschriebenen Vorschriften zur Synthese analoger Verbindungen erfolgen und ist beispielhaft in den Syntheschemata 1 bis 5 skizziert. In diesen Syntheschemata besitzen die Variablen die gleichen Bedeutungen wie in der Formel I.

25

Die 3-Hydroxy-1,3-dihydroindol-2-one IV können durch Addition von metallierten Benzolen oder Heterocyclen III an die 3-Keto-Gruppe der Isatine II erhalten werden. Die metallierten Benzole oder Heterocyclen, wie beispielsweise die entsprechenden Grignard- (Mg) oder Organyllithium-Verbindungen, können in üblicher Weise aus Halogen- oder Kohlenwasserstoffverbindungen erhalten werden. Beispielhafte Vorschriften sind im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 13, 1-2, Kap. Mg- bzw. Li-Verbindungen, enthalten. Die Isatine II sind entweder kommerziell erhältlich oder wurden in Analogie zu in der Literatur beschriebenen Methoden hergestellt (Advances in Heterocyclic Chemistry, A.R.

30

35

Katritzky and A.J. Boulton, Academic Press, New York, 1975, 18, 2-58; J. Brazil. Chem. Soc. 12, 273-324, 2001).

Die 3-Hydroxyoxindole IV, die im 6-Ring-Aromaten beispielsweise in der 5- und/oder 6-
5 Position als Rest R^7 oder R^8 ein Iod oder Brom enthalten, können mit KCN oder $Zn(CN)_2$
unter Pd(0)-Katalyse in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, ge-
gebenenfalls auch unter Zusatz von Basen wie K_2CO_3 oder anderen Carbonaten oder
Aminen, bei höherer Temperatur in das analoge cyanhaltige 3-Hydroxyoxindol IV über-
führt werden. Als Pd(0)-Salze kann man zum Beispiel Übergangsmetallkomplexe neh-
10 men, die in situ aus $PdCl_2$ oder $Pd(OAc)_2$ durch Zugabe von Phosphinen wie Tris(ortho-
tolyl)phosphin hergestellt werden. Ebenso können kommerzielle Palladium-Komplexe wie
beispielsweise der Katalysator Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und / oder Zusät-
ze von Phosphin-Liganden eingesetzt werden.

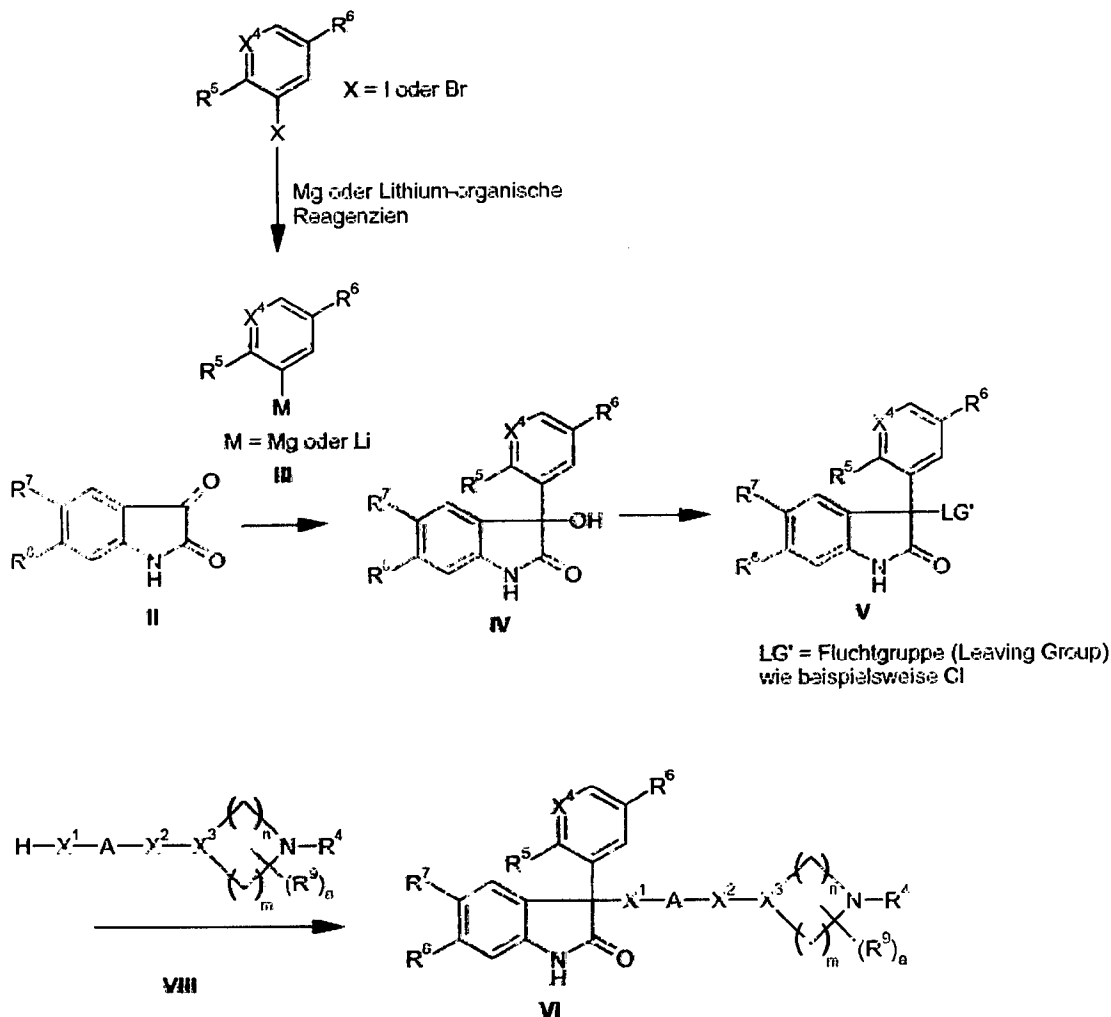
15 Die 3-Hydroxyoxindole IV können in die Verbindungen V überführt werden, welche eine
Fluchtgruppe LG' in 3-Stellung tragen, wobei die Fluchtgruppe LG' eine übliche Abgangs-
gruppe ist, wie zum Beispiel Chlorid oder Bromid, aber auch aktiviertes OH, wie Tosylat
oder Triflat. Das Zwischenprodukt V mit zum Beispiel $LG' = \text{Chlor}$ kann durch Behandlung
des Alkohols IV mit Thionylchlorid in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel Pyridin, in
20 einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dichlormethan, hergestellt werden.

Die Verbindungen V können anschließend mit einer Carbonsäure, einem Carboxamid,
einem Amin oder einem Alkohol VIII in einer Substitutionsreaktion zu den Aminen VI um-
gesetzt werden. Die Verbindungen VI können anschließend durch Behandlung mit Sul-
25 fonsäurechloriden VII nach Deprotonierung mit einer starken Base, wie zum Beispiel Kali-
um-*tert*-butylat oder Natriumhydrid in DMF, in das sulfonylierte Produkt I überführt wer-
den. Die eingesetzten Sulfonsäurechloride VII können entweder käuflich erworben oder
nach bekannten Verfahren (zum Beispiel J. Med. Chem. 40, 1149 (1997)) hergestellt wer-
den. (Syntheschema 1)

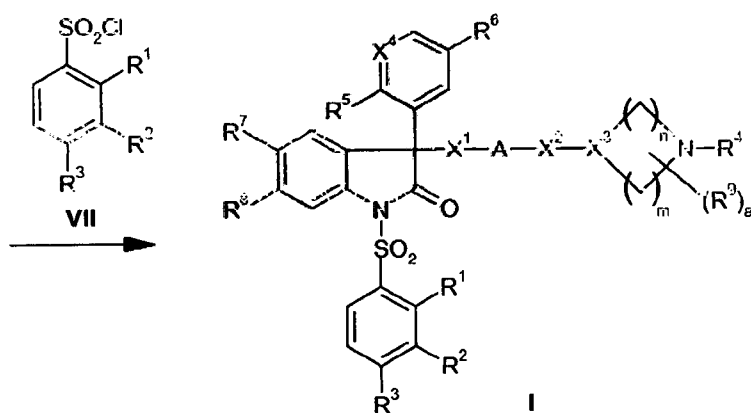
30 Die Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen I mit $R^4 = H$ kann durch Verwen-
dung entsprechender Boc-geschützter Verbindungen VIII ($R^4 = \text{Boc}$) erfolgen. Die Boc-
Schutzgruppe kann anschließend entfernt werden, zum Beispiel durch Behandlung mit
Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Die Verbindungen VIII sind entweder käuflich erwerblich oder können durch übliche Substitutionsreaktionen am (Hetero)Aromaten A, gegebenenfalls unter Anwendung von Schutzgruppentechnik, hergestellt werden.

5 Syntheschema 1:



67



Verbindungen I, in denen X^1 für $\text{-NR}^{11}\text{-CO-}$ steht, können alternativ dadurch hergestellt werden, dass man die Verbindungen V mit Aminen, wie beispielsweise Ammoniak oder einem Amin NH_2R^{11} , in einer Substitutionsreaktion zu den Aminen IX umsetzt.

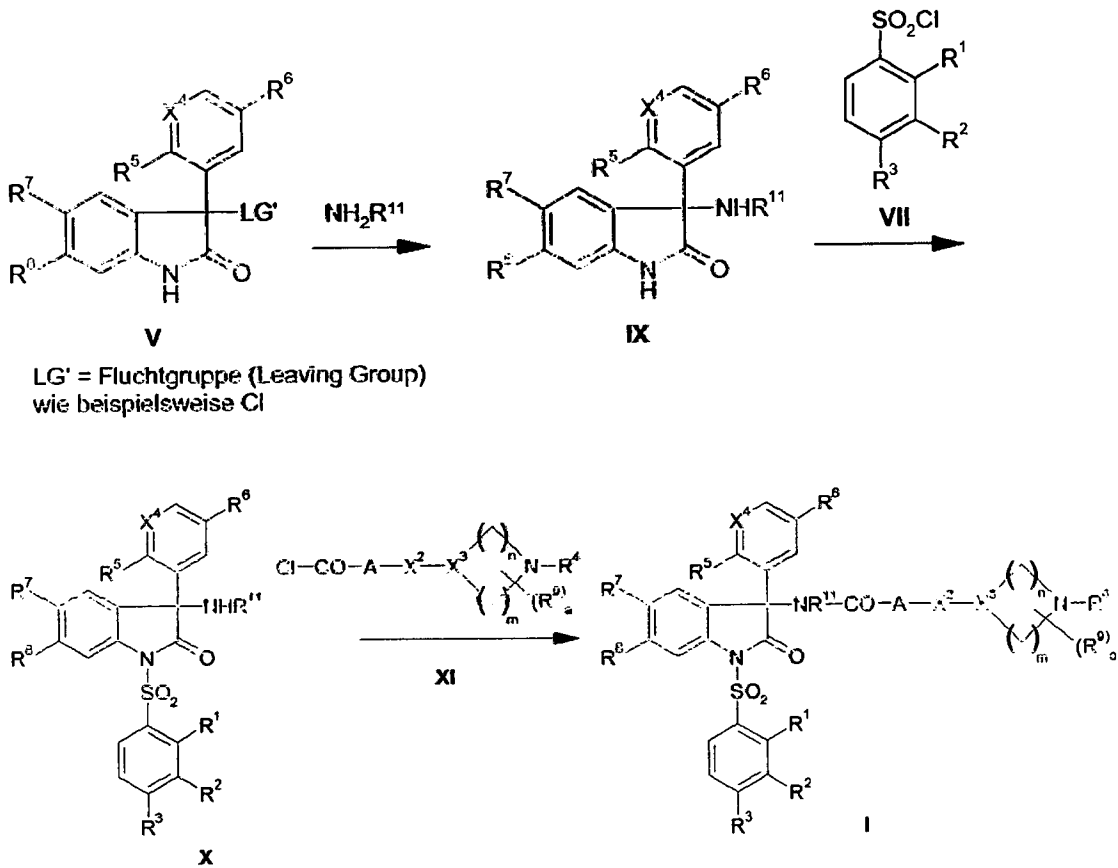
Die Verbindungen IX können anschließend durch Behandlung mit Sulfonsäurechloriden VII nach Deprotonierung mit einer starken Base, wie zum Beispiel Kalium-*tert*-butylat oder Natriumhydrid in DMF, in das sulfonylierte Produkt X überführt werden. Die eingesetzten Sulfonsäurechloride VII können entweder käuflich erworben oder nach bekannten Verfahren (zum Beispiel J. Med. Chem. 40, 1149 (1997)) hergestellt werden.

Die anschließende Umsetzung mit Carbonylchloriden XI führt zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit Carboxamid-Brücke ($\text{X}^1 = \text{NR}^{11}\text{-CO-}$).

Die Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen I mit $\text{R}^4 = \text{H}$ kann durch Verwendung entsprechender Boc-geschützter Verbindungen XI ($\text{R}^4 = \text{Boc}$) erfolgen. Die Boc-Schutzgruppe kann anschließend entfernt werden, zum Beispiel durch Behandlung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Die Verbindungen XI sind entweder käuflich erwerblich oder können durch übliche Substitutionsreaktionen am (Hetero)Aromaten A, gegebenenfalls unter Anwendung von Schutzgruppentechnik, hergestellt werden.

Syntheschema 2:



5 Alternativ kann die Sulfonylierung in Schema 2 auch erst nach der Umsetzung mit der Verbindung XI durchgeführt werden.

Verbindungen der Formel I, worin X^2 für eine Einfachbindung steht und X^3 für N steht, können alternativ auch dadurch hergestellt werden, dass man in den obigen Reaktionsschemata 1 und 2 anstelle der Verbindung VIII (in Schema 1) bzw. anstelle der Verbindung XI (in Schema 2) eine Verbindung XII (Reaktionsschema 3) bzw. eine Verbindung XIII (Reaktionsschema 4) einsetzt, worin R^{12} für Halogen, CN, OR^a oder NR^bR^c steht, worin R^a für H, C_1-C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht; und R^b und R^c unabhängig voneinander für H, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl oder Benzyl stehen, und vorzugsweise für Halogen, insbesondere Br steht. Die in Schema 3 resultierende Verbindung XIV kann anschließend mit dem cyclischen Amin XV unter Palladium-Katalyse gemäß dem in Tetrahedron Asym. 1999, 10, 1831 beschriebenen Verfahren zur Verbindung XVI gekuppelt werden, welche analog der oben beschriebenen Sulfonylierungsreaktion mit dem Sulfonylchlorid VII in die erfindungsgemäße Verbindung I'

überführt werden kann, worin X^2 für eine Einfachbindung steht und X^3 für N steht. Die in Schema 4 resultierende Verbindung XVII kann mit dem cyclischen Amin XV unter Palladium-Katalyse gemäß dem in Tetrahedron Asym. 1999, 10, 1831 beschriebenen Verfahren zur Verbindung I' gekuppelt werden.

5

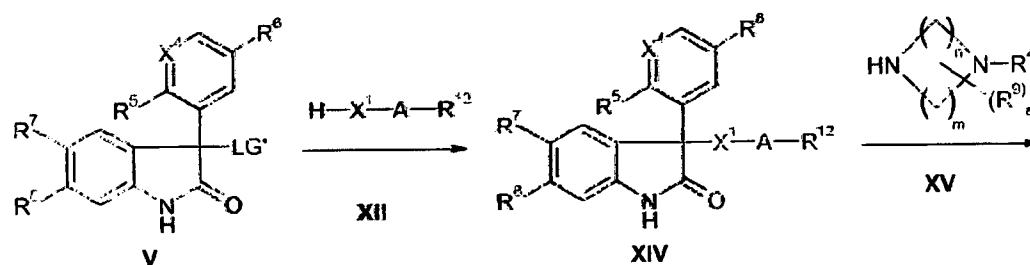
Verbindung XIV kann alternativ auch zuerst der Sulfonylierungsreaktion unter Erhalt der Verbindung XVIII unterworfen werden und dann erst mit dem Amin der Formel XV zur Verbindung I umgesetzt werden (Reaktionsschema 5).

10 Die Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen I' mit $R^4 = H$ kann durch Verwendung entsprechender Boc-geschützter Verbindungen XV ($R^4 = \text{Boc}$) erfolgen. Die Boc-Schutzgruppe kann anschließend entfernt werden, zum Beispiel durch Behandlung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

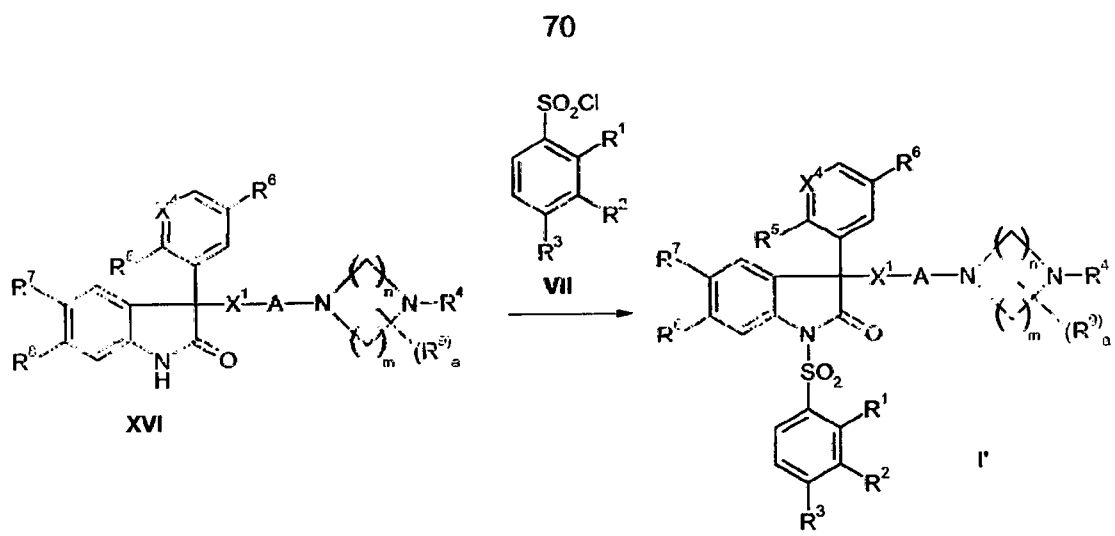
15 Die Verbindungen XII, XIII und XV sind entweder käuflich erwerblich oder können durch übliche Substitutionsreaktionen am (Hetero)Aromaten A bzw. am N-Heterocyclus, gegebenenfalls unter Anwendung von Schutzgruppentechnik, hergestellt werden.

Reaktionsschema 3

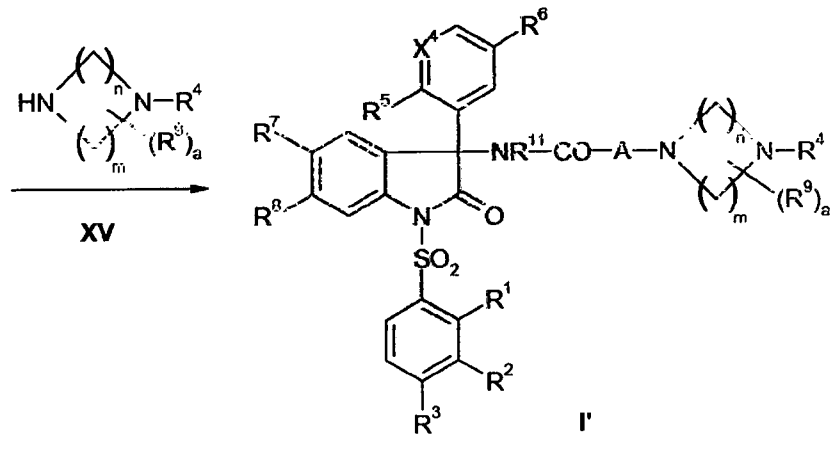
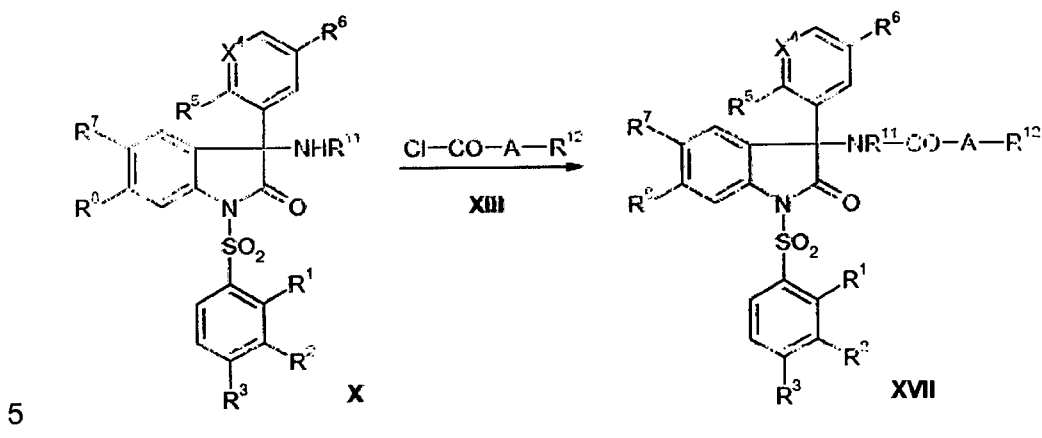
20



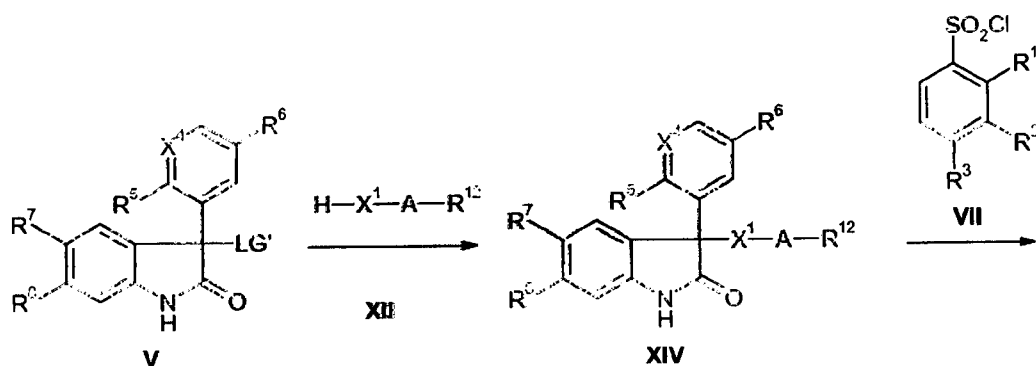
LG' = Fluchtgruppe (Leaving Group)
wie beispielsweise Cl



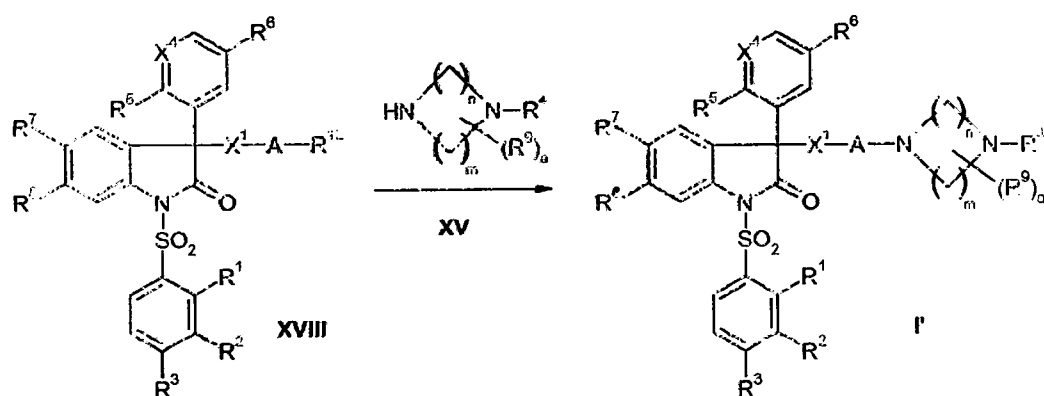
Reaktionsschema 4:



Reaktionsschema 5:

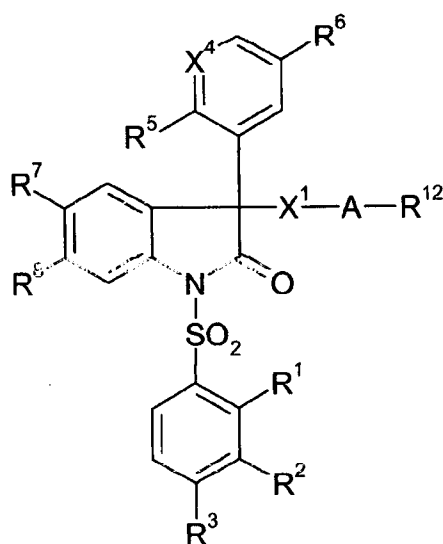


LG' = Fluchtgruppe (Leaving Group)
wie beispielsweise Cl



- 5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel XVIII, die als Zwischenprodukt in der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen I eingesetzt werden:

72



(XVIII)

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^4 und A wie vorstehend für Verbindung I definiert sind; und

- 5 R^{12} für Halogen, CN, OR^a oder NR^bR^c steht, worin
 R^a für H, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht; und
 R^b und R^c unabhängig voneinander für H, C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, Phenyl oder Benzyl stehen.

- 10 Bezüglich bevorzugter Ausführungsformen der Variablen R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^4 und A wird auf die vorstehenden Ausführungen zu den entsprechenden Variablen in Verbindungen I Bezug genommen.

- 15 In der Definition von R^{12} steht Halogen vorzugsweise für Iod, Brom oder Chlor und insbesondere für Brom.

R^{12} steht vorzugsweise für Halogen oder CN und stärker bevorzugt für Halogen. Besonders bevorzugt steht R^{12} für Iod, Brom oder Chlor und insbesondere für Brom.

- 20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder eine Prodrug davon, wie vorstehend ausgeführt, und ei-

nen pharmazeutisch verträglichen Träger. Geeignete Träger hängen unter anderem von der Darreichungsform des Mittels ab und sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Einige geeignete Träger sind weiter unten beschrieben.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Vasopressin-abhängigen Krankheiten.
- 10 Vasopressin-abhängige Krankheiten sind solche, bei denen der Krankheitsverlauf zumindest teilweise von Vasopressin abhängt, d.h. Krankheiten, die einen erhöhten Vasopressin-Spiegel zeigen, der unmittelbar oder indirekt zum Krankheitsbild beitragen kann. Anders ausgedrückt sind Vasopressin-abhängige Krankheiten solche, die durch Modulation des Vasopressinrezeptors, beispielsweise durch Gabe eines Vasopressinrezeptorliganden (Agonist, Antagonist, partieller Antagonist/Agonist, inverser Agonist etc.), beeinflusst werden können.
- 15

- In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Diabetes, Insulin-Resistenz, Enuresis nocturna, Inkontinenz und Krankheiten, bei denen Blutgerinnungsstörungen auftreten, und/oder zur Verzögerung der Miktio. Unter dem Begriff „Diabetes“ sind alle Diabetesformen zu verstehen, vor allem Diabetes mellitus (einschließlich Typ I und insbesondere Typ II), Diabetes renalis und insbesondere Diabetes insipidus. Bevorzugt handelt es sich bei den Diabetesformen um Diabetes mellitus vom Typ II (mit Insulinresistenz) oder Diabetes insipidus.
- 20
- 25

- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, koronarem Spasmus, instabiler Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplastie), Ischämien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödemen, renalem Vasospasmus, Nekrose des
- 30
- 35

renalen Cortex, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des Gastrointestinaltraktes, gastritischem Vasospasmus, Hepatozinhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretender Emesis bei der Chemotherapie, und Reisekrankheit.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bzw. ihre pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs oder das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel können auch zur Behandlung von verschiedenen Vasopressin-abhängigen Beschwerden, die zentralnervöse Ursachen oder Veränderungen in der HPA-Achse (hypothalamic pituitary adrenal axis) aufweisen, verwendet werden, zum Beispiel bei affektiven Störungen, wie
- 10 depressiven Störungen und bipolaren Störungen. Dazu gehören zum Beispiel dysthyme Störungen, Phobien, posttraumatische Belastungsstörungen, generelle Angststörungen, Panikstörungen, saisonale Depressionen und Schlafstörungen.

- Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bzw. ihre pharmazeu-
- 15 tisch verträglichen Salze oder Prodrugs oder das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel zur Behandlung bei Angststörungen und stressabhängigen Angststörungen eingesetzt werden, wie zum Beispiel generalisierten Angststörungen, Phobien, posttraumatischen Angststörungen, panischen Angststörungen, obsessiv-zwanghaften Angststörungen, akuten stressabhängigen Angststörungen und Sozialphobie.

- 20 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von Gedächtnisleistungsstörungen, Morbus Alzheimer, Psychosen, psychologischen Störungen, Schlafstörungen und/oder dem Cushing Syndrom sowie allen stressabhängigen Krankheiten eingesetzt werden.

- 25 Dementsprechend betrifft eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von affektiven Störungen.

- 30 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Angststörungen und/oder stressabhängigen Angststörungen.

- 35

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Gedächtnisleistungsstörungen und/oder Morbus Alzheimer.

5

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Psychosen und/oder psychotischen Störungen.

10

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Cushing-Syndroms oder sonstigen stressabhängigen Krankheiten.

15

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schlafstörungen.

20

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von depressiven Erkrankungen. Eine besondere Form von depressiven Erkrankungen sind sogenannte childhood onset mood disorders, d.h. depressive Verstimmungen, die bereits in der Kindheit einsetzen.

25

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen und/oder thermoregulatorischen Fehlfunktionen, wie beispielsweise das „hot flush“-Symptom.

30

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch

35

verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Drogen-, Arzneimittel- und/oder durch sonstige Faktoren vermittelten Abhängigkeiten, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Stress bedingt durch den Entzug von einem oder mehreren die Abhängigkeit vermittelnden Faktoren und/oder zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Stress-induzierten Rückfällen in die Drogen-, Arzneimittel- und/oder durch sonstige Faktoren vermittelten Abhängigkeiten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schizophrenie und/oder Psychose.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Vasopressin-abhängigen Krankheiten, bei dem man einem Patienten eine wirksame Menge wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I oder wenigstens eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder einer Prodrug davon oder eines erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittels verabreicht.

Bezüglich der Definition von Vasopressin-abhängigen Krankheiten wird auf die vorstehenden Ausführungen Bezug genommen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, die ausgewählt sind unter Diabetes, Insulin-Resistenz, Enuresis nocturna, Inkontinenz und Krankheiten, bei denen Blutgerinnungsstörungen auftreten, und/oder zur Verzögerung der Miktions. Bezüglich der Definition von Diabetes wird auf die vorstehenden Ausführungen verwiesen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, die ausgewählt sind unter Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, koronarem Spasmus, instabiler Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplastie), Ischämien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödeme, renalem Vasospasmus, Nekrose des renalen Cortex, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des Gastrointestinaltraktes, gastritischem Vasospasmus, Hepatozirrhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretender Emesis bei der Chemotherapie und Reisekrankheit.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von affektiven Störungen.

- 5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Angststörungen und/oder stressabhängigen Angststörungen.

- 10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe Gedächtnisleistungsstörungen und/oder Morbus Alzheimer.

- 15 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Psychosen und/oder psychotischen Störungen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Cushing-Syndroms.

- 20 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schlafstörungen bei einem Patienten.

- 25 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von depressiven Erkrankungen. Bei den depressiven Erkrankungen sind speziell auch die childhood onset mood disorders zu nennen, d.h. depressive Verstimmungen, die bereits im Kindesalter einsetzen.

- 30 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von vasomotorischen Symptomen und/oder thermoregulatorischen Fehlfunktionen, wie beispielsweise dem „hot flush“-Symptom.

- 35 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Drogen-, Arzneimittel- und/oder durch sonstige Faktoren vermittelte Abhängigkeiten, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Stress bedingt durch den Entzug von einem oder mehreren die Abhängigkeit vermittelnden Faktoren und/oder zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Stress-induzierten Rückfällen in

die Drogen-, Arzneimittel- und/oder durch sonstige Faktoren vermittelten Abhängigkeiten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schizophrenie und/oder Psychose.

5

Bei dem mit dem erfindungsgemäßen Verfahren prophylaktisch oder therapeutisch zu behandelnden Patienten handelt es sich vorzugsweise um ein Säugetier, beispielsweise um einen Menschen oder um ein nichtmenschliches Säugetier oder um ein nichtmenschliches transgenes Säugetier. Speziell handelt es sich um einen Menschen.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs, wie vorstehend ausgeführt, können von einem Fachmann in Kenntnis der erfindungsgemäßen technischen Lehre in Ausführung und/oder in analoger Ausführung von an sich bekannten Verfahrensschritten hergestellt werden.

15

Die Verbindungen I bzw. deren Prodrugs und/oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze zeichnen sich dadurch aus, dass sie eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber mindestens einem der nahe verwandten Vasopressin/Oxytozin-Rezeptorsubtypen (zum Beispiel Vasopressin V1a, Vasopressin V2 und/oder Oxytozin) aufweisen.

20

Alternativ oder vorzugsweise zusätzlich zeichnen sich die Verbindungen I bzw. deren Prodrugs und/oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze dadurch aus, dass sie eine verbesserte metabolische Stabilität aufweisen.

25

Die metabolische Stabilität einer Verbindung kann beispielsweise gemessen werden, indem man eine Lösung dieser Verbindung mit Lebermikrosomen von bestimmten Spezies (zum Beispiel Ratte, Hund oder Mensch) inkubiert und die Halbwertszeit der Verbindung unter diesen Bedingungen bestimmt (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). Dabei kann aus einer beobachteten größeren Halbwertszeit auf eine verbesserte metabolische Stabilität der Verbindung geschlossen werden. Die Stabilität in Gegenwart von humanen Lebermikrosomen ist von besonderem Interesse, da sie eine Vorhersage für den metabolischen Abbau der Verbindung in der menschlichen Leber ermöglicht. Verbindungen mit erhöhter metabolischer Stabilität (gemessen in dem Lebermikrosomen-Test) werden deshalb wahrscheinlich auch in der Leber langsamer abgebaut. Der lang-

30

35

5 samere metabolische Abbau in der Leber kann zu höheren und/oder länger anhaltenden Konzentrationen (Wirkspiegel) der Verbindung im Körper führen, so dass die Eliminierungs-Halbwertszeit der erfindungsgemässen Verbindungen erhöht ist. Erhöhte und/oder länger anhaltende Wirkspiegel können zu einer besseren Wirksamkeit der Verbindung in der Behandlung oder Prophylaxe von verschiedenen Vasopressin-abhängigen Krankheiten führen. Außerdem kann eine verbesserte metabolische Stabilität zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe führen, da die Verbindung nach erfolgter Resorption im Darm einem geringeren metabolischen Abbau in der Leber (sogenannter „first pass effect“) unterliegt. Eine erhöhte orale Bioverfügbarkeit kann aufgrund erhöhter Konzentration (Wirkspiegel) der Verbindung zu einer besseren Wirksamkeit der Verbindung nach oraler Gabe führen.

15 Alternativ oder vorzugsweise zusätzlich zeichnen sich die Verbindungen I bzw. deren Prodrugs und/oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze dadurch aus, dass sie in Patienten oder relevanten Tiermodellen, die prognostische Aussagen für die Anwendung in der Behandlung ermöglichen, gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Oxindol-Verbindungen eine verbesserte pharmakologische Aktivität aufweisen.

20 Die erfindungsgemässen Verbindungen sind nach Verabreichung auf verschiedenen Wegen wirksam. Die Verabreichung kann beispielsweise intravenös, intramuskulär, subkutan, topisch, intratracheal, intranasal, transdermal, vaginal, rektal, sublingual, bukkal oder oral erfolgen und erfolgt häufig intravenös, intramuskulär oder insbesondere oral.

25 Die vorliegende Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine wirksame Dosis einer erfindungsgemässen Verbindung I, eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder einer Prodrug davon und geeignete pharmazeutische Träger (Arzneitträger) enthalten.

30 Diese Arzneitträger werden entsprechend der pharmazeutischen Form und der gewünschten Applikationsart gewählt und sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

35 Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I oder gegebenenfalls geeignete Salze dieser Verbindungen können zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur oralen, sublingualen, bukkalen, subkutanen, intramuskulären, intravenösen, topischen, intratrachealen, intranasalen, transdermalen, vaginalen oder rektalen Verabrei-

chung verwendet werden und Tieren oder Menschen in einheitlichen Verabreichungsformen, gemischt mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägern, zur Prophylaxe oder Behandlung der obigen Störungen oder Krankheiten verabreicht werden.

- 5 Die geeigneten Verabreichungsformen (Dosiereinheiten) umfassen Formen zur oralen Verabreichung, wie Tabletten, Gelatinekapseln, Pulver, Körnchen und Lösungen oder Suspensionen zur oralen Einnahme, Formen zur sublingualen, bukkalen, intratrachealen oder intranasalen Verabreichung, Aerosole, Implantate, Formen der subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Verabreichung und Formen der rektalen Verabreichung.

10

Zur topischen Verabreichung können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Cremes, Salben oder Lotionen verwendet werden.

15

Um den gewünschten prophylaktischen oder therapeutischen Effekt zu erzielen, kann die Dosis des Wirkstoffs zwischen 0.01 und 50 mg pro kg Körpergewicht und pro Tag variieren.

20

Jede Einheitsdosis kann 0.05 bis 5000 mg, vorzugsweise 1 bis 1000 mg, des Wirkstoffs in Kombination mit einem pharmazeutischen Träger enthalten. Diese Einheitsdosis kann 1- bis 5-mal am Tag verabreicht werden, so dass eine tägliche Dosis von 0,5 bis 25000 mg, vorzugsweise 1 bis 5000 mg, verabreicht wird.

25

Falls eine feste Zusammensetzung in Form von Tabletten zubereitet wird, wird der Wirkstoff mit einem festen pharmazeutischen Träger, wie Gelatine, Stärke, Laktose, Magnesiumstearat, Talk, Siliziumdioxid oder Ähnlichem, gemischt.

30

Die Tabletten können mit Saccharose, einem Cellulosederivat oder einer anderen geeigneten Substanz beschichtet werden oder anders behandelt werden, um eine anhaltende oder verzögerte Aktivität aufzuweisen und um eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs kontinuierlich freizugeben.

35

Eine Zubereitung in Form von Gelatinekapseln wird durch Mischen des Wirkstoffs mit einem Streckmittel und Aufnehmen der resultierenden Mischung in weiche oder harte Gelatinekapseln erhalten.

Eine Zubereitung in Form eines Sirups oder Elixiers oder zur Verabreichung in Form von Tropfen kann Wirkstoffe zusammen mit einem Süßstoff, der vorzugsweise kalorienfrei ist, Methylparaben oder Propylparaben als Antiseptika, einen Aromastoff und einen geeigneten Farbstoff enthalten.

5

Die wasserdispergierbaren Pulver oder Körnchen können die Wirkstoffe, gemischt mit Dispergiermitteln, Benetzungsmitteln oder Suspensionsmitteln, wie Polyvinylpyrrolidone, sowie Süßstoffe oder Geschmackskorrigentien, enthalten.

- 10 Eine rektale oder vaginale Verabreichung wird durch Verwendung von Zäpfchen erreicht, die mit Bindemitteln zubereitet werden, die bei rektaler Temperatur schmelzen, zum Beispiel Kakaobutter oder Polyethylenglykole. Eine parenterale Verabreichung erfolgt unter Verwendung von wässrigen Suspensionen, isotonischen Salzlösungen oder sterilen und injizierbaren Lösungen, die pharmakologisch verträgliche Dispergiermittel und/oder Be-
- 15 netzungsmittel, zum Beispiel Propylenglykol oder Polyethylenglykol, enthalten.

Der Wirkstoff kann auch als Mikrokapseln oder Zentrosome, falls geeignet mit einem oder mehreren Trägern oder Additiven, formuliert werden.

- 20 Zusätzlich zu den erfindungsgemäßen Verbindungen können die erfindungsgemäßen Mittel andere Wirkstoffe enthalten, die zur Behandlung der oben angegebenen Störungen oder Krankheiten nützlich sein können.

- Die vorliegende Erfindung betrifft somit weiterhin pharmazeutische Mittel, in denen mehrere Wirkstoffe zusammen anwesend sind, wobei mindestens einer von diesen eine erfindungsgemäße Verbindung I, Salz oder eine Prodrug davon ist.
- 25

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Beispielen näher erläutert, wobei die Beispiele nicht einschränkend zu verstehen sind.

30

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann über verschiedene Syntheserouten erfolgen. In den nachfolgenden Synthesebeispielen erfolgte die Herstellung der genannten Verbindungen analog zu den in den Reaktionsschemata 1 bis 5 skizzierten Vorgehensweisen. Die Syntheseschemata 1 bis 5 sind jedoch nur exemplarisch und nicht

35 einschränkend zu verstehen; die Synthese kann auch auf weiteren Routen erfolgen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Verwendete Abkürzungen:

- 5 DIPEA: Diisopropylethylamin
DMSO: Dimethylsulfoxid
THF: Tetrahydrofuran
TFA: Trifluoressigsäure
p: pseudo (beispielsweise pt pseudo Triplett)
10 b: breit (beispielsweise bs breites Singulett)
s: Singulett
d: Doublett
t: Triplett
m: Multiplett
15 dd: doppeltes Doublett
dt: doppeltes Triplett
tt: dreifaches Triplett

I. Herstellung der Verbindungen I

20

Die Verbindungen der Formel I wurden in Analogie zu den in den Syntheschemata 1 bis 5 beschriebenen Herstellungsverfahren synthetisiert. Die Verbindungen können durch Kristallisation und / oder präparative HPLC (RP, Eluenten Acetonitril / Wasser, 0.1 % TFA oder 0.1 % Essigsäure) gereinigt werden. Die Verbindungen I fallen dann
25 gegebenenfalls als Trifluoressigsäure-Salz, Bis(trifluoressigsäure)-Salz bzw. Essigsäure-Salz an.

1.1 Herstellung der Verbindungen I, worin X¹ für -O-C(=O)- steht

30

BEISPIEL 1:

4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoesäure-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3ylester

1.1 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoesäure-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3ylester

ESI-MS: 599.10 [M+H]⁺

5 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 10.40 (s, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 7.90 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.20 (m, 1H); 7.05 (d, 2H); 6.75 (d, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.35 (bs, 4H); 2.45 (bs, 4H); 2.20 (s, 3H); 1.05 (t, 3H).

1.2 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoesäure-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3ylester

ESI-MS: 799.20 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.35 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.75 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.20 (m, 1H); 7.00 (d, 2H); 6.75 (s, 1H); 6.70 (d, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 3.35 (bs, 4H); 2.45 (bs, 4H); 2.20 (s, 3H); 1.05 (t, 3H).

BEISPIEL 2:

20 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoesäure-5-cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3ylester

2.1 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoesäure-5-cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3ylester

25 ESI-MS: 498.20 [M+H]⁺

2.2 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoesäure-5-cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3ylester

30 ESI-MS: 668.20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.45 (d, 1H); 8.20 (m, 1H); 8.05 (m, 3H); 7.95 (d, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.70 (d, 2H); 7.25 (m, 3H); 6.95 (d, 2H); 4.10 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.35 (bs, 4H); 2.45 (bs, 4H); 2.20 (s, 3H); 0.95 (t, 3H).

35 BEISPIEL 3:

4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoesäure-5-cyano-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-

(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylester

ESI-MS: 698.25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.40 (d, 1H); 8.20 (m, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.70 (m, 3H); 7.20 (m, 1H); 6.95 (d, 2H); 6.75 (d, 1H); 6.65 (dd, 1H); 4.10 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.30 (bs, 4H); 2.40 (bs, 4H); 2.15 (s, 3H); 1.00 (t, 3H).

1.2 Herstellung der Verbindungen I, worin X¹ für -NH-C(=O)- steht

BEISPIEL 4:

N-[5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamid

4.1 3-Amino-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 465.10 [M+H]⁺

4.2 N-[5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-benzamid

ESI-MS: 569.15 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 9.65 (s, 1H); 8.20 (m, 1H); 8.05 (d, 2H); 8.00 (m, 2H); 7.90 (d, 1H); 7.80 (m, 3H); 7.55 (m, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.10 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 1.05 (t, 3H).

4.3 4-Brom-N-[5-cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-benzamid

ESI-MS: 647.05/649.05 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 9.75 (s, 1H); 8.20 (m, 1H); 8.05 (d, 2H); 8.00 (m, 2H); 7.95 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.70 (m, 4H); 7.20 (d, 1H); 7.10 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 1.05 (t, 3H).

4.4 N-[5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamid

ESI-MS: 667.25 [M+H]⁺

5 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 9.30 (s, 1H); 8.20 (m, 1H); 8.05 (m, 2H); 7.95 (m, 2H); 7.85 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.20 (d, 2H); 7.10 (m, 1H); 6.95 (d, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.25 (m, 4H); 2.45 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 1.05 (t, 3H).

BEISPIEL 5:

10 N-[5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-benzamid

ESI-MS: 681.30 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 9.30 (s, 1H); 8.20 (m, 1H); 8.05 (d, 2H); 7.95 (m, 2H); 7.85 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.20 (d, 2H); 7.10 (m, 1H); 6.95 (d, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.30 (bs, 4H); 2.50 (bs, 4H); 2.40 (bs, 2H); 1.05 (m, 6H).

BEISPIEL 6:

20 N-[5-Cyano-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamid

6.1 3-Amino-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

25

ESI-MS: 495.10 [M+H]⁺

6.2 N-[5-Cyano-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamid

30

ESI-MS: 697.30 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 9.35 (s, 1H); 8.25 (m, 1H); 8.05 (m, 2H); 7.95 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.75 (m, 3H); 7.15 (m, 1H); 7.00 (d, 2H); 6.80 (m, 2H); 4.35 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 3.35 (m, 4H); 2.50 (bs, 4H); 2.30 (s, 3H); 1.20 (t, 3H).

35

BEISPIEL 7:

N-[5-Cyano-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-benzamid

ESI-MS: 711.25 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 9.30 (s, 1H); 8.20 (m, 1H); 7.95 (m, 2H); 7.85 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.70 (m, 3H); 7.05 (m, 1H); 6.95 (d, 2H); 6.75 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.50 (s, 3H); 3.30 (bs, 4H); 2.50 (bs, 4H); 2.35 (m, 2H); 1.15 (t, 3H); 1.05 (t, 3H).

10 BEISPIEL 8:

N-[1-[4-(2,2-Difluor-ethoxy)-phenylsulfonyl]-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamid

ESI-MS: 818.20 [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 9.25 (s, 1H); 8.20 (m, 1H); 8.05 (d, 2H); 7.75 (d, 1H); 7.70 (m, 2H); 7.65 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.05 (m, 1H); 6.95 (d, 2H); 6.45 (t, J = 70 Hz, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 3.30 (m, 4H); 2.50 (m, 4H); 2.25 (m, 3H); 1.15 (t, 3H).

20 1.3 Herstellung der Verbindungen I, worin X¹ für -NH-CH₂- steht.

1.3.1 Verbindungen I, worin X¹ für -NH-CH₂- und A für 1,4-Phenylen stehen

BEISPIEL 9:

- 25 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

9.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

30

ESI-MS: 584.10 [M+H]⁺

9.2 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

35

ESI-MS: 784.20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.20 (m, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.10 (m, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 6.90 (m, 3H); 6.80 (d, 2H); 6.65 (d, 1H); 6.35 (s, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.20 (s, 4H); 3.05 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 2.55 (s, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.05 (m, 1H); 1.20 (t, 3H).

5

BEISPIEL 10:

1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-(4-piperazin-1-yl-benzylamino)-1,3-dihydro-indol-2-on als Essigsäure-Salz

10 ESI-MS: 770.15 [M+H]⁺

BEISPIEL 11:

5-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

15

11.1 5-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 492.25 [M+H]⁺

20

11.2 5-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 662.25 [M+H]⁺

25

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.15 (m, 1H); 8.10 (d, 2H); 8.05 (m, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.00 (d, 2H); 6.90 (m, 4H); 6.80 (d, 2H); 4.10 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.15 (m, 4H); 2.95 (m, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.05 (m, 1H); 1.05 (t, 3H).

30

BEISPIEL 12:

5-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

35 12.1 5-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 510.20 [M+H]⁺

5 12.2 5-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 680.20 [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.15 (m, 1H); 8.10 (d, 2H); 8.05 (m, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.00 (d, 2H); 6.90 (m, 4H); 6.80 (d, 2H); 4.10 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.15 (m, 4H); 2.90 (m, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.10 (m, 1H); 1.10 (t, 3H).

BEISPIEL 13:

15 6-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

13.1 6-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-fluor-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 510.25 [M+H]⁺

20

13.2 6-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 680.20 [M+H]⁺

25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.20-8.05 (m, 5H); 7.00 (d, 2H); 6.90 (m, 3H); 6.80 (d, 2H); 6.75 (d, 1H); 4.10 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.20 (m, 4H); 2.90 (m, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.60 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.10 (m, 1H); 1.10 (t, 3H).

BEISPIEL 14:

30 5,6-Difluor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 664.25 [M+H]⁺

35 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.15 (d, 1H); 8.10 (d, 2H); 8.05 (m, 1H); 7.95 (m, 1H); 7.00 (d, 2H); 6.90 (m, 3H); 6.80 (m, 3H); 4.15 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.15 (m, 4H); 2.90 (m, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.60 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.10 (m, 1H); 1.10 (t, 3H).

BEISPIEL 15:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

5

ESI-MS: 646.25 [M+H]⁺

BEISPIEL 16:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

10

16.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

15 ESI-MS: 483.25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.25 (d, 1H); 8.10 (m, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 7.10 (m, 1H); 7.05 (d, 1H); 6.90 (d, 2H); 4.05 (m, 3H); 3.50-3.15 (m, 6H); 3.00 (bs, 4H); 2.60 (s, 3); 0.95 (t, 3H).

20 16.2 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 653.20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.30 (d, 1H); 8.20 (m, 3H); 8.15 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.20 (m, 1H); 6.95 (d, 2H); 6.85 (d, 2H); 4.05 (m, 1H); 3.90 (m, 4H); 3.80 (m, 1H); 3.15 (m, 4H); 3.00 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.50 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 0.90 (t, 3H).

BEISPIEL 17:

1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

30

ESI-MS: 683.25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.20 (d, 1H); 8.05 (m, 3H); 7.70 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 6.95 (m, 1H); 6.80 (d, 2H); 6.75 (d, 2H); 6.65 (d, 1H); 6.50 (s, 1H); 4.05 (m, 2H); 3.80

35

(s, 3H); 3.50 (s, 3H); 3.05 (m, 4H); 2.90 (m, 1H); 2.80 (m, 1H); 2.50 (m, 4H); 2.25 (bs, 3H); 1.05 (t, 3H).

BEISPIEL 18:

- 5 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-2-trifluormethoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 737.25 [M+H]⁺

- 10 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.35 (d, 1H); 8.15 (m, 2H); 8.10 (m, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.00-6.90 (m, 4H); 6.85 (m, 3H); 4.25 (m, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.20 (m, 4H); 3.05 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.10 (m, 1H); 1.10 (t, 3H).

BEISPIEL 19:

- 15 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-1-(4-trifluormethoxy-phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 707.20 [M+H]⁺

- 20 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.30 (d, 2H); 8.20 (m, 1H); 8.10 (m, 2H); 7.70 (d, 1H); 7.40 (d, 2H); 7.25 (s, 1H); 6.95 (m, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.15 (m, 2H); 4.00 (m, 1H); 3.20 (m, 4H); 2.95 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.15 (m, 1H); 0.95 (t, 3H).

BEISPIEL 20:

- 25 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-1-[4-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-phenylsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 721.20 [M+H]⁺

- 30 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.20 (m, 3H); 8.15 (d, 1H); 8.10 (m, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.10 (d, 2H); 6.95 (m, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.35 (m, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.15 (m, 4H); 2.90 (m, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.10 (m, 1H); 1.05 (t, 3H).

BEISPIEL 21:

- 35 1-[4-(2,2-Difluor-ethoxy)-phenylsulfonyl]-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 703.20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.15 (m, 4H); 8.10 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.05 (d, 2H); 6.95 (m, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 6.05 (t, J = 70 Hz, 1H); 4.25–4.00 (m, 4H); 3.15 (m, 4H); 2.35 (m, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.10 (m, 1H); 1.05 (t, 3H).

BEISPIEL 22:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-[4-(2-fluor-ethoxy)-phenylsulfonyl]-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 685.20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.20 (d, 1H); 8.15 (m, 3H); 8.10 (m, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.05 (d, 2H); 6.95 (m, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.80 (t, 1H); 4.70 (t, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.15 (m, 4H); 2.90 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.10 (m, 1H); 1.05 (t, 3H).

BEISPIEL 23:

1-(4-Difluormethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 689.20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.20 (m, 3H); 8.10 (m, 2H); 7.70 (d, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.25 (s, 1H); 6.95 (m, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 6.55 (t, J = 70 Hz, 1H); 4.15 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.20 (m, 4H); 2.95 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.15 (m, 1H); 1.00 (t, 3H).

BEISPIEL 24:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(2-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 653.20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.30 (d, 1H); 8.20 (m, 2H); 8.10 (m, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.65 (t, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.20 (d, 1H); 6.95 (m, 2H); 6.85 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.25 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.55 (s, 3H); 3.20 (m, 4H); 3.00 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.10 (m, 1H); 1.20 (t, 3H).

BEISPIEL 25:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(3-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

5 ESI-MS: 653.20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.20 (m, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.10 (m, 1H); 7.75 (m, 2H); 7.65 (m, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.20 (m, 2H); 6.95 (m, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.20 (m, 4H); 2.90 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.15 (m, 1H); 1.05 (t, 3H).

10

BEISPIEL 26:

1-(4-Chlor-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

15 ESI-MS: 657.20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.20 (d, 1H); 8.15 (m, 4H); 7.70 (d, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.25 (s, 1H); 6.95 (m, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.10 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.20 (m, 4H); 2.95 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.10 (m, 1H); 1.05 (t, 3H).

20 BEISPIEL 27:

1-Phenylsulfonyl-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 623.25 [M+H]⁺

25 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.20 (m, 3H); 8.15 (d, 1H); 8.10 (m, 1H); 7.70 (m, 2H); 7.60 (m, 2H); 7.20 (s, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.10 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 3.20 (m, 4H); 2.90 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.15 (m, 1H); 1.00 (t, 3H).

BEISPIEL 28:

30 1-(4-Cyano-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 648.25 [M+H]⁺

35 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.35 (m, 2H); 8.25 (m, 3H); 8.15 (m, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.15 (m, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.80 (m, 2H); 3.10 (m, 4H); 3.00 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.45 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 0.80 (t, 3H).

BEISPIEL 29:

1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-benzylamino)-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril als Hydrochlorid

5

29.1 4-(4-[[5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylamino]-methyl]-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

ESI-MS: 569.30 [M+H]⁺

10

29.2 4-(4-[[5-Cyano-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylamino]-methyl]-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

29.3 4-(4-[[5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-

15

dihydro-1H-indol-3-ylamino]-methyl]-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

ESI-MS: 639.20 [M-Boc+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.25 (d, 1H); 8.10 (m, 3H); 8.05 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.10 (m, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.80 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.45 (m, 4H); 3.05 (m, 4H); 2.95 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 1.40 (s, 9H); 0.80 (t, 3H).

20

29.4 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-benzylamino)-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril als Hydrochlorid

25

ESI-MS: 669.25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.25 (d, 1H); 8.10 (m, 1H); 8.05 (d, 2H); 7.95 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.10 (m, 1H); 6.95 (d, 2H); 6.85 (d, 2H); 6.80 (d, 1H); 6.75 (s, 1H); 4.05 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.65 (m, 1H); 3.55 (s, 3H); 3.20 (bs, 4H); 3.05 (bs, 4H); 2.95 (m, 2H); 0.95 (t, 3H).

30

BEISPIEL 30:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-benzylamino)-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

35

ESI-MS: 639.30 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.25 (d, 1H); 8.10 (m, 3H); 8.05 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.10 (m, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.80 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.80 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.05 (bs, 4H); 2.95 (m, 6H); 0.80 (t, 3H).

5 BEISPIEL 31:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 667.20 [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.25 (d, 1H); 8.10 (m, 3H); 8.05 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.10 (m, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.80 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.80 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.10 (bs, 4H); 2.95 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 2.50 (bs, 4H); 2.40 (m, 2H); 1.05 (t, 3H); 0.80 (t, 3H).

15 BEISPIEL 32:

1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 697.20 [M+H]⁺

20

BEISPIEL 33:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

25 33.1 3-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 332.00 [M+H]⁺

30 33.2 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 501.25 [M+H]⁺

35 33.3 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 671.25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.20 (d, 1H); 8.15 (d, 2H); 8.10 (m, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.05 (d, 2H); 6.95 (m, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.35 (s, 3H); 3.20 (m, 4H); 2.90 (m, 1H); 2.80 (m, 1H); 2.65 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.15 (m, 1H); 1.05 (t, 3H).

BEISPIEL 34:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-benzylamino)-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

34.1 4-(4-[[5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylamino]-methyl]-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

ESI-MS: 587.25 [M+H]⁺

34.2 4-(4-[[5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylamino]-methyl]-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

ESI-MS: 757.25 [M+H]⁺

34.3 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-3-(4-piperazin-1-yl-benzylamino)-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 657.25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.25 (d, 1H); 8.20 (d, 2H); 8.10 (m, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.10 (m, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.80 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.80 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.10 (m, 4H); 2.95 (m, 6H); 0.85 (t, 3H).

BEISPIEL 35:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-6-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 685.20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.25 (d, 1H); 8.20 (d, 2H); 8.15 (m, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.10 (m, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.80 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (m, 4H);

3.75 (m, 1H); 3.10 (m, 4H); 3.00 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.50 (bs, 4H); 2.40 (m, 2H); 1.05 (t, 3H); 0.80 (t, 3H).

BEISPIEL 36:

- 5 1-[4-(2,2-Difluor-ethoxy)-phenylsulfonyl]-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 721.25 [M+H]⁺

- 10 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.25 (m, 3H); 8.10 (m, 2H); 7.90 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.35 (d, 2H); 7.15 (m, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.75 (d, 2H); 6.40 (t, J = 70 Hz, 1H); 4.45 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.05 (m, 4H); 3.00 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.45 (m, 4H); 2.25 (m, 3H); 0.85 (t, 3H).

BEISPIEL 37:

- 15 3-(2-Ethoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 652.20 [M+H]⁺

- 20 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.15 (d, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.30 (m, 3H); 7.15 (t, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.05 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.80 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.15 (m, 4H); 2.95 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 2.50 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 0.95 (t, 3H).

25

1.3.2 Verbindungen I, worin X¹ für -NH-CH₂- und A für 1,3-Phenylene stehen

BEISPIEL 38:

- 30 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

38.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

- 35 ESI-MS: 584.15 [M+H]⁺

38.2 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 784.15 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.20 (m, 2H); 8.10 (m, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.15 (m, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.80 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.60 (m, 2H); 6.40 (s, 1H); 4.25 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.20 (m, 4H); 3.10 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 2.60 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 2.15 (m, 1H); 1.20 (t, 3H).

10 BEISPIEL 39:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1-(4-methoxy-2-trifluormethoxy-phenylsulfonyl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 838.10 [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.35 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.10 (m, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.15 (m, 1H); 6.95 (m, 2H); 6.80 (m, 2H); 6.60 (d, 1H); 6.55 (d, 1H); 4.25 (m, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.20 (m, 5H); 3.00 (m, 1H); 2.60 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.10 (m, 1H); 1.15 (t, 3H).

20 BEISPIEL 40:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 754.15 [M+H]⁺

- 25 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.20 (d, 1H); 8.15 (m, 3H); 7.80 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.00 (d, 2H); 6.95 (m, 1H); 6.60 (d, 1H); 6.55 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.20 (m, 4H); 2.95 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.60 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 2.15 (m, 1H); 1.10 (t, 3H).

30 BEISPIEL 41:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1-(2-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 754.15 [M+H]⁺

- 35 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.30 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.10 (m, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.15 (m, 2H); 6.90 (m, 2H); 6.80 (d, 1H);

6.55 (s, 1H); 6.50 (d, 1H); 4.25 (m, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.15 (m, 4H); 3.10 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 2.60 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 2.15 (m, 1H); 1.20 (t, 3H).

BEISPIEL 42:

- 5 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

42.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

10

ESI-MS: 483.20 [M+H]⁺

42.2 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

15

ESI-MS: 683.10 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.35 (d, 1H); 8.20 (m, 1H); 8.10 (m, 2H); 8.00 (d, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.15 (m, 2H); 6.90 (d, 1H); 6.85 (m, 2H); 6.65 (m, 2H); 4.15 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.80 (m, 1H); 3.65 (s, 3H); 3.15 (bs, 4H); 3.10 (m, 1H); 3.00 (m, 1H); 2.50 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 1.05 (t, 3H).

20

BEISPIEL 43:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

25

ESI-MS: 653.10 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.35 (d, 1H); 8.20 (m, 3H); 8.10 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.20 (m, 1H); 7.15 (t, 1H); 6.80 (d, 1H); 6.60 (m, 2H); 4.05 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.90 (m, 4H); 3.15 (m, 4H); 3.05 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.50 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 0.90 (t, 3H).

30

BEISPIEL 44:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(2-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

35

ESI-MS: 653.10 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.35 (d, 1H); 8.20 (m, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.15 (m, 2H); 6.80 (d, 1H); 6.65 (s, 1H); 6.60 (d, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.85 (m, 1H); 3.70 (s, 3H); 3.15 (bs, 4H); 3.10 (m, 1H); 3.00 (m, 1H); 2.50 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 1.05 (t, 3H).

5

1.3.5 Verbindungen I, worin X¹ für -NH-CH₂- und A für 1,2-Phenylen stehen

BEISPIEL 45:

10 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

45.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

15

ESI-MS: 483.20 [M+H]⁺

45.2 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

20

ESI-MS: 683.15 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.20 (d, 2H); 8.10 (d, 2H); 7.75 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.00 (t, 1H); 6.90 (t, 2H); 6.85 (d, 1H); 6.60 (d, 1H); 6.25 (d, 1H); 4.20 (m, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.20 (m, 1H); 3.10 (m, 1H); 3.05 (m, 1H); 2.90 (bs, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.35 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 1.15 (t, 3H).

25

BEISPIEL 46:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

30

ESI-MS: 653.10 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.20 (m, 1H); 8.10 (m, 3H); 8.05 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.20 (m, 3H); 7.10 (t, 1H); 7.00 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.65 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 2.70 (m, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.25 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 0.70 (t, 3H).

35

BEISPIEL 47:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(2-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

5 ESI-MS: 653.10 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.30 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.10 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.15 (t, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.00 (t, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.80 (d, 2H); 4.20 (m, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.25 (m, 1H); 3.05 (m, 2H); 2.85 (m, 2H); 2.70 (m, 2H); 2.35 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 1.15 (t, 3H).

10

I.4 Herstellung der Verbindungen I, worin X¹ für -NH- steht

I.4.1 Verbindungen I, worin X¹ für -NH-, A für 1,4-Phenylen, X² für eine Einfachbindung, X³ für N, n für 2 und m für 2 stehen

15 BEISPIEL 48:

1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-iod-1,3-dihydro-indol-2-on

48.1 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-5-iod-1,3-dihydro-indol-2-on

20

Man gab Natriumhydrid (145 mg einer 50%igen Dispersion in Mineralöl, 3.03 mmol) zu einer eisgekühlten Lösung von 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-5-iod-1,3-dihydro-indol-2-on (1.0 g, 2.52 mmol) in DMF (20 ml). Man rührte die Reaktionsmischung 15 Minuten bei 0 °C und gab danach 2,4-Dimethoxy-phenylsulfonylchlorid (99 mg, 0.48 mmol) zu. Man rührte die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur, versetzte mit Wasser und filtrierte den erhaltenen Niederschlag ab. Man saugte den nach Rühren in Ethylether (50 ml) über Nacht gebildeten Niederschlag ab, wobei man 730 mg der Titelverbindung (45 % Ausbeute) erhielt.

25

30 ESI-MS: 597.05 [M+H]⁺

48.2 3-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1,3-dihydro-indol-2-on

35 Zu einer eisgekühlten Lösung von 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-5-iod-1,3-dihydro-indol-2-on (100 mg, 0.15 mmol) in Dichlormethan (30 ml)

gab man sukzessive Pyridin (40 µl, 0.46 mmol) und Thionylchlorid (35 µl, 0.46 mmol).
Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 3 Stunden.
Man gab Eiswasser zu der Reaktionsmischung und extrahierte die wässrige Phase mit
Dichlormethan. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und
5 unter vermindertem Druck eingeeengt. Das erhaltene rohe Produkt (110 mg) wurde ohne
weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.
ESI-MS: 614.90 [M+H]⁺

48.3 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-
10 yl)-phenylamino]-5-iod-1,3-dihydro-indol-2-on

Man gab 4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamin (44 mg, 0.21 mmol) zu einer Lösung von
3-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1,3-dihydro-indol-
2-on (110 mg, 0.18 mmol) in Dichlormethan (15 ml). Die Reaktionsmischung wurde in
15 einem Biotage Microwellen-Fläschen 4 Stunden bei 120 °C gerührt. Man engte die Reak-
tionsmischung unter vermindertem Druck ein. Nach chromatographischer Reinigung (Kie-
selgel, 0-8% Methanol in Dichloromethan) erhielt man 16 mg der Titelverbindung (11 %
Ausbeute).

ESI-MS: 784.20 [M+H]⁺

20 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.15 (m, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.75 (d,
1H); 7.50 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.10 (dd, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.65 (s, 1H); 6.45 (d, 2H); 6.40
(d, 2H); 4.05 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 2.95 (bs, 4H); 2.45 (bs, 4H); 2.35 (m, 2H);
1.00 (t, 3H); 0.90 (t, 3H).

25 BEISPIEL 49:

1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[4-(4-methyl-piperazin-
1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

49.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-
30 dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 570.15 [M+H]⁺

49.2 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[4-(4-methyl-
35 piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 770.70 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.25 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.45 (s, 1H); 6.95 (m, 1H); 6.55 (d, 1H); 6.35 (m, 4H); 6.25 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.35 (s, 3H); 3.05 (m, 4H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 1.20 (t, 3H).

5 BEISPIEL 50:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 740.15 [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.35 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 7.85 (d, 2H); 7.75 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.10 (m, 1H); 7.05 (d, 1H); 6.45 (d, 2H); 6.35 (d, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.05 (m, 4H); 2.60 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 0.95 (t, 3H).

BEISPIEL 51:

15 5-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

51.1 5-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

20

ESI-MS: 478.20 [M+H]⁺

51.2 5-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

25

ESI-MS: 648.15 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.25 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 7.80 (d, 2H); 7.75 (d, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.00 (m, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.45 (d, 2H); 6.35 (d, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 4.00 (s, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.05 (m, 4H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 1.05 (t, 3H).

30

BEISPIEL 52:

5-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

35

52.1 5-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 496.20 [M+H]⁺

5

52.2 5-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 666.20 [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.25 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 7.80 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.00 (t, 1H); 6.95 (d, 2H); 6.35 (d, 2H); 6.25 (d, 2H); 4.15 (m, 2H); 3.95 (s, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.05 (m, 4H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 1.05 (t, 3H).

BEISPIEL 53:

15 6-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

53.1 6-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-fluor-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

20

ESI-MS: 496.20 [M+H]⁺

53.2 6-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

25

ESI-MS: 666.20 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.25 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.85 (d, 2H); 6.95 (m, 1H); 6.90 (m, 3H); 6.35 (d, 2H); 6.25 (d, 2H); 4.15 (m, 2H); 3.95 (s, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.05 (m, 4H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 1.05 (t, 3H).

30

BEISPIEL 54:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5,6-difluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

35 54.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5,6-difluor-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 480.20 [M+H]⁺

5 5.1.2 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5,6-difluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 650.25 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.25 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 7.80 (d, 2H); 7.70 (m, 1H); 6.95 (m, 4H); 6.35 (d, 2H); 6.25 (d, 2H); 4.15 (m, 2H); 3.95 (s, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.05 (m, 10 4H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 1.05 (t, 3H).

BEISPIEL 55:

1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

15

55.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 469.25 [M+H]⁺

20

55.2 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 669.25 [M+H]⁺

25

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.30 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.00 (m, 1H); 6.55 (d, 1H); 6.30 (m, 5H); 4.25 (m, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.35 (s, 3H); 3.05 (m, 4H); 2.55 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); 1.15 (t, 3H).

BEISPIEL 56:

30 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

56.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

35

ESI-MS: 483.30 [M+H]⁺

56.2 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

5 ESI-MS: 683.30 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.30 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.00 (m, 1H); 6.60 (d, 1H); 6.30 (m, 5H); 4.25 (m, 2H); 4.00 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.30 (s, 3H); 3.10 (m, 4H); 2.65 (m, 4H); 2.55 (m, 2H); 1.15 (m, 6H).

10 BEISPIEL 57:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 653.30 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.30 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.90 (m, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.00 (t, 1H); 6.95 (d, 2H); 6.35 (d, 2H); 6.25 (d, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.80 (m, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.10 (m, 4H); 2.65 (m, 4H); 2.55 (m, 2H); 1.15 (t, 3H); 0.95 (t, 3H).

20 BEISPIEL 58:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1-(2-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 653.30 [M+H]⁺

25 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.30 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.10 (t, 2H); 7.00 (m, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.30 (m, 4H); 4.25 (m, 2H); 3.95 (s, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.35 (s, 3H); 3.15 (bs, 4H); 2.65 (bs, 4H); 2.55 (m, 2H); 1.15 (m, 6H).

30 BEISPIEL 59:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

59.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-
35 2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 487.25 [M+H]⁺

59.2 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-6-fluor-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

5

ESI-MS: 657.25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.15 (m, 2H); 8.00 (d, 2H); 7.80 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.15 (m, 3H); 6.45 (d, 2H); 6.35 (d, 2H); 6.00 (s, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.80 (m, 1H); 2.95 (bs, 4H); 2.45 (bs, 4H); 2.25 (s, 3H); 0.75 (m, 6H).

10

1.4.2 Verbindungen I, worin X¹ für -NH-, A für 1,3-Phenylene, X² für eine Einfachbindung, X³ für N, n für 2 und m für 2 stehen

BEISPIEL 60:

15

1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

60.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

20

ESI-MS: 570.15 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.20 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.00 (m, 2H); 6.55 (d, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.25 (d, 1H); 6.15 (s, 1H); 4.25 (m, 2H); 2.50 (bs, 4H); 2.30 (s, 3H); 2.05 (bs, 3H); 1.15 (t, 3H).

25

60.2 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 770.10 [M+H]⁺

30

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.15 (m, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.05 (d, 1H); 6.70 (m, 2H); 6.65 (s, 1H); 6.25 (m, 2H); 6.20 (s, 1H); 6.00 (d, 1H); 4.05 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 2.85 (m, 4H); 2.35 (bs, 4H); 2.20 (bs, 3H); 0.90 (t, 3H).

35

BEISPIEL 61:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

61.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 469.25 [M+H]⁺

61.2 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 639.25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.15 (m, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.95 (m, 4H); 7.55 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.10 (m, 2H); 6.70 (t, 1H); 6.30 (s, 1H); 6.25 (m, 1H); 6.10 (s, 1H); 5.95 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.65 (m, 1H); 2.85 (m, 4H); 2.35 (bs, 4H); 2.20 (s, 3H); 0.65 (t, 3H).

BEISPIEL 62:

1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 669.25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.15 (m, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.90 (m, 3H); 7.55 (s, 1H); 7.10 (m, 1H); 6.70 (m, 2H); 6.65 (m, 1H); 6.30 (m, 2H); 6.20 (s, 1H); 5.95 (d, 1H); 4.05 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 2.85 (m, 4H); 2.35 (bs, 4H); 2.20 (s, 3H); 0.85 (t, 3H).

1.4.3 Verbindungen I, worin X¹ für -NH-, A für 1,4-Phenylen, X² für eine Einfachbindung, X³ für CH, n für 1 und m für 1 stehen

BEISPIEL 63:

3-(4-Azetidin-3-yl-phenylamino)-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1,3-dihydro-indol-2-on als Hydrochlorid

63.1 3-[4-[3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3ylamino]-phenyl]-azetidine-1-carbonsäure-tert-butylester

ESI-MS: 626.90 [M+H]⁺

63.2 3-[4-[1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-2-oxo-2,3-
5 dihydro-1H-indol-3-ylamino]-phenyl]-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester

63.3 3-(4-Azetidin-3-yl-phenylamino)-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-
pyridin-3-yl)-5-iod-1,3-dihydro-indol-2-on als Hydrochlorid

10 ESI-MS: 765.00 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9.75 (bs, 1H); 9.45 (bs, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.00 (m, 2H); 6.90 (t, 1H); 6.55 (m, 3H); 6.45 (m, 1H); 4.55 (m, 1H); 4.30-4.00 (m, 7H); 3.85 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 1.15 (t, 3H).

15

BEISPIEL 64:

1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(1-ethyl-azetidin-3-yl)-
phenylamino]-5-iod-1,3-dihydro-indol-2-on als Trifluoressigsäuresalz

20 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 13.55 (bs, 1H); 8.15 (m, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.65 (m, 2H); 7.35 (s, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.55 (m, 4H); 6.35 (s, 1H); 4.60 (m, 2H); 4.25 (m, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.60 (m, 2H); 3.55 (s, 3H); 3.15 (m, 2H); 1.25 (t, 3H); 1.10 (t, 3H).

25 BEISPIEL 65:

3-(4-Azetidin-3-yl-phenylamino)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1-(4-methoxy-
phenylsulfonyl)-1,3-dihydro-indol-2-on

65.1 3-[4-[3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-
30 dihydro-1H-indol-3-ylamino]-phenyl]-azetidine-1-carbonsäure-tert-butylester

ESI-MS: 741.10 [M-^tBu+H]⁺

65.2 3-(4-Azetidin-3-yl-phenylamino)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1-(4-methoxy-
35 phenylsulfonyl)-1,3-dihydro-indol-2-on

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9.80 (bs, 1H); 9.45 (bs, 1H); 8.15 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.90 (d, 2H); 7.65 (m, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.00-6.80 (m, 5H); 6.45 (m, 2H); 4.30 (bs, 2H); 4.20-3.95 (m, 5H); 3.85 (s, 3H); 0.95 (t, 3H).

5 BEISPIEL 66:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(1-ethyl-azetidin-3-yl)-phenylamino]-5-iod-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-1,3-dihydro-indol-2-on als Trifluoressigsäuresalz

ESI-MS: 725.15 [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 13.55 (bs, 1H); 8.15 (m, 1H); 7.95 (m, 3H); 7.70 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 6.95 (m, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 6.45 (d, 2H); 4.60 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.65 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 1.25 (t, 3H); 0.90 (t, 3H).

15 1.4.4 Verbindungen I, worin X¹ für -NH-, A für Pyridylen, X² für eine Einfachbindung, X³ für N, n für 2 und m für 2 stehen

BEISPIEL 67:

20 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

67.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

25 ESI-MS: 571.20 [M+H]⁺

67.2 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

30 ESI-MS: 771.15 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.20 (d, 1H); 8.15 (m, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.10 (m, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.55 (s, 1H); 6.30 (d, 1H); 5.85 (s, 1H); 4.05 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.25 (m, 4H); 2.40 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 0.95 (t, 3H).

35

BEISPIEL 68:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 741.10 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.15 (m, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.90 (d, 2H); 7.80 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.15 (m, 3H); 6.85 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.75 (m, 1H); 3.50 (m, 2H); 3.05 (m, 4H); 2.85 (s, 3H); 0.70 (t, 3H).

- 10 BEISPIEL 69:

1-Phenylsulfonyl-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-ylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 711.10 [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.15 (m, 2H); 7.95 (d, 2H); 7.80 (m, 2H); 7.65 (m, 3H); 7.40 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.15 (m, 1H); 6.80 (d, 1H); 6.60 (d, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.50 (m, 2H); 3.05 (m, 4H); 2.85 (s, 3H); 0.65 (t, 3H).

- 20 1.4.5 Verbindungen 1, worin X¹ für -NH-, A für 1,4-Phenylen, X² für -C(=O)-, X³ für N, n für 2 und m für 2 stehen

BEISPIEL 70:

- 25 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

70.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

- 30 ESI-MS: 598.15 [M+H]⁺

70.2 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

- 35 ESI-MS: 768.10 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.15 (m, 1H); 8.00 (d, 2H); 7.85 (m, 2H); 7.7 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.10 (m, 1H); 7.05 (d, 2H); 7.0 (s, 1H); 6.60 (d, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.70 (m, 1H); 3.45 (bs, 4H); 2.50 (bs, 4H); 2.20 (s, 3H); 0.65 (t, 3H).

5 BEISPIEL 71:

1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-5-iod-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

ESI-MS: 798.10 [M+H]⁺

10

BEISPIEL 72:

3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

15 72.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 497.20 [M+H]⁺

20 72.2 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 667.25 [M+H]⁺

25 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.10 (m, 1H); 8.00 (m, 3H); 7.95 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.05 (m, 3H); 7.0 (s, 1H); 6.55 (d, 2H); 3.85 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.60 (m, 1H); 3.50 (bs, 4H); 2.50 (bs, 4H); 2.35 (bs, 3H); 0.55 (t, 3H).

BEISPIEL 73:

30 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 697.25 [M+H]⁺

35 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.10 (m, 1H); 8.00 (m, 3H); 7.90-7.80 (m, 4H); 7.5 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.0 (d, 2H); 6.90 (s, 1H); 6.70 (m, 2H); 6.60 (d, 2H); 4.05-3.95 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 3.40 (bs, 4H); 2.25 (bs, 4H); 2.15 (s, 3H); 0.80 (t, 3H).

1.4.6 Verbindungen I, worin X^1 für -NH-, A für 1,4-Phenylen, X^2 für -CH₂-, X^3 für N, n für 2 und m für 2 stehen

BEISPIEL 74

- 5 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

74.1 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

10

Man gab 4-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamin (425 mg, 2.07 mmol) zu einer Lösung von 3-Chlor-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril (500 mg, 1.59 mmol) in Dichlormethan (50 ml) und DIPEA (0.27 ml, 1.59 mmol) bei 0°C. Man rührte die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur und gab danach eine wässrige NaHCO₃-Lösung zu. Das wässrige Reaktionsgemisch extrahierte man mit Dichlormethan. Die vereinte organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die chromatographische Reinigung (Kieselgel, 0-20% Methanol in Dichlormethan) ergab 791 mg der Titelverbindung (99 % Ausbeute). ESI-MS: 483.25 [M+H]⁺

20

74.2 1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 683.25 [M+H]⁺

25

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.15 (m, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.90 (m, 3H); 7.5 (s, 1H); 7.1 (m, 1H); 6.80 (d, 2H); 6.70 (m, 2H); 6.50 (d, 2H); 6.45 (s, 1H); 4.05 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 3.25 (s, 2H); 2.30 (bs, 8H); 2.15 (s, 3H); 0.85 (t, 3H).

BEISPIEL 75

- 30 3-(2-Ethoxy-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] 8.15 (m, 1H); 8.05-7.95 (m, 5H); 7.55 (m, 1H); 7.20 (d, 2H); 7.10 (t, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.55 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.75 (m, 2H); 3.60 (m, 1H); 3.35 (m, 4H); 2.90 (m, 4H); 2.60 (m, 3H); 0.60 (t, 3H).

35

BEISPIEL 76

3-(2-(2,2-Difluorethoxy)-pyridin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

5 ESI-MS: 689.10 [M+H]⁺

BEISPIEL 77

1-(4-Methoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-3-yl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

10

ESI-MS: 707.20 [M+H]⁺

BEISPIEL 78

3-(2-(2,2-Difluorethoxy)-phenyl)-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylamino]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

15

ESI-MS: 688.20 [M+H]⁺

BEISPIEL 79

20 3-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-(2,2-difluorethoxy)-pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 689.10 [M+H]⁺

25 BEISPIEL 80

3-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

ESI-MS: 693.20 [M+H]⁺

30

BEISPIEL 81

3-(2-(2,2-Difluorethoxy)-phenyl)-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-1-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

35 ESI-MS: 674.20 [M+H]⁺

BEISPIEL 82

1-(2,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-3-(2-(trifluormethoxy)-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

5

ESI-MS: 736.20 [M+H]⁺

II. BESTIMMUNG DER BIOLOGISCHEN AKTIVITÄT

10

1. Vasopressin V1b Rezeptorbindungstest:

Substanzen:

Die Testsubstanzen wurden in einer Konzentration von 10^{-2} M in DMSO gelöst und in DMSO auf 5×10^{-4} M bis 5×10^{-8} M weiter verdünnt. Diese DMSO-Vorverdünnungsreihe wurde mit Testpuffer 1:10 verdünnt. Im Testansatz wurde die Substanzkonzentration nochmals 1:5 verdünnt (2 % DMSO im Ansatz).

15

Membran-Präparation:

CHO-K1 Zellen mit stabil exprimiertem humanem Vasopressin V1b Rezeptor (Klon 3H2) wurden abgeerntet und in 50 mM Tris-HCl und in Gegenwart von Proteaseinhibitoren (Roche complete Mini # 1836170) mit einem Polytron Homogenizer auf mittlerer Stellung 2x10 Sekunden homogenisiert und anschließend 1h bei 40.000 x g abzentrifugiert. Das Membranpellet wurde nochmals wie beschrieben homogenisiert und zentrifugiert und anschließend in 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 aufgenommen, homogenisiert und in Aliquots bei -190°C in flüssigem Stickstoff eingefroren aufbewahrt.

20

25

Bindungstest:

Der Bindungstest wurde in Anlehnung an die Methode von Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)) durchgeführt.

30

Inkubationspuffer war: 50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, pH 7.4.

Im Testansatz (250 µl) wurden Membranen (50 µg/ml Protein in Inkubationspuffer) von CHO-K1-Zellen mit stabil exprimierten humanen V1b Rezeptoren (Zelllinie hV1b_3H2_CHO) mit 1,5 nM ³H-AVP (8-Arg-Vasopressin, PerkinElmer #18479) in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, pH 7.4) (totale Bindung) oder zu-

35

sätzlich mit steigenden Konzentrationen an Testsubstanz (Verdrängungsexperiment) inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 1 μ M AVP (Bachem # H1780) bestimmt. Alle Bestimmungen wurden als Dreifachbestimmungen durchgeführt. Nach Inkubation (60 Minuten bei Raumtemperatur), wurde der freie Radioligand mittels Vakuumfiltration (Skatron cell harvester 7000) über Wathman GF/B Glasfaserfiltermatten abfiltriert und die Filter in Szintillationsgefäße überführt. Die Flüssigszintillationsmessung erfolgte in einem Tricarb-Gerät Model 2000 oder 2200CA (Packard). Die Umrechnung der gemessenen cpm in dpm wurde mit Hilfe einer Standardquenreihe durchgeführt.

10 Auswertung:

Die Bindungsparameter wurden durch nichtlineare Regression in SAS berechnet. Die Algorithmen des Programms arbeiten analog zum LIGAND Auswerteprogramm (Munson PJ und Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). Der K_d -Wert von ^3H -AVP zu den rekombinanten humanen V1b-Rezeptoren beträgt 0,4 nM und wurde zur Bestimmung des K_i -Wertes herangezogen.

2. Vasopressin V1a Rezeptorbindungstest:

Substanzen:

- 20 Die Testsubstanzen wurden in einer Konzentration von 10^{-2} M in DMSO gelöst. Die weitere Verdünnung dieser DMSO-Lösungen erfolgte in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl_2 , 0.1 % BSA, pH 7,4).

Membran-Präparation:

- 25 CHO-K1 Zellen mit stabil exprimiertem humanem Vasopressin V1a Rezeptor (Klon 5) wurden abgeerntet und in 50 mM Tris-HCl und in Gegenwart von Proteaseinhibitoren (Roche complete Mini # 1836170) mit einem Polytron Homogenizer auf mittlerer Stellung 2x10 Sekunden homogenisiert und anschließend 1h bei 40.000 x g abzentrifugiert. Das Membranpellet wurde nochmals wie beschrieben homogenisiert und zentrifugiert und anschließend in 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 aufgenommen, homogenisiert und in Aliquots bei
30 -190°C in flüssigem Stickstoff eingefroren aufbewahrt.

Bindungstest:

- Der Bindungstest wurde in Anlehnung an die Methode von Tahara et al. (Tahara A et al.,
35 Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)) durchgeführt.

Inkubationspuffer war: 50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, pH 7.4.

Im Testansatz (250 µl) wurden Membranen (20 µg/ml Protein in Inkubationspuffer) von CHO-K1-Zellen mit stabil exprimierten humanen V1a Rezeptoren (Zelllinie hV1a_5_CHO) mit 0.04 nM ¹²⁵I-AVP (8-Arg-Vasopressin, NEX 128) in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, pH 7.4) (totale Bindung) oder zusätzlich mit steigenden Konzentrationen an Testsubstanz (Verdrängungsexperiment) inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 1 µM AVP (Bachem # H1780) bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden durchgeführt.

Nach Inkubation (60 Minuten bei Raumtemperatur), wurde der freie Radioligand mittels Vakuumfiltration (Skatron cell harvester 7000) über Wathman GF/B Glasfaserfiltermatten abfiltriert und die Filter in Szintillationsgefäße überführt.

Die Flüssigszintillationsmessung erfolgte in einem Tricarb-Gerät Model 2000 oder 2200CA (Packard). Die Umrechnung der gemessenen cpm in dpm wurde mit Hilfe einer Standardquenchreihe durchgeführt.

Auswertung:

Die Bindungsparameter wurden durch nichtlineare Regression in SAS berechnet. Die Algorithmen des Programms arbeiten analog zum LIGAND Auswerteprogramm (Munson PJ und Rodbard D, Analytical Biochem. 167, 220-239 (1980)). Der K_d-Wert von ¹²⁵I-AVP zu den rekombinanten hV1a-Rezeptoren wurde in Sättigungsexperimenten bestimmt. Ein K_d-Wert von 1,33 nM wurde zur Bestimmung des K_i-Wertes herangezogen.

3. Vasopressin V2 Rezeptorbindungstest:

Substanzen:

Die Testsubstanzen wurden in einer Konzentration von 10⁻² M in DMSO gelöst. Die weitere Verdünnung dieser DMSO-Lösung erfolgte in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.1 % BSA, pH 7.4).

Membran-Präparation:

CHO-K1 Zellen mit stabil exprimiertem humanem Vasopressin V2 Rezeptor (Klon 23) wurden abgeerntet und in 50 mM Tris-HCl und in Gegenwart von Proteaseinhibitoren (Roche complete Mini # 1836170) mit einem Polytron Homogenizer auf mittlerer Stellung 2x10 Sekunden homogenisiert und anschließend 1h bei 40.000 x g abzentrifugiert. Das

Membranpellet wurde nochmals wie beschrieben homogenisiert und zentrifugiert und an-

schließlich in 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 aufgenommen, homogenisiert und in Aliquots bei -190°C in flüssigem Stickstoff eingefroren aufbewahrt.

Bindungstest:

- 5 Der Bindungstest wurde in Anlehnung an die Methode von Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)) durchgeführt.
- Inkubationspuffer war: 50 mM Tris, 10 mM MgCl_2 , 0.1% BSA, pH 7.4.
- Im Testansatz (250 μl) wurden Membranen (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Protein in Inkubationspuffer) von CHO-K1-Zellen mit stabil exprimierten humanen V2 Rezeptoren (Zelllinie hV2_23_CHO)
- 10 mit 1-2 nM ^3H -AVP (8-Arg-Vasopressin, PerkinElmer #18479) in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl_2 , 0.1% BSA, pH 7.4) (totale Bindung) oder zusätzlich mit steigenden Konzentrationen an Testsubstanz (Verdrängungsexperiment) inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 1 μM AVP (Bachem # H1780) bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden durchgeführt.
- 15 Nach Inkubation (60 Minuten bei Raumtemperatur), wurde der freie Radioligand mittels Vakuumfiltration (Skatron cell harvester 7000) über Wathman GF/B Glasfaserfiltermatten abfiltriert und die Filter in Szintillationsgefäße überführt.
- Die Flüssigszintillationsmessung erfolgte in einem Tricarb-Gerät Model 2000 oder 2200CA (Packard). Die Umrechnung der gemessenen cpm in dpm wurde mit Hilfe einer
- 20 Standardquenchreihe durchgeführt.

Auswertung:

- Die Bindungsparameter wurden durch nichtlineare Regression in SAS berechnet. Die Algorithmen des Programms arbeiten analog zum LIGAND Auswerteprogramm (Munson PJ
- 25 und Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). Der K_d -Wert von ^3H -AVP zu den rekombinanten hV2-Rezeptoren beträgt 2,4 nM und wurde zur Bestimmung des K_i -Wertes herangezogen.

4. Oxytozin-Rezeptorbindungstest

30

Substanzen:

Die Substanzen wurden in einer Konzentration von 10^{-2} M in DMSO gelöst und mit Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl_2 , 0.1% BSA, pH 7,4) verdünnt.

35 Zellpräparation:

Konfluente HEK-293 Zellen mit transient exprimierenden rekombinanten humanen Oxytozinrezeptoren wurden bei 750 x g für 5 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der Rückstand wurde in eiskaltem Lysispuffer (50 mM Tris-HCl, 10 % Glycerin, pH 7,4 und Roche Complete Protease-Inhibitor) aufgenommen und 20 Minuten bei 4 °C einem osmotischen Schock unterworfen. Danach wurden die lysierten Zellen bei 750 x g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert, der Rückstand in Inkubationspuffer aufgenommen und Aliquots von 10^7 Zellen/ml hergestellt. Die Aliquots wurden bis zur Verwendung bei -80°C eingefroren.

10 Bindungstest:

Am Tag des Versuches wurden die Zellen aufgetaut, mit Inkubationspuffer verdünnt und mit einer Multipette Combitip (Eppendorf, Hamburg) homogenisiert. Der Reaktionsansatz von 0,250 ml setzte sich zusammen aus 2 bis 5×10^6 rekombinante Zellen, 3-4 nM ^3H -Oxylozin (PerkinElmer, NET 858) in Anwesenheit von Testsubstanz (Hemmkurve) oder nur Inkubationspuffer (totale Bindung). Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-6} M Oxytozin (Bachem AG, H2510) bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden angesetzt. Gebundener und freier Radioligand wurden getrennt durch Filtration unter Vakuum mit Whatman GF/B Glasfaserfilter mit Hilfe eines Skatron Cell Harvester 7000. Die gebundene Radioaktivität wurde durch Flüssigkeitszintillationsmessung in einem Tricarb Beta-Zählgerät, Modell 2000 oder 2200CA (Packard) bestimmt.

Auswertung:

Die Bindungsparameter wurden durch nicht-lineare Regressionsanalyse berechnet (SAS), analog zum Programm LIGAND von Munson und Rodbard (Analytical Biochem 1980; 107: 220-239). Der K_d -Wert von ^3H -Oxylozin zu den rekombinanten hOT-Rezeptoren beträgt 7.6 nM und wurde zur Bestimmung des K_i -Wertes herangezogen.

5. Bestimmung der mikrosomalen Halbwertszeit:

30 Die metabolische Stabilität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in dem folgenden Test bestimmt.

Die Testsubstanzen werden in einer Konzentration von 0.5 μM wie folgt inkubiert:

35 In Mikroliterplatten werden 0.5 μM Testsubstanz zusammen mit Lebermikrosomen verschiedener Spezies (von Ratte, Mensch oder andere Spezies) (0.25 mg mikrosomales

Protein/ml) in 0.05M Kalium-Phosphatpuffer pH 7,4 bei 37 °C für 5 min vorinkubiert. Der Start der Reaktion erfolgt durch die Zugabe von NADPH (1 mg/mL). Nach 0, 5, 10, 15, 20 und 30 min werden 50 µl Aliquots entnommen und die Reaktion wird sofort mit dem gleichen Volumen an Acetonitril abgestoppt und runtergekühlt. Die Proben werden bis zur

5 Analyse eingefroren. Mittels MSMS wird die verbliebene Konzentration an nicht abgebauter Testsubstanz bestimmt. Aus der Steigung der Kurve Signal Testsubstanz/Zeiteinheit wird die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) ermittelt, wobei die Halbwertszeit der Testsubstanz unter Annahme einer Kinetik erster Ordnung aus der zeitlichen Abnahme der Konzentration der Verbindung berechnet werden kann. Die mikrosomale Clearance (mCl) berechnet sich

10 aus $mCl = \ln 2 / T_{1/2} / (\text{Gehalt an mikrosomalem Protein in mg/ml}) \times 1000 \text{ [ml/min/mg]}$ (modifiziert nach Literaturstellen: Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462; Obach, DMD, 1999 vol 27, N 11, 1350-1359).

6. Methoden zur *in vitro* Bestimmung der Cytochrom P450 (CYP) Inhibierung

15

Lumineszenzsubstrate für 2C9 und 3A4:

0.4 mg/ml humane Lebermikrosomen werden 10 min mit den zu untersuchenden Testsubstanzen (0-20 µM), den CYP-spezifischen Substraten, in 0.05 M Kaliumphosphatpuffer pH 7,4 bei 37 °C vorinkubiert. Das Cyp-spezifische Substrat für CYP 2C9 ist Luciferin H,

20 für CYP 3A4 Luciferin BE. Die Reaktion wird durch Hinzufügen von NADPH gestartet. Nach 30 min Inkubation bei RT wird das Luciferin Detektionsreagenz hinzugefügt, und das entstandene Lumineszenzsignal gemessen (modifiziert nach Literaturstelle: Promega, Technical Bulletin P450-GLO™ Assays).

25

Midazolam CYP 3A4 Time dependent Inhibition

Der Test besteht aus 2 Teilen. Einmal wird die Testsubstanz mit den Lebermikrosomen vorinkubiert (mit NADPH = Prä-Inkubation, danach Zugabe des Substrates, im 2. Teil wird das Substrat und die Testsubstanz gleichzeitig zugegeben = Co-Inkubation.

30

Prä-Inkubation:

0.05 mg/ml mikrosomales Protein (humane Lebermikrosomen) werden mit 0-10 µM (bzw 50 µM) Testsubstanz in 50 mM Kaliumphosphatpuffer 5 Min vorinkubiert. Die Reaktion wird mit NADPH gestartet. Nach 30 min werden 4 µM Midazolam (Endkonzentration) hinzugefügt und für weitere 10 Min inkubiert. 75 µl der Reaktionslösung werden nach 10 min

35 entnommen und mit 150 µl Acetonitrillösung abgestoppt.

Co-Inkubation:

0.05 mg/ml mikrosomales Protein (humane Lebermikrosomen) werden mit 4 μ M Midazolam (Endkonzentration) und 0-10 μ M (bzw 50 μ M) Testsubstanz in 50 mM Kaliumphosphatpuffer 5 min vorinkubiert. Die Reaktion wird mit NADPH gestartet. 75 μ l der Reaktionslösung werden nach 10 min entnommen und mit 150 μ l Acetonitrillösung abgestoppt. Die Proben werden bis zur MSMS-Analytik eingefroren (modifiziert nach Literaturstellen: Obdach, Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics, Vol 316, 1, 336-348, 2006; Walsky, Drug Metabolism and Disposition Vol 32, 6, 647-660, 2004).

7. Methode zur Bestimmung der Wasserlöslichkeit (in mg/ml)

Die Wasserlöslichkeit der erfindungsgemässen Verbindungen kann zum Beispiel nach der sogenannten "shake flask" Methode bestimmt werden (gemäss ASTM International: E 1143-02, *Standard test methods for measurement of aqueous solubility, Book of Standards Volume 11.05.*). Dabei wird ein Überschuss der festen Verbindung in eine Pufferlösung mit einem bestimmten pH-Wert (zum Beispiel Phosphatpuffer pH 7.4) gegeben und die entstehende Mischung geschüttelt oder gerührt, bis sich das Gleichgewicht eingestellt hat (typischerweise 24 oder 48 Stunden, manchmal auch bis zu 7 Tage). Anschließend wird der ungelöste Feststoff durch Filtrieren oder Zentrifugieren abgetrennt und die Konzentration der gelösten Verbindung durch UV-Spektroskopie oder Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (HPLC) anhand einer entsprechenden Kalibrierkurve bestimmt.

8. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Rezeptor-Bindungsuntersuchungen sind als Rezeptorbindungskonstanten [$K_i(V1b)$] bzw. Selektivitäten [$K_i(V1a)/K_i(V1b)$] ausgedrückt. Die Ergebnisse der Untersuchung der metabolischen Stabilität sind als mikrosomale Clearance (mCl) angegeben.

In diesen Tests zeigen die erfindungsgemässen Verbindungen sehr hohe Affinitäten für den V1b-Rezeptor (höchstens 100 nM, oder höchstens 10 nM, häufig < 1 nM). Außerdem zeigen die Verbindungen auch hohe Selektivitäten gegenüber dem V1a-Rezeptor und dem Oxytozin-Rezeptor.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Nummern der Verbindungen beziehen sich auf die Synthesebeispiele.

000128

Tabelle 1

5

Beispiel	$K_i(h-V1b)^*$ [nM]	$K_i(h-V1a)/K_i(h-V1b)^*$	$K_i(h-OT)/K_i(h-V1b)^*$
2	++	+++	++
3	++	+++	+
4	++	+++	++
5	++	+++	+++
6	++	+++	++
7	++	+++	++
13	+	+	++
14	++	+	++
15	++	++	+++
16	++	+++	+++
17	++	+	+
24	++	+++	+
25	+	++	+
26	+	++	+++
27	+	+	+++
28	+	+	+++
29	++	++	+
30	++	+++	+++
31	+++	+++	+++
33	+++	+++	+++
34	++	+	+++
35	++	+	+++
37	++	++	+++
38	++	+	+
40	++	++	++
41	++	++	++
43	++	+++	+
50	++	+	+++

Beispiel	$K_i(h-V1b)^*$ [nM]	$K_i(h-V1a)/K_i(h-V1b)^*$	$K_i(h-OT)/K_i(h-V1b)^*$
57	+	++	+++
59	++	++	+++
60	++	++	++
68	++	+	++
70	++	++	+
73	+	+++	++
74	++	+++	+++
75	+	++	+++
77	++	++	++
79	+	++	+++

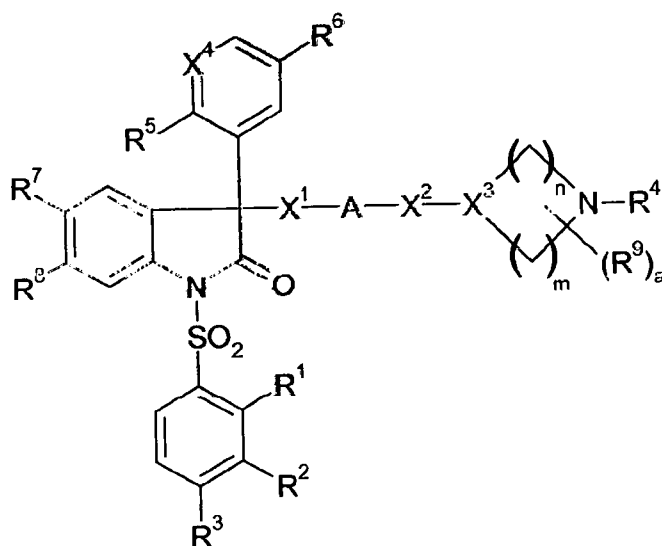
* h = human

Schlüssel:

	$K_i(V1b)$	$K_i(h-V1a)/K_i(h-V1b)$	$K_i(h-V1a)/K_i(h-OT)$
+	> 10 – 100 nm	10 - < 25	10 - < 25
++	1 – 10 nm	25 - 75	25 - 75
+++	< 1 nm	> 75	> 75

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



(I)

5

worin

X¹ für -O-, -O-CH₂-, -O-C(=O)-, -NR¹¹-, -NR¹¹-CH₂- oder -NR¹¹-C(=O)- steht;X² für eine Einfachbindung, CO oder CH₂ steht;X³ für N oder CH steht;

10

X⁴ für N oder CH steht;A für Phenylen oder 6-gliedriges Hetarylen mit 1 oder 2 Stickstoffatomen als Ringgliedern steht, wobei Phenylen oder Hetarylen durch 1 oder 2 Reste R¹⁰ substituiert sein kann;

15

R¹ und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Fluoralkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Fluoralkoxy, Halogen oder CN stehen;R² für Wasserstoff oder Methoxy steht;wobei wenigstens einer der Reste R¹, R² und R³ für Wasserstoff steht;

20

R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht;R⁵ für Ethoxy, fluoriertes Ethoxy, Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Isopropoxy steht;R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht;R⁷ für Wasserstoff, I, Br, Cl, F oder CN steht;

25

R⁸ für Wasserstoff, I, Br, Cl, F oder CN steht;R⁹ für C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₂-Fluoralkyl steht;

R¹⁰ für C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Fluoralkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder C₁-C₃-Fluoralkoxy steht;

R¹¹ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Fluoralkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Fluoralkoxy steht;

5 a für 0, 1 oder 2 steht; und
m und n unabhängig voneinander für 1 oder 2 stehen;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

10 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R¹ für Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy, Fluormethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht

3. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R¹ für Wasserstoff, Methoxy oder Trifluormethoxy steht.

15 4. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R¹ für Wasserstoff oder Methoxy steht.

5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R² für Wasserstoff steht.

20 6. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R³ für Wasserstoff oder Methoxy steht.

25 7. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R⁴ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht.

8. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R⁵ für Ethoxy oder fluoriertes Ethoxy steht.

30 9. Verbindungen nach Anspruch 8, worin R⁵ für Ethoxy, 2,2-Difluorethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy steht.

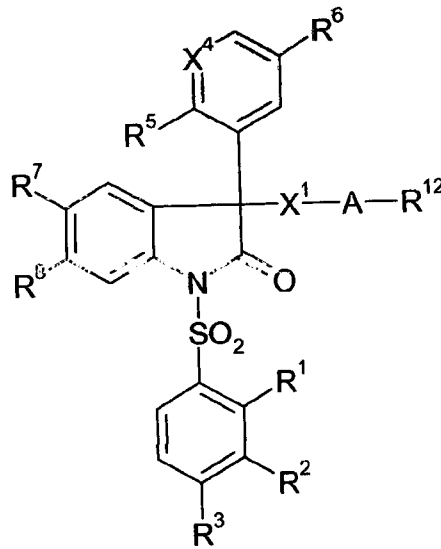
10. Verbindungen nach Anspruch 9, worin R⁵ für Ethoxy steht.

35 11. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R⁶ für Wasserstoff steht.

40 12. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R⁷ und R⁸ nicht gleichzeitig für CN stehen.

13. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R⁷ für CN steht und R⁸ für H oder F steht.
- 5 14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin R⁷ für I steht und R⁸ für H oder F steht.
- 15 15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin R⁷ für Cl steht und R⁸ für H oder F steht.
- 10 16. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R⁹ für Methyl oder Ethyl steht.
- 15 17. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R¹⁰ für Methyl oder Methoxy steht.
18. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R¹¹ für H steht.
19. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin a für 0 steht.
- 20 20. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin X¹ für -O-C(=O)-, -NH-, -NH-CH₂- oder -NH-C(=O)- steht.
21. Verbindungen nach Anspruch 20, worin X¹ für -NH-CH₂- steht.
- 25 22. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin X² für eine Einfachbindung steht.
23. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin X³ für N steht und m und n beide für 2 stehen.
- 30 24. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 22, worin X³ für CH steht und m und n beide für 2 stehen oder beide für 1 stehen oder m für 1 und n für 2 steht.
25. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin X⁴ für N steht.
- 35 26. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin A für Phenylen steht.
27. Verbindungen nach Anspruch 26, worin A für 1,4- oder 1,3-Phenylen steht.
- 40

28. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 25, worin A für Pyridylen oder Pyrimidylen steht.
29. Verbindungen nach Anspruch 28, worin A für 3,5- oder 3,6-Pyridylen steht.
- 5 30. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 27, worin
- 10 R¹ für H oder Methoxy steht;
R² für H steht;
R³ für Methoxy steht;
R⁴ für H, Methyl oder Ethyl steht;
R⁵ für Ethoxy steht;
R⁶ für H steht;
R⁷ für CN steht;
R⁸ für H oder F steht;
15 X¹ für -NH- oder -NHCH₂- steht;
X² für eine Einfachbindung steht;
X³ für N steht;
X⁴ für N steht;
A für 1,4-Phenylen steht;
20 a für 0 steht; und
m und n für 2 stehen.
31. Verbindungen nach Anspruch 30, worin
- 25 R¹ für H oder Methoxy steht;
R² für H steht;
R³ für Methoxy steht;
R⁴ für H oder Methyl steht;
R⁵ für Ethoxy steht;
R⁶ für H steht;
30 R⁷ für CN steht;
R⁸ für H oder F steht;
X¹ für -NHCH₂- steht;
X² für eine Einfachbindung steht;
X³ für N steht;
35 X⁴ für N steht;
A für 1,4-Phenylen steht;
a für 0 steht; und
m und n für 2 stehen.
- 40 32. Verbindungen der Formel XVIII



(XVIII)

worin R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X⁴, X¹ und A wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert sind und

R¹² für Halogen, CN, OR^a oder NR^bR^c steht, worin

R^a für H, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht; und

R^b und R^c unabhängig voneinander für H, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl oder Benzyl stehen.

33. Verbindungen nach Anspruch 32, worin R¹² für Halogen steht.

34. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 und/oder wenigstens ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Prodrug davon und wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

35. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Vasopressin-abhängigen Krankheiten.

36. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Diabetes, Insulin-Resistenz, Enuresis nocturna, Inkontinenz und Krankheiten, bei denen Blutgerinnungsstörungen auf-

treten, und/oder zur Verzögerung der Miktion.

- 5 37. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, koronarem Spasmus, instabiler Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplastie), Ischämien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödemen, renalem Vasospasmus, Nekrose des renalen Cortex, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des Gastrointestinaltraktes, gastrischem Vasospasmus, Hepatozirrhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretender Emesis bei der Chemotherapie, und Reisekrankheit.
- 10 38. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter affektiven Störungen.
- 15 39. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Angststörungen und stressabhängigen Angststörungen.
- 20 40. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Gedächtnisstörungen und Morbus Alzheimer.
- 25 41. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Psychosen und psychotischen Störungen.
- 30 42. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter dem Cushing-Syndrom und sonsti-
- 35 40

gen stress-abhängigen Krankheiten.

- 5 43. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Schlafstörungen.
- 10 44. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter depressiven Erkrankungen.
- 15 45. Verwendung nach Anspruch 44, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von childhood onset mood disorders.
- 20 46. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von vasomotorischen Symptomen und/oder thermoregulatorischen Fehlfunktionen.
- 25 47. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Drogen-, Arzneimittel- und/oder durch sonstige Faktoren vermittelten Abhängigkeiten; von Stress bedingt durch den Entzug von einem oder mehreren die Abhängigkeit vermittelnden Faktoren; und/oder von Stress-induzierten Rückfällen in die Drogen-, Arzneimittel- und/oder durch sonstige Faktoren vermittelte Abhängigkeiten.
- 30 48. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Schizophrenie und Psychose.
- 35 49. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die wie in einem der Ansprüche 35 bis 48 definiert sind, bei dem man einem Patienten eine wirksame Menge wenigstens einer Verbindung der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 31 oder wenigstens eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder einer Prodrug davon oder eines pharmazeutischen Mittels gemäß Anspruch 40 34 verabreicht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/068254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 A61K31/4439 A61K31/496 A61P25/00

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)

C07D

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)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with location, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/030755 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; LUBISCH WILFRIED [DE]; HORNBERGER WILFRIED []) 7 April 2005 (2005-04-07) cited in the application the whole document	1-49
A	WO 03/008407 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; DI MALTA ALAIN [FR]; GARCIA GEORGES [FR]; ROUX) 30 January 2003 (2003-01-30) cited in the application the whole document	1-49
A	WO 2007/063123 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; OOST THORSTEN [DE]; LUBISCH WILFRIED [DE]; W) 7 June 2007 (2007-06-07) the whole document	1-49

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring 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, each combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2009

Date of mailing of the international search report

29/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentstr. 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2940
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, Axel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/068254

600138

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005030755 A	07-04-2005	CA 2537598 A1	07-04-2005
		EP 1667993 A1	14-06-2006
		JP 2007507456 T	29-03-2007
		MX PA06003558 A	31-08-2006
		US 2007021607 A1	25-01-2007
		US 2005070718 A1	31-03-2005
WO 03008407 A	30-01-2003	AT 294171 T	15-05-2005
		BR 0211284 A	03-08-2004
		CA 2450437 A1	30-01-2003
		CN 1533387 A	29-09-2004
		DE 60203917 D1	02-06-2005
		DE 60203917 T2	16-02-2006
		DK 1419150 T3	29-08-2005
		EP 1419150 A2	19-05-2004
		ES 2240814 T3	16-10-2005
		FR 2827604 A1	24-01-2003
		HK 1061679 A1	22-07-2005
		HR 20040027 A2	30-06-2004
		HU 0401461 A2	28-12-2004
		IS 7079 A	15-12-2003
		JP 2004536131 T	02-12-2004
		MA 27049 A1	20-12-2004
		MX PA04000507 A	23-07-2004
		NZ 530144 A	24-03-2005
		PL 366829 A1	07-02-2005
		PT 1419150 E	31-08-2005
		UA 77181 C2	15-03-2004
		US 2004180878 A1	16-09-2004
		YU 204 A	15-12-2006
		ZA 200309717 A	15-12-2004
WO 2007063123 A	07-06-2007	EP 1957480 A1	20-08-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/068254

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D401/14 A61K31/4439 A61K31/496 A61P25/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfobjekt (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfobjekt gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Erfr. Anspruch Nr.
X	WO 2005/030755 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; LUBISCH WILFRIED [DE]; HORNBERGER WILFRIED []) 7. April 2005 (2005-04-07) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-49
A	WO 03/008407 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; DI MALTA ALAIN [FR]; GARCIA GEORGES [FR]; ROUX) 30. Januar 2003 (2003-01-30) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-49
A	WO 2007/063123 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; OOST THORSTEN [DE]; LUBISCH WILFRIED [DE]; W) 7. Juni 2007 (2007-06-07) das ganze Dokument	1-49
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders hervorstechend anzusehen ist *E* Priorität Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *V* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden *V* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelgegend ist *S* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 16. April 2009		Abgabedatum des internationalen Recherchenberichts 29/04/2009
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentkz 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bewilligungsbefugter Beauftragter Von Daacke, Axel

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Akkordzeichen

PCT/EP2008/068254

000140

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005030755 A	07-04-2005	CA 2537598 A1	07-04-2005
		EP 1667993 A1	14-06-2006
		JP 2007507456 T	29-03-2007
		MX PA06003558 A	31-08-2006
		US 2007021607 A1	25-01-2007
		US 2005070718 A1	31-03-2005
WO 03008407 A	30-01-2003	AT 294171 T	15-05-2005
		BR 0211284 A	03-08-2004
		CA 2450437 A1	30-01-2003
		CN 1533387 A	29-09-2004
		DE 60203917 D1	02-06-2005
		DE 60203917 T2	16-02-2006
		DK 1419150 T3	29-08-2005
		EP 1419150 A2	19-05-2004
		ES 2240814 T3	16-10-2005
		FR 2827604 A1	24-01-2003
		HK 1061679 A1	22-07-2005
		HR 20040027 A2	30-06-2004
		HU 0401461 A2	28-12-2004
		IS 7079 A	15-12-2003
		JP 2004536131 T	02-12-2004
		MA 27049 A1	20-12-2004
		MX PA04000507 A	23-07-2004
		NZ 530144 A	24-03-2005
		PL 366829 A1	07-02-2005
		PT 1419150 E	31-08-2005
		UA 77181 C2	15-03-2004
		US 2004180878 A1	16-09-2004
		YU 204 A	15-12-2006
		ZA 200309717 A	15-12-2004
WO 2007063123 A	07-06-2007	EP 1957480 A1	20-08-2008

DERIVADOS DE OXINDOL SUSTITUIDO Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEPENDIENTES DE LA VASOPRESINA

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de oxindol sustituido, con composiciones farmacéuticas que los comprenden y con su uso para el tratamiento de trastornos dependientes de la vasopresina.

La vasopresina es una hormona endógena que tiene efectos diversos sobre los órganos y los tejidos. Se sospecha que el sistema de la vasopresina participa en diversos estados patológicos, tales como, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca y la presión sanguínea elevada. En la actualidad se conocen tres receptores (V1a, V1b o V3 y V2) a través de los cuales la vasopresina transmite sus numerosos efectos. En consecuencia, se están investigando los antagonistas de estos receptores como novedosos abordajes terapéuticos potenciales para el tratamiento de enfermedades (M. Thibonnier, Exp.Opin. Invest. Drugs 1998, 7(5), 729-740).

En la presente se describen nuevos oxindoles sustituidos que tienen un grupo fenilsulfonilo en la posición 1. Las 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas han sido descritas con anterioridad como ligandos de los receptores de vasopresina. En WO 93/15051, WO 95/18105, WO 98/25901, WO 01/55130, WO 01/55134, WO 01/164668 y WO 01/98295 también se describen derivados que tienen grupos arilsulfonilo en la posición 1 de la estructura del oxindol. Estos compuestos difieren de los compuestos de la invención esencialmente en los sustituyentes en la posición 3.

Por consiguiente, en WO 93/15051 y WO 98/25901 se describen 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas donde la estructura del oxindol está sustituida en la posición 3 con dos radicales alquilo, que también pueden formar juntos un radical cicloalquilo (enlace espiro), como ligandos de receptores de vasopresina. Como alternativa, el anillo espiro puede comprender heteroátomos, tales como oxígeno y nitrógeno (opcionalmente con sustituyentes).

En WO 95/18105 se describen 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas que tienen un átomo de nitrógeno en la posición 3 como ligandos de receptores de vasopresina. Además, hay radicales seleccionados entre radicales alquilo, cicloalquilo, fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos unidos en la posición 3.

En WO 03/008407 se describen 1-fenilsulfoniloxindoles donde hay piridilpiperazinas unidas a través de un grupo urea, carbamato o 2-oxoetilo al oxindol en la posición 3.

Además de la afinidad de unión por el receptor de vasopresina V1b, otras
5 propiedades pueden ser ventajosas en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos dependientes de vasopresina, tales como las que se indican a continuación.

1) La selectividad por el receptor de vasopresina V1b en comparación con el receptor de vasopresina V1a, es decir, el cociente entre la afinidad de unión por el receptor V1a ($K_i(V1a)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad de unión por el
10 receptor V1b ($K_i(V1b)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)"). Un mayor cociente $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ representa una mayor selectividad por V1b.

2) La selectividad por el receptor de vasopresina V1b en comparación con el receptor de vasopresina V2, es decir, el cociente entre la afinidad de unión por el receptor V2 ($K_i(V2)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad de unión por el receptor V1b
15 ($K_i(V1b)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)"). Un mayor cociente $K_i(V2)/K_i(V1b)$ representa una mayor selectividad por V1b.

3) La selectividad por el receptor de vasopresina V1b en comparación con el receptor de oxitocina OT, es decir, el cociente entre la afinidad de unión por el receptor OT ($K_i(OT)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad de unión por el receptor V1b
20 ($K_i(V1b)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)"). Un mayor cociente $K_i(OT)/K_i(V1b)$ representa una mayor selectividad por V1b.

4) La estabilidad metabólica, por ejemplo, determinada a partir de las vidas medias, medidas in vitro, en microsomas hepáticos de diversas especies (por ejemplo, la rata o el ser humano).

25 5) Una inhibición nula o escasa de las enzimas del citocromo P450 (CYP): el citocromo P450 (CYP) es el nombre de una superfamilia de proteínas con grupos hemo que tienen actividad enzimática (de oxidasas). También son particularmente importantes para la degradación (el metabolismo) de sustancias extrañas, tales como drogas o xenobióticos, en los organismos mamíferos. Los representantes principales de los tipos y los subtipos
30 de CYP en el cuerpo humano son CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 y CYP 3A4. Si se usan

inhibidores de CYP 3A4 (por ejemplo, jugo de pomelo, cimetidina, eritromicina) simultáneamente con sustancias medicinales que son degradadas por este sistema de enzimas, y que por lo tanto compiten por el mismo sitio de unión en la enzima, su degradación puede demorarse para potenciar indeseablemente los efectos y los efectos
5 colaterales de la sustancia medicinal administrada.

6) Una solubilidad apropiada en agua (en mg/ml).

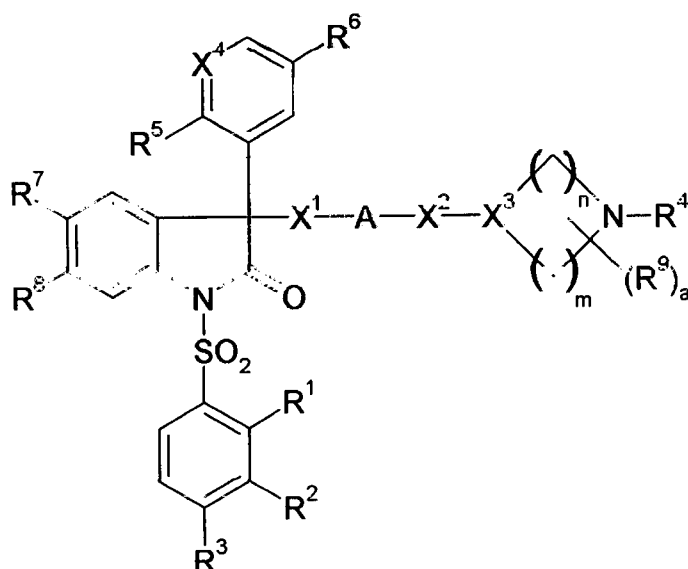
7) Una farmacocinética apropiada (progreso de la concentración del compuesto de la invención en el plasma o en el tejido, por ejemplo, el cerebro). La farmacocinética puede describirse con los siguientes parámetros: la vida media (en horas), el volumen de
10 distribución (en $\text{l}\cdot\text{kg}^{-1}$), la eliminación del plasma (en $\text{l}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$), el AUC (área bajo la curva, área bajo la curva de concentración-tiempo, en $\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{l}^{-1}$), la biodisponibilidad oral (la relación normalizada en función de la dosis entre el AUC después de la administración oral y el AUC después de la administración intravenosa), la denominada proporción entre el cerebro y el plasma (la relación entre el AUC en el tejido cerebral y el AUC en el
15 plasma).

8) Un bloqueo nulo o escaso del canal hERG: los compuestos que bloquean el canal hERG pueden prolongar el intervalo QT y dar como resultado alteraciones severas del ritmo cardiaco (por ejemplo, los denominados "torsade de pointes"). El potencial de los compuestos de bloquear el canal hERG puede determinarse por medio de un ensayo de
20 desplazamiento con dofetilide marcado, que se describe en la literatura (G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199). Una menor IC_{50} en el ensayo con dofetilide representa una mayor probabilidad de un bloqueo potente de hERG. Además, el bloqueo del canal hERG puede medirse con experimentos electrofisiológicos en células que han sido transfectadas con el canal hERG, con el
25 denominado patch clamp en células completas (G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199).

Por lo tanto, un objeto de la presente invención fue proveer compuestos para el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades dependientes de la vasopresina. Los compuestos debían tener una actividad y una selectividad elevadas, especialmente una
30 actividad y una selectividad elevadas con relación al receptor de vasopresina V1b.

Además, la sustancia de la invención debía tener una de las ventajas 1) a 8) mencionadas con anterioridad.

El objeto de la presente invención se logra mediante los compuestos de la fórmula I



(I)

5 donde

X^1 es -O-, -O-CH₂-, -O-C(=O)-, -NR¹¹-, -NR¹¹-CH₂- o -NR¹¹-C(=O)-;

X^2 es una unión simple, CO o CH₂;

X^3 es N o CH;

X^4 es N o CH;

10 A es fenileno o hetarileno de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, donde fenileno o hetarileno se pueden sustituir por 1 o 2 radicales R¹⁰;

R¹ y R³ son en forma independiente entre sí hidrógeno, C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-fluoroalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₁-C₃-fluoroalcoxi, halógeno o CN;

15 R² es hidrógeno o metoxi;

donde al menos uno de los radicales R¹, R² y R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₄-alquilo;

R⁵ es etoxi, etoxi fluorado, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o isopropoxi;

R⁶ es hidrógeno o metilo;

20 R⁷ es hidrógeno, I, Br, Cl, F o CN;

R⁸ es hidrógeno, I, Br, Cl, F o CN;

R⁹ es C₁-C₃-alquilo o C₁-C₃-fluoroalquilo;

R¹⁰ es C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-fluoroalquilo, C₁-C₃-alcoxi o C₁-C₃-fluoroalcoxi;

R¹¹ es hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi o C₁-C₄-fluoroalcoxi;

5 a es 0, 1 o 2; y

m y n son en forma independiente entre sí 1 o 2;

y sus sales aceptables farmacéuticamente y profármacos del mismo.

Por consiguiente, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula I (que también se conocerán como "compuestos I" de aquí en adelante), con sales farmacéuticamente aceptable de los compuestos I y con profármacos de los compuestos I.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, que también se conocen como sales toleradas en el ámbito fisiológico, comúnmente pueden obtenerse haciendo reaccionar la base libre de los compuestos I de la invención (es decir, de los compuestos I de acuerdo con la fórmula estructural I) con ácidos apropiados. Se detallan ejemplos de ácidos apropiados en "Fortschritte der Arzneimittelforschung", 1966, Birkhäuser Verlag, vol. 10, pp. 224-285. Éstos incluyen, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido láctico, el ácido fosfórico, el ácido metanpsulfónico, el ácido acético, el ácido fórmico, el ácido maleico y el ácido fumárico.

20 El término "profármacos" hace referencia a compuestos que son metabolizados in vivo para proveer los compuestos I de la invención. Se describen ejemplos típicos de profármacos en C.G. Wermeth (editor): The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, páginas 671-715. Éstos incluyen, por ejemplo, fosfatos, carbamatos, aminoácidos, ésteres, amidas, péptidos, ureas y semejantes. En este caso, 25 los profármacos apropiados pueden ser, por ejemplo, compuestos I donde el átomo de nitrógeno exterior del anillo exterior que contiene nitrógeno forma un enlace amida/peptídico, donde este átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo C₁-C₄-alquilcarbonilo, por ejemplo, acetilo, propionilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo o ter-butilcarbonilo (pivaloilo), con benzoólo o con un residuo de aminoácido 30 unido a través de CO, por ejemplo, glicina, alanina, serina, fenilalanina y semejantes,

unidas a través de CO, en la posición del radical R⁴. Otros profármacos apropiados son los carbamatos de alquilcarboniloxialquilo, donde el átomo de nitrógeno exterior del anillo exterior que contiene nitrógeno tiene un grupo de fórmula -C(=O)-O-CHR^a-O-C(=O)-R^b, donde R^a y R^b son independientemente C₁-C₄-alquilo, en la posición del radical R⁴. Estos carbamatos se describen, por ejemplo, en J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322. Posteriormente, estos grupos pueden eliminarse bajo las condiciones metabólicas y dar como resultado compuestos I donde R⁴ es H.

C₁-C₃-Alquilo es en el contexto de la presente invención un radical alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

C₁-C₄-Alquilo es en el contexto de la presente invención un radical alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o tert-butilo.

C₁-C₃-Fluoroalquilo es en el contexto de la presente invención un radical alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono como se define precedentemente, donde al menos un átomo de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomo de hidrógenos, se reemplazan por átomos de flúor. Son ejemplos del mismo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1- y 2-fluoroetilo, 1,1-, 1,2- y 2,2-difluoroetilo, 1,1,2-, 1,2,2 y 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, 1-, 2- y 3-fluoroprop-1-ilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- y 3,3-difluoroprop-1-ilo, 1,1,2-, 1,2,2-, 1,1,3-, 2,2,3-, 1,2,3- y 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 1- y 2-fluoroprop-2-ilo, 1,1- y 1,3-difluoroprop-2-ilo, 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo y the like.

C₁-C₄-Fluoroalquilo es en el contexto de la presente invención un radical alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono como se define precedentemente, donde al menos un átomo de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomo de hidrógenos, se reemplazan por átomos de flúor. Ejemplos del mismo, además de los radicales mencionados precedentemente, para C₁-C₃-fluoroalquilo, son 1-, 2-, 3- y 4-fluoro-n-butilo, 1,1-, 2,2-, 3,3- y 4,4-difluoro-n-butilo, 4,4,4-trifluoro-n-butilo, 3-fluoro-2-(fluorometil)-1-

propilo, 3,3-difluoro-2-(difluorometil)-1-propilo, 3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)-1-propilo y similares.

C₁-C₃-Alcoxi es en el contexto de la presente invención un radical alquilo lineal o ramificado unido por medio de un átomo de oxígeno y que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos son metoxi, etoxi, n-propoxi y isopropoxi.

C₁-C₄-Alcoxi es en el contexto de la presente invención un radical alquilo lineal o ramificado unido por medio de un átomo de oxígeno y que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Ejemplos además de los radicales mencionados precedentemente para C₁-C₃-alcoxi son n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi y tert-butoxi.

10 C₁-C₃-Fluoroalcoxi es en el contexto de la presente invención un radical alquilo lineal o ramificado unido por medio de un átomo de oxígeno y que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono como se define precedentemente, donde al menos un átomo de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomo de hidrógenos, se reemplazan por átomos de flúor. Son ejemplos del mismo fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1- y 2-fluoroetoxi, 1,1-, 15 1,2- y 2,2-difluoroetoxi, 1,1,2-, 1,2,2 y 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 1,2,2,2-tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 1-, 2- y 3-fluoroprop-1-oxi, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- y 3,3-difluoroprop-1-oxi, 1,1,2-, 1,2,2-, 1,1,3-, 2,2,3-, 1,2,3- y 3,3,3-trifluoroprop-1-oxi, 1- y 2-fluoroprop-2-oxi, 1,1- y 1,3-difluoroprop-2-oxi, 1,1,1-trifluoroprop-2-oxi y similares.

C₁-C₄-Fluoroalcoxi es en el contexto de la presente invención un radical alquilo lineal o 20 ramificado unido por medio de un átomo de oxígeno y que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono como se define precedentemente, donde al menos un átomo de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomo de hidrógenos, se reemplazan por átomos de flúor. Ejemplos del mismo además de los radicales mencionados precedentemente para C₁-C₃-fluoroalcoxi son 1-, 2-, 3- y 4-fluoro-n-butoxi, 1,1-, 2,2-, 3,3- y 4,4-difluoro-n-butoxi, 4,4,4- 25 trifluoro-n-butoxi, 3-fluoro-2-(fluorometil)-1-propoxi, 3,3-difluoro-2-(difluorometil)-1-propoxi, 3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)-1-propoxi y similares.

Etoxi fluorado es en el contexto de la presente invención etoxi donde 1, 2, 3, 4 o 5 de the átomo de hidrógenos se reemplazan por átomos de flúor. Algunos ejemplos son 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 1,2-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 1,1,2-

trifluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi y 1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi.

Halógeno es en el contexto de la presente invención flúor, cloro, bromo o yodo.

Fenileno es un radical fenilo divalente tal como 1,2-fenileno, 1,3-fenileno y 1,4-fenileno.

- 5 Hetarileno de 6 miembros con uno o dos átomos de nitrógeno como miembros del anillo es un radical piridilo divalente (piridileno) tal como 2,3-piridileno, 2,4-piridileno, 2,5-piridileno, 2,6-piridileno, 3,4-piridileno, 3,5-piridileno, 3,6-piridileno, 4,5-piridileno, 4,6-piridileno o 5,6-piridileno; es un radical pirimidilo divalente (pirimidileno) tal como 2,3-pirimidileno, 2,4-pirimidileno, 4,2-pirimidileno, 4,5-pirimidileno, 4,6-pirimidileno o 5,2-pirimidileno; es a divalent pirazina radical (pirazinileno) tal como 2,3-pirazinileno, 2,5-pirazinileno o 2,6-pirazinileno; o es un radical piridazina divalente (piridazinileno) tal como 3,4-piridazinileno, 3,5-piridazinileno, 3,6-piridazinileno o 4,5-piridazinileno.
- 10

Los compuestos de la invención de la fórmula I, sus sales aceptables farmacéuticamente y sus profármacos también pueden estar presentes en forma de solvatos o hidratos.

- 15 Solvatos significan en el contexto de la presente invención formas cristalinas de los compuestos I o de sus sales aceptables farmacéuticamente o profármacos del mismo que comprenden moléculas de solvente incorporadas en la red cristalina. Las moléculas de solvente se incorporan preferentemente en relaciones estequiométricas. Los hidratos son una forma específica de solvatos; el solvente en este caso es agua.

- 20 Las afirmaciones que se hacen a continuación con respecto a las características apropiadas y preferibles de la invención, especialmente con respecto a las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , A, a, m y n en el compuesto I, con respecto a las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{12} , X^1 , X^4 y A en el compuesto XVIII, but también con respecto a las características del proceso de la invención y del uso de acuerdo a la invención se aplican tanto tomadas por sí mismas como preferentemente en cualquier posible combinación con otra.
- 25

Los compuestos I se proveen preferentemente en forma de la base libre (por ejemplo de acuerdo a la fórmula estructural I) o en forma de sus sales de adición ácida.

Al menos uno de los radicales R^1 , R^2 , R^3 en los compuestos I es hidrógeno. Se prefiere que al menos R^2 sea hidrógeno. Se prefiere particularmente a este respecto que R^1 o R^3 o R^1 y R^3 sean diferentes de hidrógeno.

C_1 - C_3 -Alcoxi en la definición de R^1 y R^3 es preferentemente etoxi o metoxi y es específicamente metoxi. C_1 - C_3 -Fluoroalcoxi es preferentemente C_1 - C_2 -fluoroalcoxi, por ejemplo es fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1- y 2-fluoroetoxi, 1,1-, 1,2- y 2,2-difluoroetoxi, 1,1,2-, 1,2,2 y 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 1,2,2,2-tetrafluoroetoxi o pentafluoroetoxi, es preferentemente fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y es específicamente trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

En una forma de realización preferida, R^1 y R^3 son en forma independiente entre sí hidrógeno, CN, C_1 - C_3 -alcoxi o C_1 - C_3 -fluoroalcoxi. A este respecto, C_1 - C_3 -alcoxi en la definición de los radicales R^1 y R^3 es preferentemente etoxi o metoxi y es específicamente metoxi. C_1 - C_3 -Fluoroalcoxi es preferentemente C_1 - C_2 -fluoroalcoxi, por ejemplo es fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1- y 2-fluoroetoxi, 1,1-, 1,2- y 2,2-difluoroetoxi, 1,1,2-, 1,2,2 y 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 1,2,2,2-tetrafluoroetoxi o pentafluoroetoxi, es preferentemente fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y es específicamente trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

En una forma de realización particularmente preferida, R^1 es hidrógeno, metoxi, etoxi, fluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, es más preferentemente hidrógeno, metoxi o trifluorometoxi y es en particular hidrógeno o metoxi.

En una forma de realización particularmente preferida, R^2 es hidrógeno, C_1 - C_3 -alcoxi o C_1 - C_3 -fluoroalcoxi, es más preferentemente hidrógeno, metoxi, etoxi, fluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, es aún más preferentemente hidrógeno, metoxi o trifluorometoxi, es en particular hidrógeno o metoxi y es específicamente metoxi.

En una forma de realización particularmente preferida, al menos uno de los radicales R^1 y R^3 es metoxi.

En una forma de realización preferida, R^2 es hidrógeno. De manera alternativa, R^2 es preferentemente metoxi y R^1 y R^3 son simultáneamente hidrógeno. Sin embargo, R^2 es en particular preferentemente hidrógeno.

En a specific embodiment, R^1 y R^3 son metoxi y R^2 es hidrógeno; o uno de los radicales R^1 y R^3 es metoxi y el otro es hidrógeno, y R^2 es hidrógeno.

En una forma de realización preferida, R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, es en particular preferentemente hidrógeno, metilo o etilo, y es en particular hidrógeno o metilo.

En una forma de realización preferida, R^5 es etoxi o etoxi fluorado, es en particular preferentemente etoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi y es en particular etoxi.

En una forma de realización preferida, R^6 es H.

En una forma de realización particularmente preferida, R^5 es etoxi y R^6 es H. En este caso, X^4 es N o CH y es preferentemente N.

En una forma de realización alternativa particularmente preferida, R^5 es etoxi y R^6 es metilo. En este caso, X^4 es preferentemente N.

En una forma de realización alternativa particularmente preferida, R^5 es isopropoxi y R^6 es H. En este caso, X^4 es preferentemente N.

En una forma de realización alternativa particularmente preferida, R^5 es etoxi fluorado, es preferentemente 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi y es en particular preferentemente 2,2-difluoroetoxi, y R^6 es H. Al mismo tiempo en este caso, X^4 es preferentemente CH. X^4 es en particular preferentemente N.

En particular, R^5 es etoxi y R^6 es H. En este caso, X^4 es N o CH y es preferentemente N.

En una forma de realización preferida, R^7 y R^8 no son simultáneamente CN.

En una forma de realización preferida, R^7 y R^8 no son simultáneamente H.

R^7 es preferentemente F, Cl, I o CN, es en particular preferentemente I, Cl o CN y es en particular CN.

R^8 es preferentemente H o F.

En particular, R^7 es CN y R^8 es simultáneamente H o F, o R^7 es I y R^8 es simultáneamente H o F, es específicamente H, o R^7 es Cl y R^8 es simultáneamente H o F, es específicamente H.

En una forma de realización preferida, R^9 es metilo o etilo.

a es preferentemente 0 o 1 y es en particular 0.

En una forma de realización preferida, R^{10} es metilo o metoxi.

En una forma de realización preferida, R^{11} es hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo o C_1 - C_4 -alcoxi, es
5 en particular preferentemente hidrógeno, metilo o metoxi y es en particular hidrógeno.

En una forma de realización preferida, X^1 es $-O-CH_2-$, $-O-C(=O)-$, $-NR^{11}-$, $-NR^{11}-CH_2-$ o $-NR^{11}-C(=O)-$. X^1 es en particular preferentemente $-O-C(=O)-$, $-NR^{11}-$, $-NR^{11}-CH_2-$ o $-NR^{11}-C(=O)-$. X^1 es más preferentemente $-NR^{11}-$ o $-NR^{11}-CH_2-$ y es en particular $-NR^{11}-CH_2-$.

Preferentemente, en el caso de estos significados preferidos de X^1 , R^{11} tiene uno de los
10 significados preferidos indicados precedentemente y es en particular H.

En una forma de realización preferida, X^2 es una unión simple.

En una forma de realización preferida, X^3 es N. Se prefiere particularmente en este caso si
m y n son ambos 2. De manera acorde, el anillo conteniendo X^3 como miembro de anillo
es en particular preferentemente un anillo piperazin-1-ilo.

15 En una forma de realización alternativa preferida, X^3 es CH. Se prefiere particularmente
en este caso si m y n son ambos 2. De manera acorde, el anillo conteniendo X^3 como
miembro de anillo es en particular preferentemente un anillo piperidin-4-ilo.

En una forma de realización alternativa preferida, X^3 es CH. Se prefiere particularmente
en este caso si m y n son ambos 1. De manera acorde, el anillo conteniendo X^3 como
20 miembro de anillo es en particular preferentemente un anillo azetidín-3-ilo.

En una forma de realización alternativa preferida, X^3 es CH. Se prefiere particularmente
en este caso si m es 1 y n es 2. De manera acorde, el anillo conteniendo X^3 como
miembro de anillo es en particular preferentemente un anillo pirrolidin-3-ilo.

Sin embargo, se prefiere particularmente que X^3 sea N y m y n que sean ambos 2 o que
25 X^3 sea CH y m y n que sean ambos 1. En particular X^3 es N y m y n son ambos 2.

En una forma de realización preferida, A es fenileno, por ejemplo 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno.
En este caso, A es en particular preferentemente 1,3- o 1,4-fenileno y es en particular 1,4-
fenileno.

En una forma de realización alternativa preferida, A es piridileno o pirimidileno y es en particular preferentemente piridileno. En este caso, A es en particular preferentemente 3,5- o 3,6-piridileno y es en particular 3,6-piridileno.

Sin embargo, A es en particular preferentemente fenileno, por ejemplo es 1,2-, 1,3- o 1,4-
5 fenileno, es más preferentemente 1,3- o 1,4-fenileno y es en particular 1,4-fenileno.

A preferentemente no está sustituido por R¹⁰.

La invención preferentemente se relaciona con compuestos de la fórmula I donde

- R¹ es H o metoxi;
R² es H;
10 R³ es metoxi;
R⁴ es H, metilo o etilo;
R⁵ es etoxi;
R⁶ es H;
R⁷ es CN;
15 R⁸ es H o F;
X¹ es -NH- o -NHCH₂-;
X² es una unión simple;
X³ es N;
X⁴ es N;
20 A es 1,4-fenileno;
a es 0; y
m y n son 2;

y las sales aceptables farmacéuticamente y profármacos del mismo.

La invención en particular preferentemente se refiere además a los compuestos de la
25 fórmula I donde

- R¹ es H o metoxi;
R² es H;
R³ es metoxi;
R⁴ es H o metilo;
30 R⁵ es etoxi;

- R^6 es H;
 R^7 es CN;
 R^8 es H o F;
 X^1 es $-NHCH_2-$;
5 X^2 es una unión simple;
 X^3 es N;
 X^4 es N;
A es 1,4-fenileno;
a es 0; y

10 m y n son 2;

y las sales aceptables farmacéuticamente y profármacos del mismo.

La invención preferentemente se relaciona con compuestos de la fórmula I donde

- R^1 es H o metoxi;
 R^2 es H;
15 R^3 es metoxi;
 R^4 es H, metilo o etilo;
 R^5 es etoxi;
 R^6 es H;
 R^7 es I;
20 R^8 es H;
 X^1 es $-NH-$ o $-NHCH_2-$;
 X^2 es una unión simple;
 X^3 es N;
 X^4 es N;
25 A es 1,4-fenileno;
a es 0; y
m y n son 2;

y las sales aceptables farmacéuticamente y profármacos del mismo.

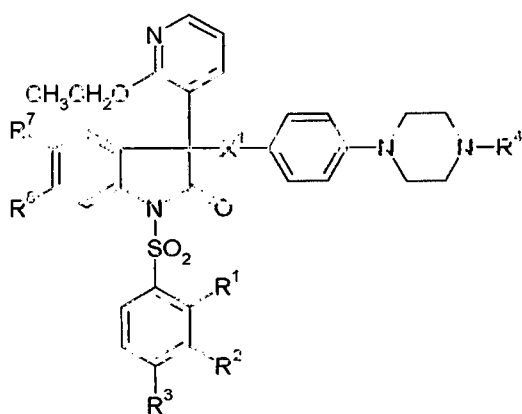
La invención en particular preferentemente se refiere además a los compuestos de la

30 fórmula I donde

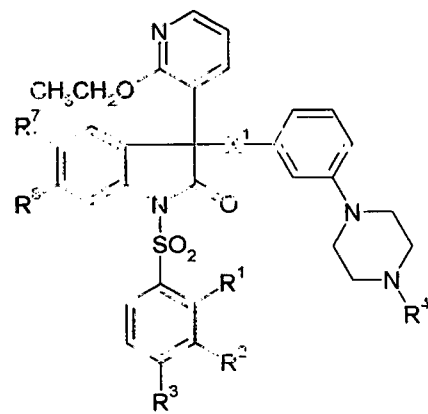
- R¹ es H o metoxi;
R² es H;
R³ es metoxi;
R⁴ es H o metilo;
5 R⁵ es etoxi;
R⁶ es H;
R⁷ es I;
R⁸ es H;
X¹ es -NHCH₂-;
10 X² es una unión simple;
X³ es N;
X⁴ es N;
A es 1,4-fenileno;
a es 0; y
15 m y n son 2;

y las sales aceptables farmacéuticamente y profármacos del mismo.

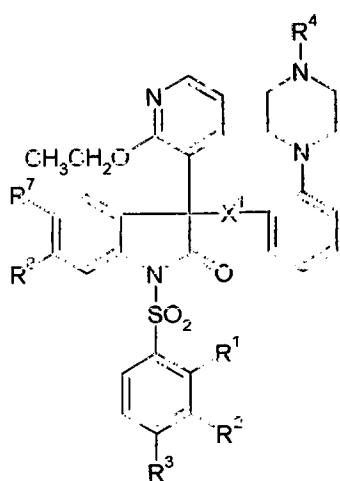
Ejemplos de realizaciones preferidas de la presente invención son compuestos de las fórmulas I,1 a I,56 y las sales aceptables farmacéuticamente y profármacos del mismo, donde los radicales X¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados preferidos generales o particulares indicados precedentemente. Los radicales R¹, R², R³, R⁴, R⁷ y R⁸ en particular preferentemente tienen los significados indicados en la tabla A.



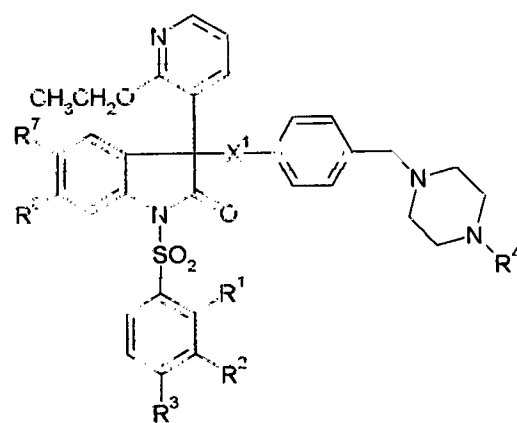
(I.1)



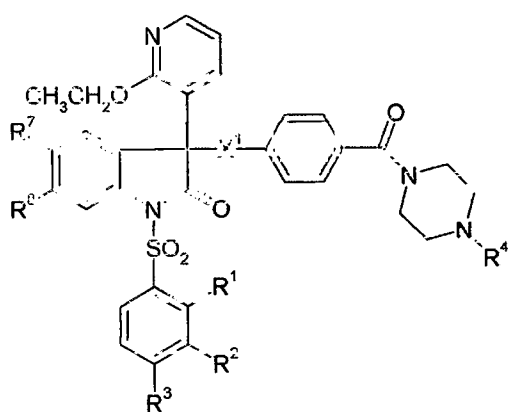
(I.2)



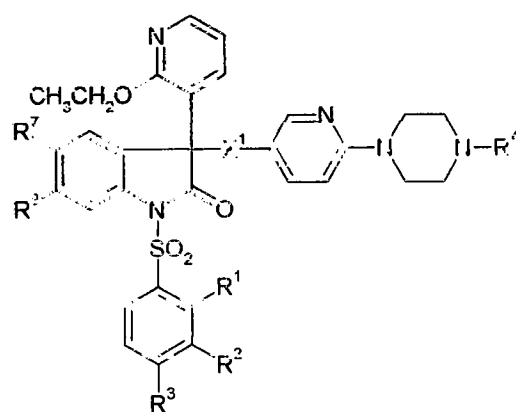
(I.3)



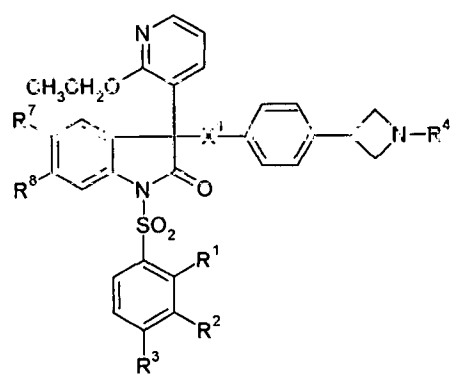
(I.4)



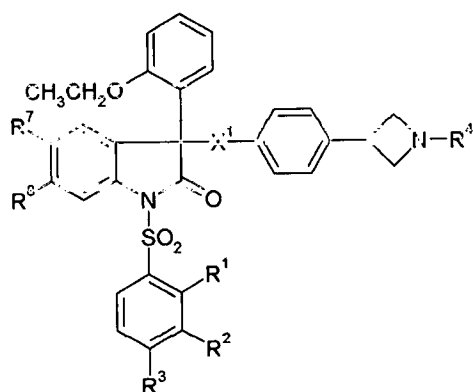
(I.5)



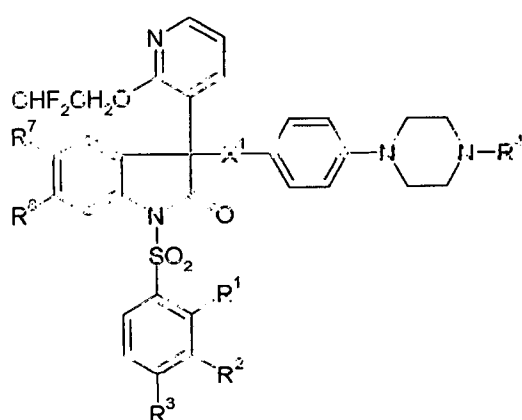
(I.6)



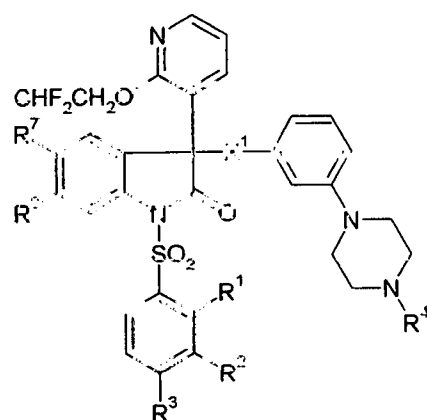
(I.7)



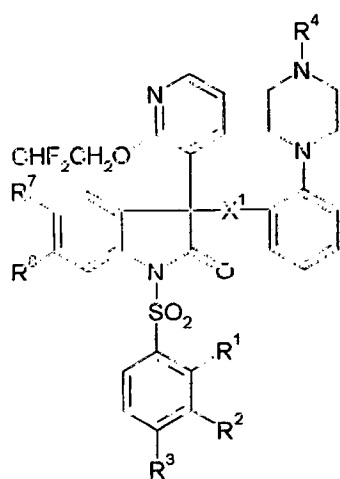
(I.14)



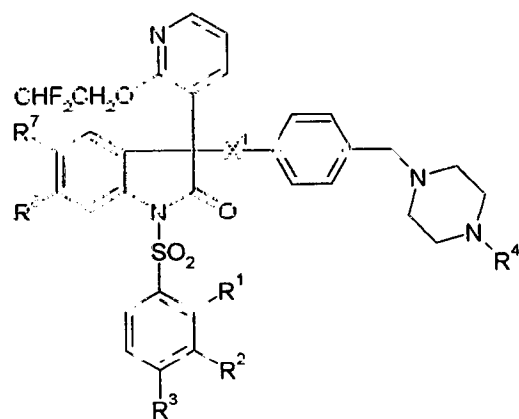
(I.15)



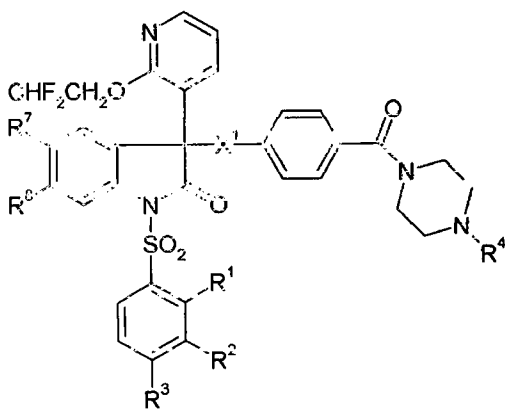
(I.16)



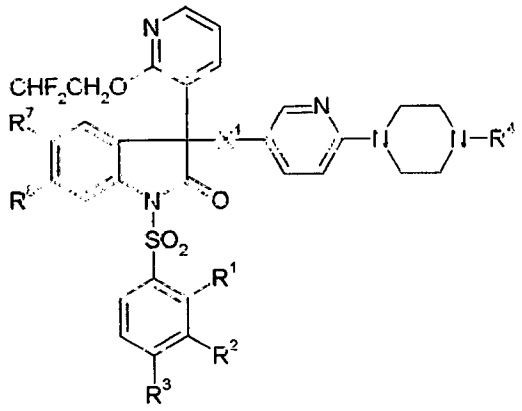
(I.17)



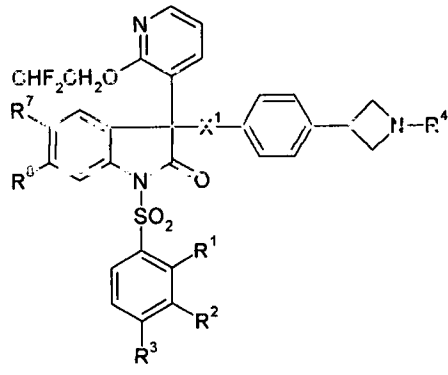
(I.18)



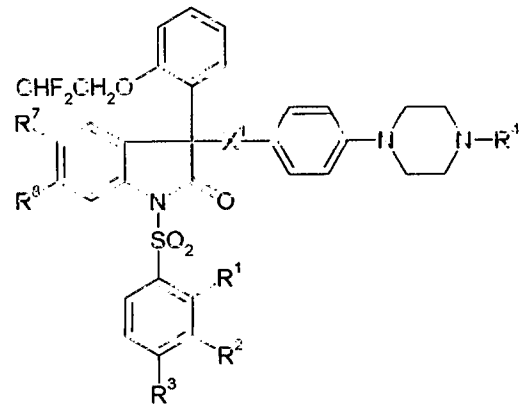
(I.19)



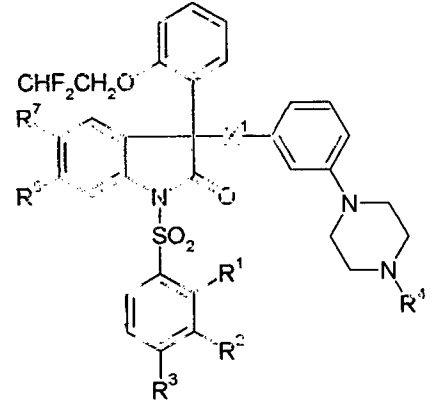
(I.20)



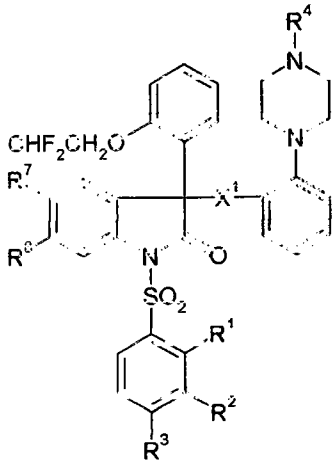
(I.21)



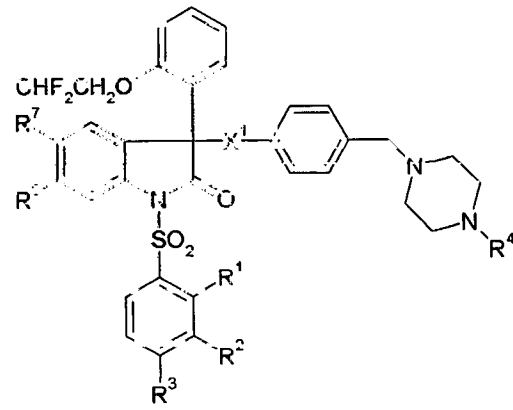
(I.22)



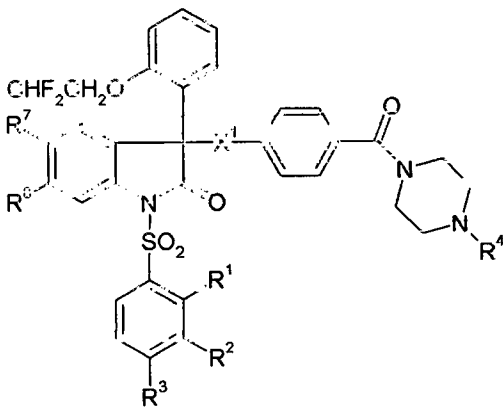
(I.23)



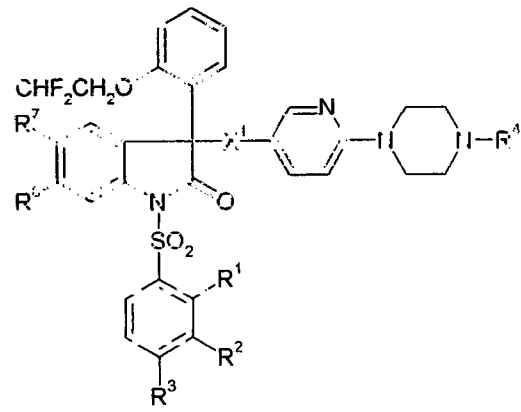
(I.24)



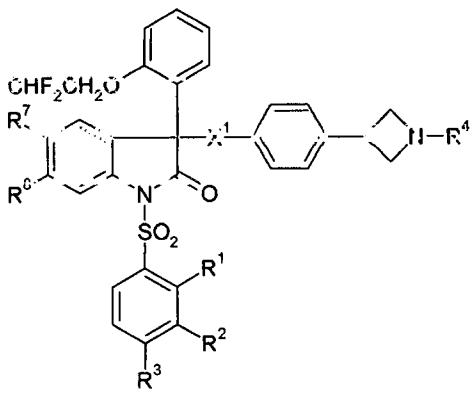
(I.25)



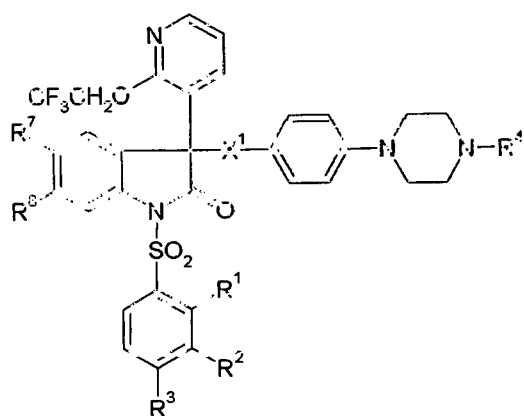
(I.26)



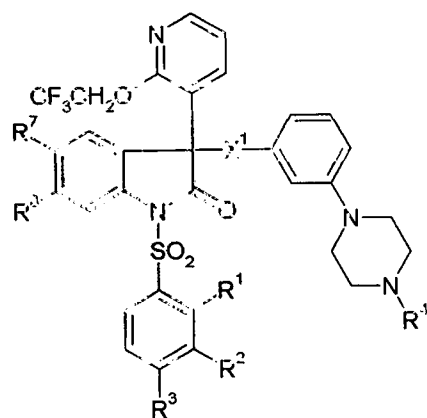
(I.27)



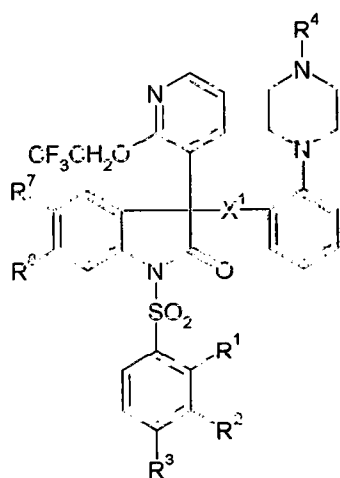
(I.28)



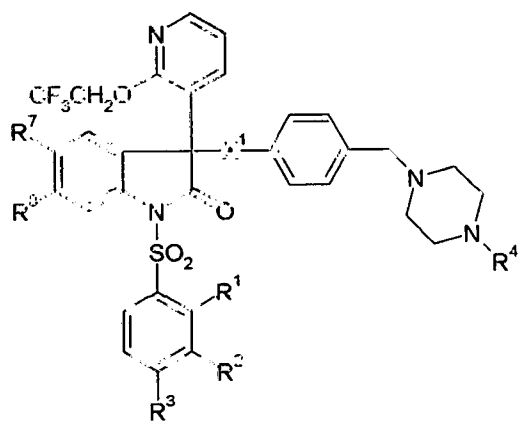
(I.29)



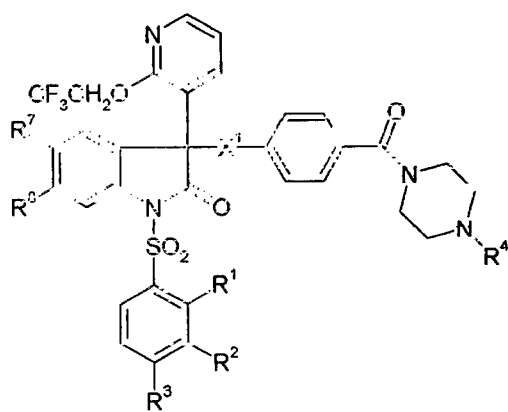
(I.30)



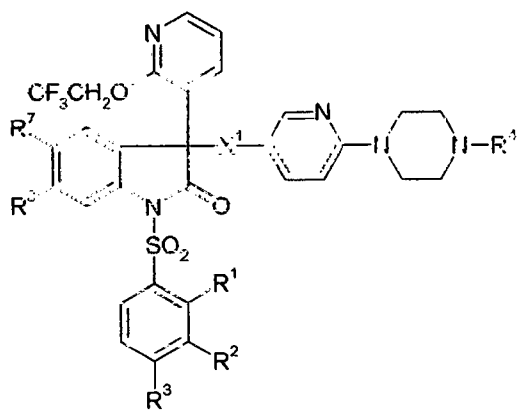
(I.31)



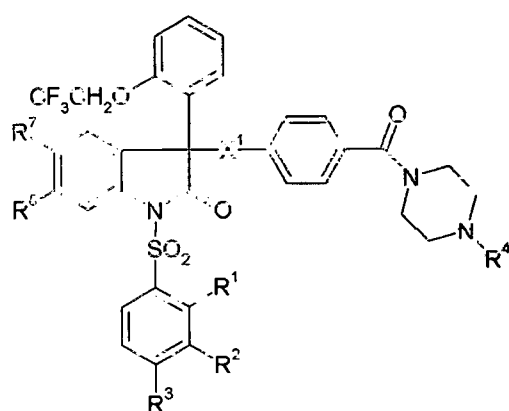
(I.32)



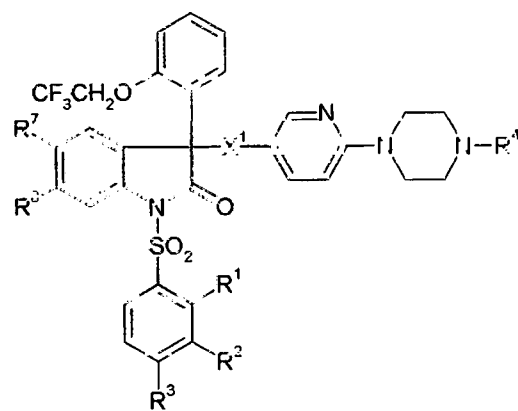
(I.33)



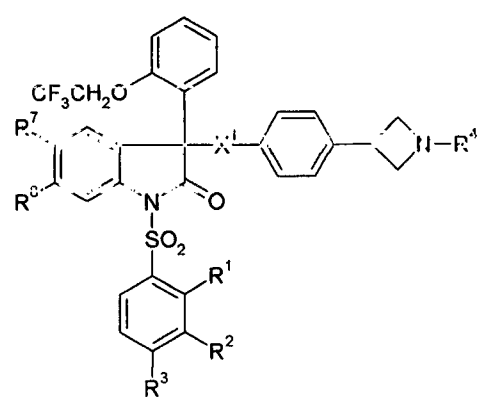
(I.34)



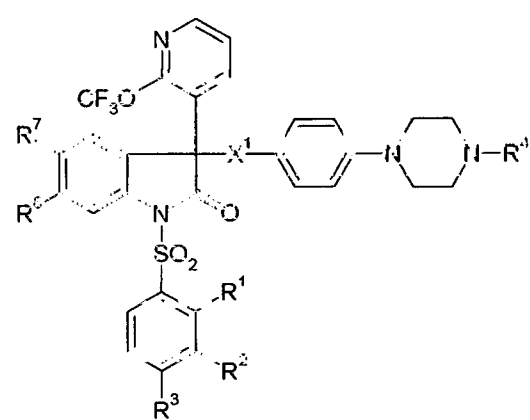
(I.40)



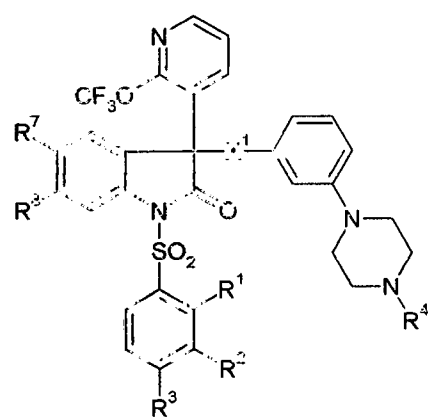
(I.41)



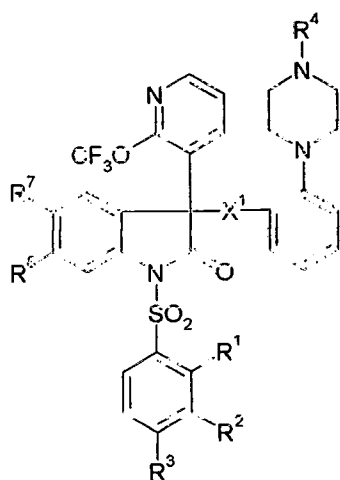
(I.42)



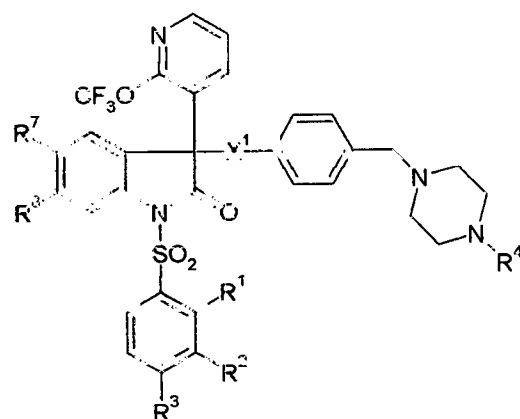
(I.43)



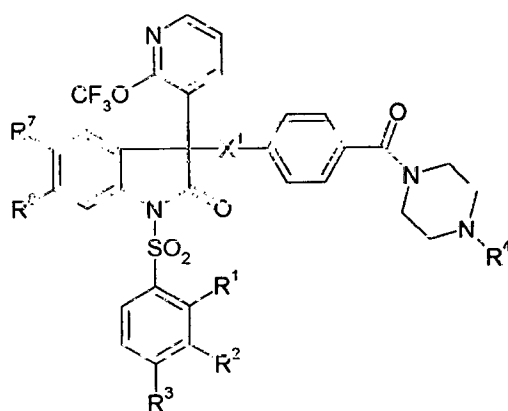
(I.44)



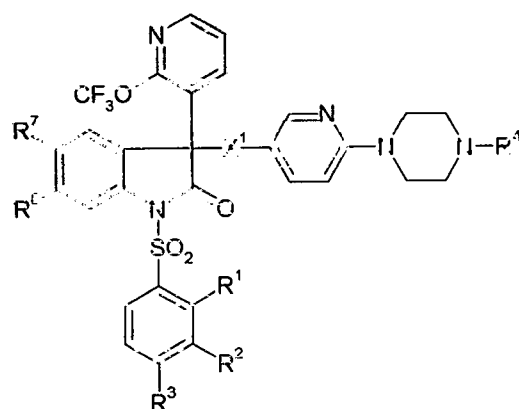
(I.45)



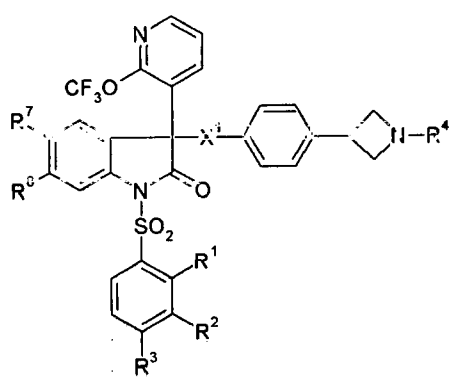
(I.46)



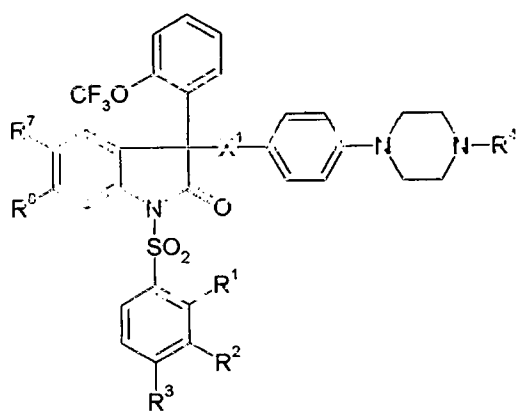
(I.47)



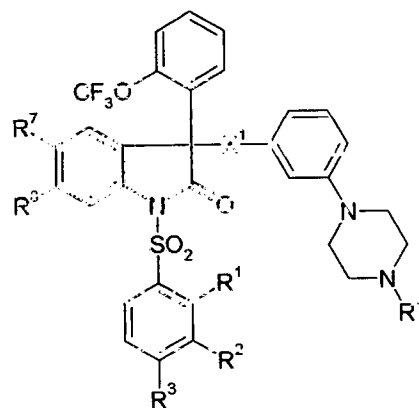
(I.48)



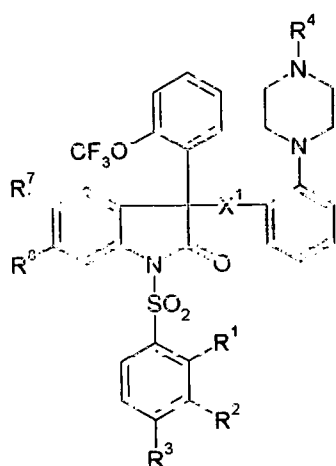
(I.49)



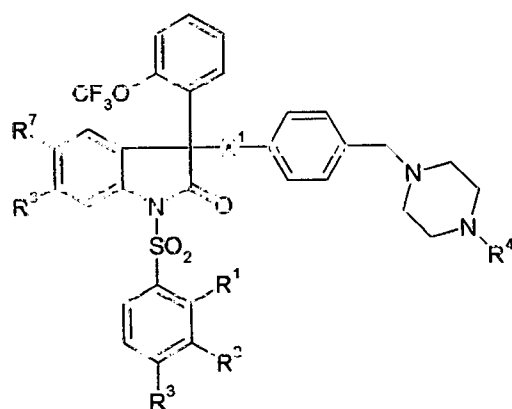
(I.50)



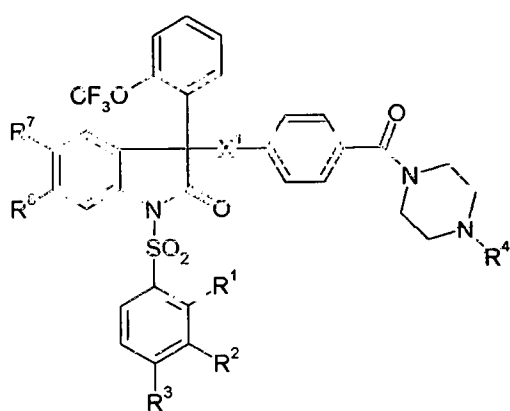
(I.51)



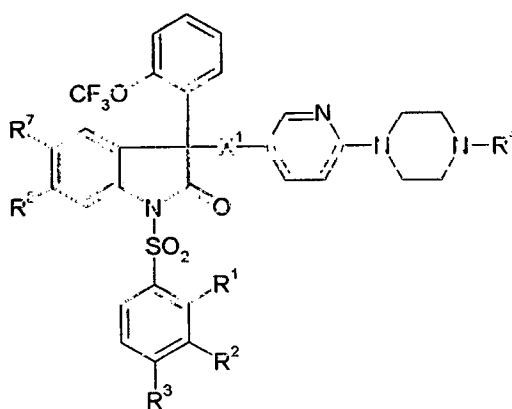
(I.52)



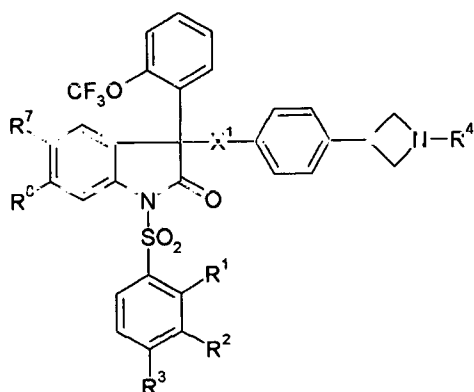
(I.53)



(I.54)



(I.55)



(I.56)

Los compuestos preferidos de las fórmulas I.1 a I.56 se enuncian en las siguientes tablas 1 a 336 :

Tabla 1

- 5 Compuestos de la fórmula I.1 donde X^1 es $-NH_2-CH_2-$, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

Tabla 2

- 10 Compuestos de la fórmula I.1 donde X^1 es $-NH-$, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

Tabla 3

- 15 Compuestos de la fórmula I.1 donde X^1 es $-NH-C(=O)-$, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A.

Tabla 4

- 20 Compuestos de la fórmula I.1 donde X^1 es $-O-CH_2-$, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

Tabla 5

- 20 Compuestos de la fórmula I.1 donde X^1 es $-O-$, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

Tabla 6

Compuestos de la fórmula I.1 donde X^1 es $-O-C(=O)-$, y la combinación de R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

5 Tablas 7 a 12

Compuestos de la fórmula I.2 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

10 Tablas 13 a 18

Compuestos de la fórmula I.3 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

15 Tablas 19 a 24

Compuestos de la fórmula I.4 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

20 Tablas 25 a 30

Compuestos de la fórmula I.5 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

25 Tablas 31 a 36

Compuestos de la fórmula I.6 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

30 Tablas 37 a 42

Compuestos de la fórmula I.7 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

5 Tablas 43 a 48

Compuestos de la fórmula I.8 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

10 Tablas 49 a 54

Compuestos de la fórmula I.9 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

15 Tablas 55 a 60

Compuestos de la fórmula I.10 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

20 Tablas 61 a 66

Compuestos de la fórmula I.11 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

25 Tablas 67 a 72

Compuestos de la fórmula I.12 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

30 Tablas 73 a 78

Compuestos de la fórmula I.13 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

5 Tablas 79 a 84

Compuestos de la fórmula I.14 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

10 Tablas 85 a 90

Compuestos de la fórmula I.15 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

15 Tablas 91 a 96

Compuestos de la fórmula I.16 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

20 Tablas 97 a 102

Compuestos de la fórmula I.17 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

25 Tablas 103 a 108

Compuestos de la fórmula I.18 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

30 Tablas 109 a 114

Compuestos de la fórmula I.19 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

5 Tablas 115 a 120

Compuestos de la fórmula I.20 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

10 Tablas 121 a 126

Compuestos de la fórmula I.21 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

15 Tablas 127 a 132

Compuestos de la fórmula I.22 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

20 Tablas 133 a 138

Compuestos de la fórmula I.23 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

25 Tablas 139 a 144

Compuestos de la fórmula I.24 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

30 Tablas 145 a 150

Compuestos de la fórmula I.25 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

5 Tablas 151 a 156

Compuestos de la fórmula I.26 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

10 Tablas 157 a 162

Compuestos de la fórmula I.27 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

15 Tablas 163 a 168

Compuestos de la fórmula I.28 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

20 Tablas 169 a 174

Compuestos de la fórmula I.29 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

25 Tablas 175 a 180

Compuestos de la fórmula I.30 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

30 Tablas 181 a 186

Compuestos de la fórmula I.31 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

5 Tablas 187 a 192

Compuestos de la fórmula I.32 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

10 Tablas 193 a 198

Compuestos de la fórmula I.33 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

15 Tablas 199 a 204

Compuestos de la fórmula I.34 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

20 Tablas 205 a 210

Compuestos de la fórmula I.35 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

25 Tablas 211 a 216

Compuestos de la fórmula I.36 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

30 Tablas 217 a 222

Compuestos de la fórmula I.37 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

5 Tablas 223 a 228

Compuestos de la fórmula I.38 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

10 Tablas 229 a 234

Compuestos de la fórmula I.39 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

15 Tablas 235 a 240

Compuestos de la fórmula I.40 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

20 Tablas 241 a 246

Compuestos de la fórmula I.41 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

25 Tablas 247 a 252

Compuestos de la fórmula I.42 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

30 Tablas 253 a 258

Compuestos de la fórmula I.43 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

5 Tablas 259 a 264

Compuestos de la fórmula I.44 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

10 Tablas 265 a 270

Compuestos de la fórmula I.45 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

15 Tablas 271 a 276

Compuestos de la fórmula I.46 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

20 Tablas 277 a 282

Compuestos de la fórmula I.47 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

25 Tablas 283 a 288

Compuestos de la fórmula I.48 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

30 Tablas 289 a 294

Compuestos de la fórmula I.49 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

5 Tablas 295 a 300

Compuestos de la fórmula I.50 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

10 Tablas 301 a 306

Compuestos de la fórmula I.51 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

15 Tablas 307 a 312

Compuestos de la fórmula I.52 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

20 Tablas 313 a 318

Compuestos de la fórmula I.53 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

25 Tablas 319 a 324

Compuestos de la fórmula I.54 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

30 Tablas 325 a 330

Compuestos de la fórmula 1.55 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

5 Tablas 331 a 336

Compuestos de la fórmula 1.56 donde X^1 tiene en cada caso uno de los valores indicados en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y la combinación de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 corresponde en cada caso a una línea en la tabla A

10 Tabla A:

Ejemplo No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^7	R^8
A-1.	H	H	H	H	CN	H
A-2.	Metoxi	H	H	H	CN	H
A-3.	Etoxi	H	H	H	CN	H
A-4.	OCF ₃	H	H	H	CN	H
A-5.	H	H	Metoxi	H	CN	H
A-6.	Metoxi	H	Metoxi	H	CN	H
A-7.	Etoxi	H	Metoxi	H	CN	H
A-8.	OCF ₃	H	Metoxi	H	CN	H
A-9.	H	H	Etoxi	H	CN	H
A-10.	Metoxi	H	Etoxi	H	CN	H
A-11.	Etoxi	H	Etoxi	H	CN	H
A-12.	OCF ₃	H	Etoxi	H	CN	H
A-13.	H	H	OCH ₂ F	H	CN	H
A-14.	H	H	OCHF ₂	H	CN	H
A-15.	H	H	OCF ₃	H	CN	H
A-16.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	CN	H
A-17.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	CN	H
A-18.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	CN	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-19.	H	H	Cl	H	CN	H
A-20.	H	H	CN	H	CN	H
A-21.	H	Metoxi	H	H	CN	H
A-22.	H	H	H	Metilo	CN	H
A-23.	Metoxi	H	H	Metilo	CN	H
A-24.	Etoxi	H	H	Metilo	CN	H
A-25.	OCF ₃	H	H	Metilo	CN	H
A-26.	H	H	Metoxi	Metilo	CN	H
A-27.	Metoxi	H	Metoxi	Metilo	CN	H
A-28.	Etoxi	H	Metoxi	Metilo	CN	H
A-29.	OCF ₃	H	Metoxi	Metilo	CN	H
A-30.	H	H	Etoxi	Metilo	CN	H
A-31.	Metoxi	H	Etoxi	Metilo	CN	H
A-32.	Etoxi	H	Etoxi	Metilo	CN	H
A-33.	OCF ₃	H	Etoxi	Metilo	CN	H
A-34.	H	H	OCH ₂ F	Metilo	CN	H
A-35.	H	H	OCHF ₂	Metilo	CN	H
A-36.	H	H	OCF ₃	Metilo	CN	H
A-37.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Metilo	CN	H
A-38.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Metilo	CN	H
A-39.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Metilo	CN	H
A-40.	H	H	Cl	Metilo	CN	H
A-41.	H	H	CN	Metilo	CN	H
A-42.	H	Metoxi	H	Metilo	CN	H
A-43.	H	H	H	Etilo	CN	H
A-44.	Metoxi	H	H	Etilo	CN	H
A-45.	Etoxi	H	H	Etilo	CN	H
A-46.	OCF ₃	H	H	Etilo	CN	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-47.	H	H	Metoxi	Etilo	CN	H
A-48.	Metoxi	H	Metoxi	Etilo	CN	H
A-49.	Etoxi	H	Metoxi	Etilo	CN	H
A-50.	OCF ₃	H	Metoxi	Etilo	CN	H
A-51.	H	H	Etoxi	Etilo	CN	H
A-52.	Metoxi	H	Etoxi	Etilo	CN	H
A-53.	Etoxi	H	Etoxi	Etilo	CN	H
A-54.	OCF ₃	H	Etoxi	Etilo	CN	H
A-55.	H	H	OCH ₂ F	Etilo	CN	H
A-56.	H	H	OCHF ₂	Etilo	CN	H
A-57.	H	H	OCF ₃	Etilo	CN	H
A-58.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Etilo	CN	H
A-59.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Etilo	CN	H
A-60.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Etilo	CN	H
A-61.	H	H	Cl	Etilo	CN	H
A-62.	H	H	CN	Etilo	CN	H
A-63.	H	Metoxi	H	Etilo	CN	H
A-64.	H	H	H	n-Propilo	CN	H
A-65.	Metoxi	H	H	n-Propilo	CN	H
A-66.	Etoxi	H	H	n-Propilo	CN	H
A-67.	OCF ₃	H	H	n-Propilo	CN	H
A-68.	H	H	Metoxi	n-Propilo	CN	H
A-69.	Metoxi	H	Metoxi	n-Propilo	CN	H
A-70.	Etoxi	H	Metoxi	n-Propilo	CN	H
A-71.	OCF ₃	H	Metoxi	n-Propilo	CN	H
A-72.	H	H	Etoxi	n-Propilo	CN	H
A-73.	Metoxi	H	Etoxi	n-Propilo	CN	H
A-74.	Etoxi	H	Etoxi	n-Propilo	CN	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-75.	OCF ₃	H	Etoxi	n-Propilo	CN	H
A-76.	H	H	OCH ₂ F	n-Propilo	CN	H
A-77.	H	H	OCHF ₂	n-Propilo	CN	H
A-78.	H	H	OCF ₃	n-Propilo	CN	H
A-79.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propilo	CN	H
A-80.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propilo	CN	H
A-81.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propilo	CN	H
A-82.	H	H	Cl	n-Propilo	CN	H
A-83.	H	H	CN	n-Propilo	CN	H
A-84.	H	Metoxi	H	n-Propilo	CN	H
A-85.	H	H	H	Isopropilo	CN	H
A-86.	Metoxi	H	H	Isopropilo	CN	H
A-87.	Etoxi	H	H	Isopropilo	CN	H
A-88.	OCF ₃	H	H	Isopropilo	CN	H
A-89.	H	H	Metoxi	Isopropilo	CN	H
A-90.	Metoxi	H	Metoxi	Isopropilo	CN	H
A-91.	Etoxi	H	Metoxi	Isopropilo	CN	H
A-92.	OCF ₃	H	Metoxi	Isopropilo	CN	H
A-93.	H	H	Etoxi	Isopropilo	CN	H
A-94.	Metoxi	H	Etoxi	Isopropilo	CN	H
A-95.	Etoxi	H	Etoxi	Isopropilo	CN	H
A-96.	OCF ₃	H	Etoxi	Isopropilo	CN	H
A-97.	H	H	OCH ₂ F	Isopropilo	CN	H
A-98.	H	H	OCHF ₂	Isopropilo	CN	H
A-99.	H	H	OCF ₃	Isopropilo	CN	H
A-100.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropilo	CN	H
A-101.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropilo	CN	H
A-102.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropilo	CN	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-103.	H	H	Cl	Isopropilo	CN	H
A-104.	H	H	CN	Isopropilo	CN	H
A-105.	H	Metoxi	H	Isopropilo	CN	H
A-106.	H	H	H	H	I	H
A-107.	Metoxi	H	H	H	I	H
A-108.	Etoxi	H	H	H	I	H
A-109.	OCF ₃	H	H	H	I	H
A-110.	H	H	Metoxi	H	I	H
A-111.	Metoxi	H	Metoxi	H	I	H
A-112.	Etoxi	H	Metoxi	H	I	H
A-113.	OCF ₃	H	Metoxi	H	I	H
A-114.	H	H	Etoxi	H	I	H
A-115.	Metoxi	H	Etoxi	H	I	H
A-116.	Etoxi	H	Etoxi	H	I	H
A-117.	OCF ₃	H	Etoxi	H	I	H
A-118.	H	H	OCH ₂ F	H	I	H
A-119.	H	H	OCHF ₂	H	I	H
A-120.	H	H	OCF ₃	H	I	H
A-121.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	I	H
A-122.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	I	H
A-123.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	I	H
A-124.	H	H	Cl	H	I	H
A-125.	H	H	CN	H	I	H
A-126.	H	Metoxi	H	H	I	H
A-127.	H	H	H	Metilo	I	H
A-128.	Metoxi	H	H	Metilo	I	H
A-129.	Etoxi	H	H	Metilo	I	H
A-130.	OCF ₃	H	H	Metilo	I	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
A-131.	H	H	Metoxi	Metilo	I	H
A-132.	Metoxi	H	Metoxi	Metilo	I	H
A-133.	Etoxi	H	Metoxi	Metilo	I	H
A-134.	OCF ₃	H	Metoxi	Metilo	I	H
A-135.	H	H	Etoxi	Metilo	I	H
A-136.	Metoxi	H	Etoxi	Metilo	I	H
A-137.	Etoxi	H	Etoxi	Metilo	I	H
A-138.	OCF ₃	H	Etoxi	Metilo	I	H
A-139.	H	H	OCH ₂ F	Metilo	I	H
A-140.	H	H	OCHF ₂	Metilo	I	H
A-141.	H	H	OCF ₃	Metilo	I	H
A-142.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Metilo	I	H
A-143.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Metilo	I	H
A-144.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Metilo	I	H
A-145.	H	H	Cl	Metilo	I	H
A-146.	H	H	CN	Metilo	I	H
A-147.	H	Metoxi	H	Metilo	I	H
A-148.	H	H	H	Etilo	I	H
A-149.	Metoxi	H	H	Etilo	I	H
A-150.	Etoxi	H	H	Etilo	I	H
A-151.	OCF ₃	H	H	Etilo	I	H
A-152.	H	H	Metoxi	Etilo	I	H
A-153.	Metoxi	H	Metoxi	Etilo	I	H
A-154.	Etoxi	H	Metoxi	Etilo	I	H
A-155.	OCF ₃	H	Metoxi	Etilo	I	H
A-156.	H	H	Etoxi	Etilo	I	H
A-157.	Metoxi	H	Etoxi	Etilo	I	H
A-158.	Etoxi	H	Etoxi	Etilo	I	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-159.	OCF ₃	H	Etoxi	Etilo	I	H
A-160.	H	H	OCH ₂ F	Etilo	I	H
A-161.	H	H	OCHF ₂	Etilo	I	H
A-162.	H	H	OCF ₃	Etilo	I	H
A-163.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Etilo	I	H
A-164.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Etilo	I	H
A-165.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Etilo	I	H
A-166.	H	H	Cl	Etilo	I	H
A-167.	H	H	CN	Etilo	I	H
A-168.	H	Metoxi	H	Etilo	I	H
A-169.	H	H	H	n-Propilo	I	H
A-170.	Metoxi	H	H	n-Propilo	I	H
A-171.	Etoxi	H	H	n-Propilo	I	H
A-172.	OCF ₃	H	H	n-Propilo	I	H
A-173.	H	H	Metoxi	n-Propilo	I	H
A-174.	Metoxi	H	Metoxi	n-Propilo	I	H
A-175.	Etoxi	H	Metoxi	n-Propilo	I	H
A-176.	OCF ₃	H	Metoxi	n-Propilo	I	H
A-177.	H	H	Etoxi	n-Propilo	I	H
A-178.	Metoxi	H	Etoxi	n-Propilo	I	H
A-179.	Etoxi	H	Etoxi	n-Propilo	I	H
A-180.	OCF ₃	H	Etoxi	n-Propilo	I	H
A-181.	H	H	OCH ₂ F	n-Propilo	I	H
A-182.	H	H	OCHF ₂	n-Propilo	I	H
A-183.	H	H	OCF ₃	n-Propilo	I	H
A-184.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propilo	I	H
A-185.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propilo	I	H
A-186.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propilo	I	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-187.	H	H	Cl	n-Propilo	I	H
A-188.	H	H	CN	n-Propilo	I	H
A-189.	H	Metoxi	H	n-Propilo	I	H
A-190.	H	H	H	Isopropilo	I	H
A-191.	Metoxi	H	H	Isopropilo	I	H
A-192.	Etoxi	H	H	Isopropilo	I	H
A-193.	OCF ₃	H	H	Isopropilo	I	H
A-194.	H	H	Metoxi	Isopropilo	I	H
A-195.	Metoxi	H	Metoxi	Isopropilo	I	H
A-196.	Etoxi	H	Metoxi	Isopropilo	I	H
A-197.	OCF ₃	H	Metoxi	Isopropilo	I	H
A-198.	H	H	Etoxi	Isopropilo	I	H
A-199.	Metoxi	H	Etoxi	Isopropilo	I	H
A-200.	Etoxi	H	Etoxi	Isopropilo	I	H
A-201.	OCF ₃	H	Etoxi	Isopropilo	I	H
A-202.	H	H	OCH ₂ F	Isopropilo	I	H
A-203.	H	H	OCHF ₂	Isopropilo	I	H
A-204.	H	H	OCF ₃	Isopropilo	I	H
A-205.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropilo	I	H
A-206.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropilo	I	H
A-207.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropilo	I	H
A-208.	H	H	Cl	Isopropilo	I	H
A-209.	H	H	CN	Isopropilo	I	H
A-210.	H	Metoxi	H	Isopropilo	I	H
A-211.	H	H	H	H	Br	H
A-212.	Metoxi	H	H	H	Br	H
A-213.	Etoxi	H	H	H	Br	H
A-214.	OCF ₃	H	H	H	Br	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-215.	H	H	Metoxi	H	Br	H
A-216.	Metoxi	H	Metoxi	H	Br	H
A-217.	Etoxi	H	Metoxi	H	Br	H
A-218.	OCF ₃	H	Metoxi	H	Br	H
A-219.	H	H	Etoxi	H	Br	H
A-220.	Metoxi	H	Etoxi	H	Br	H
A-221.	Etoxi	H	Etoxi	H	Br	H
A-222.	OCF ₃	H	Etoxi	H	Br	H
A-223.	H	H	OCH ₂ F	H	Br	H
A-224.	H	H	OCHF ₂	H	Br	H
A-225.	H	H	OCF ₃	H	Br	H
A-226.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	Br	H
A-227.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	Br	H
A-228.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	Br	H
A-229.	H	H	Cl	H	Br	H
A-230.	H	H	CN	H	Br	H
A-231.	H	Metoxi	H	H	Br	H
A-232.	H	H	H	Metilo	Br	H
A-233.	Metoxi	H	H	Metilo	Br	H
A-234.	Etoxi	H	H	Metilo	Br	H
A-235.	OCF ₃	H	H	Metilo	Br	H
A-236.	H	H	Metoxi	Metilo	Br	H
A-237.	Metoxi	H	Metoxi	Metilo	Br	H
A-238.	Etoxi	H	Metoxi	Metilo	Br	H
A-239.	OCF ₃	H	Metoxi	Metilo	Br	H
A-240.	H	H	Etoxi	Metilo	Br	H
A-241.	Metoxi	H	Etoxi	Metilo	Br	H
A-242.	Etoxi	H	Etoxi	Metilo	Br	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-243.	OCF ₃	H	Etoxi	Metilo	Br	H
A-244.	H	H	OCH ₂ F	Metilo	Br	H
A-245.	H	H	OCHF ₂	Metilo	Br	H
A-246.	H	H	OCF ₃	Metilo	Br	H
A-247.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Metilo	Br	H
A-248.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Metilo	Br	H
A-249.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Metilo	Br	H
A-250.	H	H	Cl	Metilo	Br	H
A-251.	H	H	CN	Metilo	Br	H
A-252.	H	Metoxi	H	Metilo	Br	H
A-253.	H	H	H	Etilo	Br	H
A-254.	Metoxi	H	H	Etilo	Br	H
A-255.	Etoxi	H	H	Etilo	Br	H
A-256.	OCF ₃	H	H	Etilo	Br	H
A-257.	H	H	Metoxi	Etilo	Br	H
A-258.	Metoxi	H	Metoxi	Etilo	Br	H
A-259.	Etoxi	H	Metoxi	Etilo	Br	H
A-260.	OCF ₃	H	Metoxi	Etilo	Br	H
A-261.	H	H	Etoxi	Etilo	Br	H
A-262.	Metoxi	H	Etoxi	Etilo	Br	H
A-263.	Etoxi	H	Etoxi	Etilo	Br	H
A-264.	OCF ₃	H	Etoxi	Etilo	Br	H
A-265.	H	H	OCH ₂ F	Etilo	Br	H
A-266.	H	H	OCHF ₂	Etilo	Br	H
A-267.	H	H	OCF ₃	Etilo	Br	H
A-268.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Etilo	Br	H
A-269.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Etilo	Br	H
A-270.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Etilo	Br	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
A-271.	H	H	Cl	Etilo	Br	H
A-272.	H	H	CN	Etilo	Br	H
A-273.	H	Metoxi	H	Etilo	Br	H
A-274.	H	H	H	n-Propilo	Br	H
A-275.	Metoxi	H	H	n-Propilo	Br	H
A-276.	Etoxi	H	H	n-Propilo	Br	H
A-277.	OCF ₃	H	H	n-Propilo	Br	H
A-278.	H	H	Metoxi	n-Propilo	Br	H
A-279.	Metoxi	H	Metoxi	n-Propilo	Br	H
A-280.	Etoxi	H	Metoxi	n-Propilo	Br	H
A-281.	OCF ₃	H	Metoxi	n-Propilo	Br	H
A-282.	H	H	Etoxi	n-Propilo	Br	H
A-283.	Metoxi	H	Etoxi	n-Propilo	Br	H
A-284.	Etoxi	H	Etoxi	n-Propilo	Br	H
A-285.	OCF ₃	H	Etoxi	n-Propilo	Br	H
A-286.	H	H	OCH ₂ F	n-Propilo	Br	H
A-287.	H	H	OCHF ₂	n-Propilo	Br	H
A-288.	H	H	OCF ₃	n-Propilo	Br	H
A-289.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propilo	Br	H
A-290.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propilo	Br	H
A-291.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propilo	Br	H
A-292.	H	H	Cl	n-Propilo	Br	H
A-293.	H	H	CN	n-Propilo	Br	H
A-294.	H	Metoxi	H	n-Propilo	Br	H
A-295.	H	H	H	Isopropilo	Br	H
A-296.	Metoxi	H	H	Isopropilo	Br	H
A-297.	Etoxi	H	H	Isopropilo	Br	H
A-298.	OCF ₃	H	H	Isopropilo	Br	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-299.	H	H	Metoxi	Isopropilo	Br	H
A-300.	Metoxi	H	Metoxi	Isopropilo	Br	H
A-301.	Etoxi	H	Metoxi	Isopropilo	Br	H
A-302.	OCF ₃	H	Metoxi	Isopropilo	Br	H
A-303.	H	H	Etoxi	Isopropilo	Br	H
A-304.	Metoxi	H	Etoxi	Isopropilo	Br	H
A-305.	Etoxi	H	Etoxi	Isopropilo	Br	H
A-306.	OCF ₃	H	Etoxi	Isopropilo	Br	H
A-307.	H	H	OCH ₂ F	Isopropilo	Br	H
A-308.	H	H	OCHF ₂	Isopropilo	Br	H
A-309.	H	H	OCF ₃	Isopropilo	Br	H
A-310.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropilo	Br	H
A-311.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropilo	Br	H
A-312.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropilo	Br	H
A-313.	H	H	Cl	Isopropilo	Br	H
A-314.	H	H	CN	Isopropilo	Br	H
A-315.	H	Metoxi	H	Isopropilo	Br	H
A-316.	H	H	H	H	Cl	H
A-317.	Metoxi	H	H	H	Cl	H
A-318.	Etoxi	H	H	H	Cl	H
A-319.	OCF ₃	H	H	H	Cl	H
A-320.	H	H	Metoxi	H	Cl	H
A-321.	Metoxi	H	Metoxi	H	Cl	H
A-322.	Etoxi	H	Metoxi	H	Cl	H
A-323.	OCF ₃	H	Metoxi	H	Cl	H
A-324.	H	H	Etoxi	H	Cl	H
A-325.	Metoxi	H	Etoxi	H	Cl	H
A-326.	Etoxi	H	Etoxi	H	Cl	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-327.	OCF ₃	H	Etoxi	H	Cl	H
A-328.	H	H	OCH ₂ F	H	Cl	H
A-329.	H	H	OCHF ₂	H	Cl	H
A-330.	H	H	OCF ₃	H	Cl	H
A-331.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	Cl	H
A-332.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	Cl	H
A-333.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	H
A-334.	H	H	Cl	H	Cl	H
A-335.	H	H	CN	H	Cl	H
A-336.	H	Metoxi	H	H	Cl	H
A-337.	H	H	H	Metilo	Cl	H
A-338.	Metoxi	H	H	Metilo	Cl	H
A-339.	Etoxi	H	H	Metilo	Cl	H
A-340.	OCF ₃	H	H	Metilo	Cl	H
A-341.	H	H	Metoxi	Metilo	Cl	H
A-342.	Metoxi	H	Metoxi	Metilo	Cl	H
A-343.	Etoxi	H	Metoxi	Metilo	Cl	H
A-344.	OCF ₃	H	Metoxi	Metilo	Cl	H
A-345.	H	H	Etoxi	Metilo	Cl	H
A-346.	Metoxi	H	Etoxi	Metilo	Cl	H
A-347.	Etoxi	H	Etoxi	Metilo	Cl	H
A-348.	OCF ₃	H	Etoxi	Metilo	Cl	H
A-349.	H	H	OCH ₂ F	Metilo	Cl	H
A-350.	H	H	OCHF ₂	Metilo	Cl	H
A-351.	H	H	OCF ₃	Metilo	Cl	H
A-352.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Metilo	Cl	H
A-353.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Metilo	Cl	H
A-354.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Metilo	Cl	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-355.	H	H	Cl	Metilo	Cl	H
A-356.	H	H	CN	Metilo	Cl	H
A-357.	H	Metoxi	H	Metilo	Cl	H
A-358.	H	H	H	Etilo	Cl	H
A-359.	Metoxi	H	H	Etilo	Cl	H
A-360.	Etoxi	H	H	Etilo	Cl	H
A-361.	OCF ₃	H	H	Etilo	Cl	H
A-362.	H	H	Metoxi	Etilo	Cl	H
A-363.	Metoxi	H	Metoxi	Etilo	Cl	H
A-364.	Etoxi	H	Metoxi	Etilo	Cl	H
A-365.	OCF ₃	H	Metoxi	Etilo	Cl	H
A-366.	H	H	Etoxi	Etilo	Cl	H
A-367.	Metoxi	H	Etoxi	Etilo	Cl	H
A-368.	Etoxi	H	Etoxi	Etilo	Cl	H
A-369.	OCF ₃	H	Etoxi	Etilo	Cl	H
A-370.	H	H	OCH ₂ F	Etilo	Cl	H
A-371.	H	H	OCHF ₂	Etilo	Cl	H
A-372.	H	H	OCF ₃	Etilo	Cl	H
A-373.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Etilo	Cl	H
A-374.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Etilo	Cl	H
A-375.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Etilo	Cl	H
A-376.	H	H	Cl	Etilo	Cl	H
A-377.	H	H	CN	Etilo	Cl	H
A-378.	H	Metoxi	H	Etilo	Cl	H
A-379.	H	H	H	n-Propilo	Cl	H
A-380.	Metoxi	H	H	n-Propilo	Cl	H
A-381.	Etoxi	H	H	n-Propilo	Cl	H
A-382.	OCF ₃	H	H	n-Propilo	Cl	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-383.	H	H	Metoxi	n-Propilo	Cl	H
A-384.	Metoxi	H	Metoxi	n-Propilo	Cl	H
A-385.	Etoxi	H	Metoxi	n-Propilo	Cl	H
A-386.	OCF ₃	H	Metoxi	n-Propilo	Cl	H
A-387.	H	H	Etoxi	n-Propilo	Cl	H
A-388.	Metoxi	H	Etoxi	n-Propilo	Cl	H
A-389.	Etoxi	H	Etoxi	n-Propilo	Cl	H
A-390.	OCF ₃	H	Etoxi	n-Propilo	Cl	H
A-391.	H	H	OCH ₂ F	n-Propilo	Cl	H
A-392.	H	H	OCHF ₂	n-Propilo	Cl	H
A-393.	H	H	OCF ₃	n-Propilo	Cl	H
A-394.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propilo	Cl	H
A-395.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propilo	Cl	H
A-396.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propilo	Cl	H
A-397.	H	H	Cl	n-Propilo	Cl	H
A-398.	H	H	CN	n-Propilo	Cl	H
A-399.	H	Metoxi	H	n-Propilo	Cl	H
A-400.	H	H	H	Isopropilo	Cl	H
A-401.	Metoxi	H	H	Isopropilo	Cl	H
A-402.	Etoxi	H	H	Isopropilo	Cl	H
A-403.	OCF ₃	H	H	Isopropilo	Cl	H
A-404.	H	H	Metoxi	Isopropilo	Cl	H
A-405.	Metoxi	H	Metoxi	Isopropilo	Cl	H
A-406.	Etoxi	H	Metoxi	Isopropilo	Cl	H
A-407.	OCF ₃	H	Metoxi	Isopropilo	Cl	H
A-408.	H	H	Etoxi	Isopropilo	Cl	H
A-409.	Metoxi	H	Etoxi	Isopropilo	Cl	H
A-410.	Etoxi	H	Etoxi	Isopropilo	Cl	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-411.	OCF ₃	H	Etoxi	Isopropilo	Cl	H
A-412.	H	H	OCH ₂ F	Isopropilo	Cl	H
A-413.	H	H	OCHF ₂	Isopropilo	Cl	H
A-414.	H	H	OCF ₃	Isopropilo	Cl	H
A-415.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropilo	Cl	H
A-416.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropilo	Cl	H
A-417.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropilo	Cl	H
A-418.	H	H	Cl	Isopropilo	Cl	H
A-419.	H	H	CN	Isopropilo	Cl	H
A-420.	H	Metoxi	H	Isopropilo	Cl	H
A-421.	H	H	H	H	F	H
A-422.	Metoxi	H	H	H	F	H
A-423.	Etoxi	H	H	H	F	H
A-424.	OCF ₃	H	H	H	F	H
A-425.	H	H	Metoxi	H	F	H
A-426.	Metoxi	H	Metoxi	H	F	H
A-427.	Etoxi	H	Metoxi	H	F	H
A-428.	OCF ₃	H	Metoxi	H	F	H
A-429.	H	H	Etoxi	H	F	H
A-430.	Metoxi	H	Etoxi	H	F	H
A-431.	Etoxi	H	Etoxi	H	F	H
A-432.	OCF ₃	H	Etoxi	H	F	H
A-433.	H	H	OCH ₂ F	H	F	H
A-434.	H	H	OCHF ₂	H	F	H
A-435.	H	H	OCF ₃	H	F	H
A-436.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	F	H
A-437.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	F	H
A-438.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	F	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-439.	H	H	Cl	H	F	H
A-440.	H	H	CN	H	F	H
A-441.	H	Metoxi	H	H	F	H
A-442.	H	H	H	Metilo	F	H
A-443.	Metoxi	H	H	Metilo	F	H
A-444.	Etoxi	H	H	Metilo	F	H
A-445.	OCF ₃	H	H	Metilo	F	H
A-446.	H	H	Metoxi	Metilo	F	H
A-447.	Metoxi	H	Metoxi	Metilo	F	H
A-448.	Etoxi	H	Metoxi	Metilo	F	H
A-449.	OCF ₃	H	Metoxi	Metilo	F	H
A-450.	H	H	Etoxi	Metilo	F	H
A-451.	Metoxi	H	Etoxi	Metilo	F	H
A-452.	Etoxi	H	Etoxi	Metilo	F	H
A-453.	OCF ₃	H	Etoxi	Metilo	F	H
A-454.	H	H	OCH ₂ F	Metilo	F	H
A-455.	H	H	OCHF ₂	Metilo	F	H
A-456.	H	H	OCF ₃	Metilo	F	H
A-457.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Metilo	F	H
A-458.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Metilo	F	H
A-459.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Metilo	F	H
A-460.	H	H	Cl	Metilo	F	H
A-461.	H	H	CN	Metilo	F	H
A-462.	H	Metoxi	H	Metilo	F	H
A-463.	H	H	H	Etilo	F	H
A-464.	Metoxi	H	H	Etilo	F	H
A-465.	Etoxi	H	H	Etilo	F	H
A-466.	OCF ₃	H	H	Etilo	F	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-467.	H	H	Metoxi	Etilo	F	H
A-468.	Metoxi	H	Metoxi	Etilo	F	H
A-469.	Etoxi	H	Metoxi	Etilo	F	H
A-470.	OCF ₃	H	Metoxi	Etilo	F	H
A-471.	H	H	Etoxi	Etilo	F	H
A-472.	Metoxi	H	Etoxi	Etilo	F	H
A-473.	Etoxi	H	Etoxi	Etilo	F	H
A-474.	OCF ₃	H	Etoxi	Etilo	F	H
A-475.	H	H	OCH ₂ F	Etilo	F	H
A-476.	H	H	OCHF ₂	Etilo	F	H
A-477.	H	H	OCF ₃	Etilo	F	H
A-478.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Etilo	F	H
A-479.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Etilo	F	H
A-480.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Etilo	F	H
A-481.	H	H	Cl	Etilo	F	H
A-482.	H	H	CN	Etilo	F	H
A-483.	H	Metoxi	H	Etilo	F	H
A-484.	H	H	H	n-Propilo	F	H
A-485.	Metoxi	H	H	n-Propilo	F	H
A-486.	Etoxi	H	H	n-Propilo	F	H
A-487.	OCF ₃	H	H	n-Propilo	F	H
A-488.	H	H	Metoxi	n-Propilo	F	H
A-489.	Metoxi	H	Metoxi	n-Propilo	F	H
A-490.	Etoxi	H	Metoxi	n-Propilo	F	H
A-491.	OCF ₃	H	Metoxi	n-Propilo	F	H
A-492.	H	H	Etoxi	n-Propilo	F	H
A-493.	Metoxi	H	Etoxi	n-Propilo	F	H
A-494.	Etoxi	H	Etoxi	n-Propilo	F	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-495.	OCF ₃	H	Etoxi	n-Propilo	F	H
A-496.	H	H	OCH ₂ F	n-Propilo	F	H
A-497.	H	H	OCHF ₂	n-Propilo	F	H
A-498.	H	H	OCF ₃	n-Propilo	F	H
A-499.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propilo	F	H
A-500.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propilo	F	H
A-501.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propilo	F	H
A-502.	H	H	Cl	n-Propilo	F	H
A-503.	H	H	CN	n-Propilo	F	H
A-504.	H	Metoxi	H	n-Propilo	F	H
A-505.	H	H	H	Isopropilo	F	H
A-506.	Metoxi	H	H	Isopropilo	F	H
A-507.	Etoxi	H	H	Isopropilo	F	H
A-508.	OCF ₃	H	H	Isopropilo	F	H
A-509.	H	H	Metoxi	Isopropilo	F	H
A-510.	Metoxi	H	Metoxi	Isopropilo	F	H
A-511.	Etoxi	H	Metoxi	Isopropilo	F	H
A-512.	OCF ₃	H	Metoxi	Isopropilo	F	H
A-513.	H	H	Etoxi	Isopropilo	F	H
A-514.	Metoxi	H	Etoxi	Isopropilo	F	H
A-515.	Etoxi	H	Etoxi	Isopropilo	F	H
A-516.	OCF ₃	H	Etoxi	Isopropilo	F	H
A-517.	H	H	OCH ₂ F	Isopropilo	F	H
A-518.	H	H	OCHF ₂	Isopropilo	F	H
A-519.	H	H	OCF ₃	Isopropilo	F	H
A-520.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropilo	F	H
A-521.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropilo	F	H
A-522.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropilo	F	H

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-523.	H	H	Cl	Isopropilo	F	H
A-524.	H	H	CN	Isopropilo	F	H
A-525.	H	Metoxi	H	Isopropilo	F	H
A-526.	H	H	H	H	CN	F
A-527.	Metoxi	H	H	H	CN	F
A-528.	Etoxi	H	H	H	CN	F
A-529.	OCF ₃	H	H	H	CN	F
A-530.	H	H	Metoxi	H	CN	F
A-531.	Metoxi	H	Metoxi	H	CN	F
A-532.	Etoxi	H	Metoxi	H	CN	F
A-533.	OCF ₃	H	Metoxi	H	CN	F
A-534.	H	H	Etoxi	H	CN	F
A-535.	Metoxi	H	Etoxi	H	CN	F
A-536.	Etoxi	H	Etoxi	H	CN	F
A-537.	OCF ₃	H	Etoxi	H	CN	F
A-538.	H	H	OCH ₂ F	H	CN	F
A-539.	H	H	OCHF ₂	H	CN	F
A-540.	H	H	OCF ₃	H	CN	F
A-541.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	CN	F
A-542.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	CN	F
A-543.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	CN	F
A-544.	H	H	Cl	H	CN	F
A-545.	H	H	CN	H	CN	F
A-546.	H	Metoxi	H	H	CN	F
A-547.	H	H	H	Metilo	CN	F
A-548.	Metoxi	H	H	Metilo	CN	F
A-549.	Etoxi	H	H	Metilo	CN	F
A-550.	OCF ₃	H	H	Metilo	CN	F

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-551.	H	H	Metoxi	Metilo	CN	F
A-552.	Metoxi	H	Metoxi	Metilo	CN	F
A-553.	Etoxi	H	Metoxi	Metilo	CN	F
A-554.	OCF ₃	H	Metoxi	Metilo	CN	F
A-555.	H	H	Etoxi	Metilo	CN	F
A-556.	Metoxi	H	Etoxi	Metilo	CN	F
A-557.	Etoxi	H	Etoxi	Metilo	CN	F
A-558.	OCF ₃	H	Etoxi	Metilo	CN	F
A-559.	H	H	OCH ₂ F	Metilo	CN	F
A-560.	H	H	OCHF ₂	Metilo	CN	F
A-561.	H	H	OCF ₃	Metilo	CN	F
A-562.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Metilo	CN	F
A-563.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Metilo	CN	F
A-564.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Metilo	CN	F
A-565.	H	H	Cl	Metilo	CN	F
A-566.	H	H	CN	Metilo	CN	F
A-567.	H	Metoxi	H	Metilo	CN	F
A-568.	H	H	H	Etilo	CN	F
A-569.	Metoxi	H	H	Etilo	CN	F
A-570.	Etoxi	H	H	Etilo	CN	F
A-571.	OCF ₃	H	H	Etilo	CN	F
A-572.	H	H	Metoxi	Etilo	CN	F
A-573.	Metoxi	H	Metoxi	Etilo	CN	F
A-574.	Etoxi	H	Metoxi	Etilo	CN	F
A-575.	OCF ₃	H	Metoxi	Etilo	CN	F
A-576.	H	H	Etoxi	Etilo	CN	F
A-577.	Metoxi	H	Etoxi	Etilo	CN	F
A-578.	Etoxi	H	Etoxi	Etilo	CN	F

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-579.	OCF ₃	H	Etoxi	Etilo	CN	F
A-580.	H	H	OCH ₂ F	Etilo	CN	F
A-581.	H	H	OCHF ₂	Etilo	CN	F
A-582.	H	H	OCF ₃	Etilo	CN	F
A-583.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Etilo	CN	F
A-584.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Etilo	CN	F
A-585.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Etilo	CN	F
A-586.	H	H	Cl	Etilo	CN	F
A-587.	H	H	CN	Etilo	CN	F
A-588.	H	Metoxi	H	Etilo	CN	F
A-589.	H	H	H	n-Propilo	CN	F
A-590.	Metoxi	H	H	n-Propilo	CN	F
A-591.	Etoxi	H	H	n-Propilo	CN	F
A-592.	OCF ₃	H	H	n-Propilo	CN	F
A-593.	H	H	Metoxi	n-Propilo	CN	F
A-594.	Metoxi	H	Metoxi	n-Propilo	CN	F
A-595.	Etoxi	H	Metoxi	n-Propilo	CN	F
A-596.	OCF ₃	H	Metoxi	n-Propilo	CN	F
A-597.	H	H	Etoxi	n-Propilo	CN	F
A-598.	Metoxi	H	Etoxi	n-Propilo	CN	F
A-599.	Etoxi	H	Etoxi	n-Propilo	CN	F
A-600.	OCF ₃	H	Etoxi	n-Propilo	CN	F
A-601.	H	H	OCH ₂ F	n-Propilo	CN	F
A-602.	H	H	OCHF ₂	n-Propilo	CN	F
A-603.	H	H	OCF ₃	n-Propilo	CN	F
A-604.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propilo	CN	F
A-605.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propilo	CN	F
A-606.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propilo	CN	F

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-607.	H	H	Cl	n-Propilo	CN	F
A-608.	H	H	CN	n-Propilo	CN	F
A-609.	H	Metoxi	H	n-Propilo	CN	F
A-610.	H	H	H	Isopropilo	CN	F
A-611.	Metoxi	H	H	Isopropilo	CN	F
A-612.	Etoxi	H	H	Isopropilo	CN	F
A-613.	OCF ₃	H	H	Isopropilo	CN	F
A-614.	H	H	Metoxi	Isopropilo	CN	F
A-615.	Metoxi	H	Metoxi	Isopropilo	CN	F
A-616.	Etoxi	H	Metoxi	Isopropilo	CN	F
A-617.	OCF ₃	H	Metoxi	Isopropilo	CN	F
A-618.	H	H	Etoxi	Isopropilo	CN	F
A-619.	Metoxi	H	Etoxi	Isopropilo	CN	F
A-620.	Etoxi	H	Etoxi	Isopropilo	CN	F
A-621.	OCF ₃	H	Etoxi	Isopropilo	CN	F
A-622.	H	H	OCH ₂ F	Isopropilo	CN	F
A-623.	H	H	OCHF ₂	Isopropilo	CN	F
A-624.	H	H	OCF ₃	Isopropilo	CN	F
A-625.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropilo	CN	F
A-626.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropilo	CN	F
A-627.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropilo	CN	F
A-628.	H	H	Cl	Isopropilo	CN	F
A-629.	H	H	CN	Isopropilo	CN	F
A-630.	H	Metoxi	H	Isopropilo	CN	F
A-631.	H	H	H	H	Cl	F
A-632.	Metoxi	H	H	H	Cl	F
A-633.	Etoxi	H	H	H	Cl	F
A-634.	OCF ₃	H	H	H	Cl	F

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-635.	H	H	Metoxi	H	Cl	F
A-636.	Metoxi	H	Metoxi	H	Cl	F
A-637.	Etoxi	H	Metoxi	H	Cl	F
A-638.	OCF ₃	H	Metoxi	H	Cl	F
A-639.	H	H	Etoxi	H	Cl	F
A-640.	Metoxi	H	Etoxi	H	Cl	F
A-641.	Etoxi	H	Etoxi	H	Cl	F
A-642.	OCF ₃	H	Etoxi	H	Cl	F
A-643.	H	H	OCH ₂ F	H	Cl	F
A-644.	H	H	OCHF ₂	H	Cl	F
A-645.	H	H	OCF ₃	H	Cl	F
A-646.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	Cl	F
A-647.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	Cl	F
A-648.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	F
A-649.	H	H	Cl	H	Cl	F
A-650.	H	H	CN	H	Cl	F
A-651.	H	Metoxi	H	H	Cl	F
A-652.	H	H	H	Metilo	Cl	F
A-653.	Metoxi	H	H	Metilo	Cl	F
A-654.	Etoxi	H	H	Metilo	Cl	F
A-655.	OCF ₃	H	H	Metilo	Cl	F
A-656.	H	H	Metoxi	Metilo	Cl	F
A-657.	Metoxi	H	Metoxi	Metilo	Cl	F
A-658.	Etoxi	H	Metoxi	Metilo	Cl	F
A-659.	OCF ₃	H	Metoxi	Metilo	Cl	F
A-660.	H	H	Etoxi	Metilo	Cl	F
A-661.	Metoxi	H	Etoxi	Metilo	Cl	F
A-662.	Etoxi	H	Etoxi	Metilo	Cl	F

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-663.	OCF ₃	H	Etoxi	Metilo	Cl	F
A-664.	H	H	OCH ₂ F	Metilo	Cl	F
A-665.	H	H	OCHF ₂	Metilo	Cl	F
A-666.	H	H	OCF ₃	Metilo	Cl	F
A-667.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Metilo	Cl	F
A-668.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Metilo	Cl	F
A-669.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Metilo	Cl	F
A-670.	H	H	Cl	Metilo	Cl	F
A-671.	H	H	CN	Metilo	Cl	F
A-672.	H	Metoxi	H	Metilo	Cl	F
A-673.	H	H	H	Etilo	Cl	F
A-674.	Metoxi	H	H	Etilo	Cl	F
A-675.	Etoxi	H	H	Etilo	Cl	F
A-676.	OCF ₃	H	H	Etilo	Cl	F
A-677.	H	H	Metoxi	Etilo	Cl	F
A-678.	Metoxi	H	Metoxi	Etilo	Cl	F
A-679.	Etoxi	H	Metoxi	Etilo	Cl	F
A-680.	OCF ₃	H	Metoxi	Etilo	Cl	F
A-681.	H	H	Etoxi	Etilo	Cl	F
A-682.	Metoxi	H	Etoxi	Etilo	Cl	F
A-683.	Etoxi	H	Etoxi	Etilo	Cl	F
A-684.	OCF ₃	H	Etoxi	Etilo	Cl	F
A-685.	H	H	OCH ₂ F	Etilo	Cl	F
A-686.	H	H	OCHF ₂	Etilo	Cl	F
A-687.	H	H	OCF ₃	Etilo	Cl	F
A-688.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Etilo	Cl	F
A-689.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Etilo	Cl	F
A-690.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Etilo	Cl	F

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-691.	H	H	Cl	Etilo	Cl	F
A-692.	H	H	CN	Etilo	Cl	F
A-693.	H	Metoxi	H	Etilo	Cl	F
A-694.	H	H	H	n-Propilo	Cl	F
A-695.	Metoxi	H	H	n-Propilo	Cl	F
A-696.	Etoxi	H	H	n-Propilo	Cl	F
A-697.	OCF ₃	H	H	n-Propilo	Cl	F
A-698.	H	H	Metoxi	n-Propilo	Cl	F
A-699.	Metoxi	H	Metoxi	n-Propilo	Cl	F
A-700.	Etoxi	H	Metoxi	n-Propilo	Cl	F
A-701.	OCF ₃	H	Metoxi	n-Propilo	Cl	F
A-702.	H	H	Etoxi	n-Propilo	Cl	F
A-703.	Metoxi	H	Etoxi	n-Propilo	Cl	F
A-704.	Etoxi	H	Etoxi	n-Propilo	Cl	F
A-705.	OCF ₃	H	Etoxi	n-Propilo	Cl	F
A-706.	H	H	OCH ₂ F	n-Propilo	Cl	F
A-707.	H	H	OCHF ₂	n-Propilo	Cl	F
A-708.	H	H	OCF ₃	n-Propilo	Cl	F
A-709.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propilo	Cl	F
A-710.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propilo	Cl	F
A-711.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propilo	Cl	F
A-712.	H	H	Cl	n-Propilo	Cl	F
A-713.	H	H	CN	n-Propilo	Cl	F
A-714.	H	Metoxi	H	n-Propilo	Cl	F
A-715.	H	H	H	Isopropilo	Cl	F
A-716.	Metoxi	H	H	Isopropilo	Cl	F
A-717.	Etoxi	H	H	Isopropilo	Cl	F
A-718.	OCF ₃	H	H	Isopropilo	Cl	F

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-719.	H	H	Metoxi	Isopropilo	Cl	F
A-720.	Metoxi	H	Metoxi	Isopropilo	Cl	F
A-721.	Etoxi	H	Metoxi	Isopropilo	Cl	F
A-722.	OCF ₃	H	Metoxi	Isopropilo	Cl	F
A-723.	H	H	Etoxi	Isopropilo	Cl	F
A-724.	Metoxi	H	Etoxi	Isopropilo	Cl	F
A-725.	Etoxi	H	Etoxi	Isopropilo	Cl	F
A-726.	OCF ₃	H	Etoxi	Isopropilo	Cl	F
A-727.	H	H	OCH ₂ F	Isopropilo	Cl	F
A-728.	H	H	OCHF ₂	Isopropilo	Cl	F
A-729.	H	H	OCF ₃	Isopropilo	Cl	F
A-730.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropilo	Cl	F
A-731.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropilo	Cl	F
A-732.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropilo	Cl	F
A-733.	H	H	Cl	Isopropilo	Cl	F
A-734.	H	H	CN	Isopropilo	Cl	F
A-735.	H	Metoxi	H	Isopropilo	Cl	F
A-736.	H	H	H	H	F	F
A-737.	Metoxi	H	H	H	F	F
A-738.	Etoxi	H	H	H	F	F
A-739.	OCF ₃	H	H	H	F	F
A-740.	H	H	Metoxi	H	F	F
A-741.	Metoxi	H	Metoxi	H	F	F
A-742.	Etoxi	H	Metoxi	H	F	F
A-743.	OCF ₃	H	Metoxi	H	F	F
A-744.	H	H	Etoxi	H	F	F
A-745.	Metoxi	H	Etoxi	H	F	
A-746.	Etoxi	H	Etoxi	H	F	

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-747.	OCF ₃	H	Etoxi	H	F	F
A-748.	H	H	OCH ₂ F	H	F	F
A-749.	H	H	OCHF ₂	H	F	F
A-750.	H	H	OCF ₃	H	F	F
A-751.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	F	F
A-752.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	F	F
A-753.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	F	F
A-754.	H	H	Cl	H	F	F
A-755.	H	H	CN	H	F	F
A-756.	H	Metoxi	H	H	F	F
A-757.	H	H	H	Metilo	F	F
A-758.	Metoxi	H	H	Metilo	F	F
A-759.	Etoxi	H	H	Metilo	F	F
A-760.	OCF ₃	H	H	Metilo	F	F
A-761.	H	H	Metoxi	Metilo	F	F
A-762.	Metoxi	H	Metoxi	Metilo	F	F
A-763.	Etoxi	H	Metoxi	Metilo	F	F
A-764.	OCF ₃	H	Metoxi	Metilo	F	F
A-765.	H	H	Etoxi	Metilo	F	F
A-766.	Metoxi	H	Etoxi	Metilo	F	F
A-767.	Etoxi	H	Etoxi	Metilo	F	F
A-768.	OCF ₃	H	Etoxi	Metilo	F	F
A-769.	H	H	OCH ₂ F	Metilo	F	F
A-770.	H	H	OCHF ₂	Metilo	F	F
A-771.	H	H	OCF ₃	Metilo	F	F
A-772.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Metilo	F	F
A-773.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Metilo	F	F
A-774.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Metilo	F	F

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-775.	H	H	Cl	Metilo	F	F
A-776.	H	H	CN	Metilo	F	F
A-777.	H	Metoxi	H	Metilo	F	F
A-778.	H	H	H	Etilo	F	F
A-779.	Metoxi	H	H	Etilo	F	F
A-780.	Etoxi	H	H	Etilo	F	F
A-781.	OCF ₃	H	H	Etilo	F	F
A-782.	H	H	Metoxi	Etilo	F	F
A-783.	Metoxi	H	Metoxi	Etilo	F	F
A-784.	Etoxi	H	Metoxi	Etilo	F	F
A-785.	OCF ₃	H	Metoxi	Etilo	F	F
A-786.	H	H	Etoxi	Etilo	F	F
A-787.	Metoxi	H	Etoxi	Etilo	F	F
A-788.	Etoxi	H	Etoxi	Etilo	F	F
A-789.	OCF ₃	H	Etoxi	Etilo	F	F
A-790.	H	H	OCH ₂ F	Etilo	F	F
A-791.	H	H	OCHF ₂	Etilo	F	F
A-792.	H	H	OCF ₃	Etilo	F	F
A-793.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Etilo	F	F
A-794.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Etilo	F	F
A-795.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Etilo	F	F
A-796.	H	H	Cl	Etilo	F	F
A-797.	H	H	CN	Etilo	F	F
A-798.	H	Metoxi	H	Etilo	F	F
A-799.	H	H	H	n-Propilo	F	F
A-800.	Metoxi	H	H	n-Propilo	F	F
A-801.	Etoxi	H	H	n-Propilo	F	F
A-802.	OCF ₃	H	H	n-Propilo	F	F

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-803.	H	H	Metoxi	n-Propilo	F	F
A-804.	Metoxi	H	Metoxi	n-Propilo	F	F
A-805.	Etoxi	H	Metoxi	n-Propilo	F	F
A-806.	OCF ₃	H	Metoxi	n-Propilo	F	F
A-807.	H	H	Etoxi	n-Propilo	F	F
A-808.	Metoxi	H	Etoxi	n-Propilo	F	F
A-809.	Etoxi	H	Etoxi	n-Propilo	F	F
A-810.	OCF ₃	H	Etoxi	n-Propilo	F	F
A-811.	H	H	OCH ₂ F	n-Propilo	F	F
A-812.	H	H	OCHF ₂	n-Propilo	F	F
A-813.	H	H	OCF ₃	n-Propilo	F	F
A-814.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propilo	F	F
A-815.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propilo	F	F
A-816.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propilo	F	F
A-817.	H	H	Cl	n-Propilo	F	F
A-818.	H	H	CN	n-Propilo	F	F
A-819.	H	Metoxi	H	n-Propilo	F	F
A-820.	H	H	H	Isopropilo	F	F
A-821.	Metoxi	H	H	Isopropilo	F	F
A-822.	Etoxi	H	H	Isopropilo	F	F
A-823.	OCF ₃	H	H	Isopropilo	F	F
A-824.	H	H	Metoxi	Isopropilo	F	F
A-825.	Metoxi	H	Metoxi	Isopropilo	F	F
A-826.	Etoxi	H	Metoxi	Isopropilo	F	F
A-827.	OCF ₃	H	Metoxi	Isopropilo	F	F
A-828.	H	H	Etoxi	Isopropilo	F	F
A-829.	Metoxi	H	Etoxi	Isopropilo	F	F
A-830.	Etoxi	H	Etoxi	Isopropilo	F	F

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-831.	OCF ₃	H	Etoxi	Isopropilo	F	F
A-832.	H	H	OCH ₂ F	Isopropilo	F	F
A-833.	H	H	OCHF ₂	Isopropilo	F	F
A-834.	H	H	OCF ₃	Isopropilo	F	F
A-835.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropilo	F	F
A-836.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropilo	F	F
A-837.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropilo	F	F
A-838.	H	H	Cl	Isopropilo	F	F
A-839.	H	H	CN	Isopropilo	F	F
A-840.	H	Metoxi	H	Isopropilo	F	F
A-841.	H	H	H	H	F	Cl
A-842.	Metoxi	H	H	H	F	Cl
A-843.	Etoxi	H	H	H	F	Cl
A-844.	OCF ₃	H	H	H	F	Cl
A-845.	H	H	Metoxi	H	F	Cl
A-846.	Metoxi	H	Metoxi	H	F	Cl
A-847.	Etoxi	H	Metoxi	H	F	Cl
A-848.	OCF ₃	H	Metoxi	H	F	Cl
A-849.	H	H	Etoxi	H	F	Cl
A-850.	Metoxi	H	Etoxi	H	F	Cl
A-851.	Etoxi	H	Etoxi	H	F	Cl
A-852.	OCF ₃	H	Etoxi	H	F	Cl
A-853.	H	H	OCH ₂ F	H	F	Cl
A-854.	H	H	OCHF ₂	H	F	Cl
A-855.	H	H	OCF ₃	H	F	Cl
A-856.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	F	Cl
A-857.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	H	F	Cl
A-858.	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	F	Cl

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-859.	H	H	Cl	H	F	Cl
A-860.	H	H	CN	H	F	Cl
A-861.	H	Metoxi	H	H	F	Cl
A-862.	H	H	H	Metilo	F	Cl
A-863.	Metoxi	H	H	Metilo	F	Cl
A-864.	Etoxi	H	H	Metilo	F	Cl
A-865.	OCF ₃	H	H	Metilo	F	Cl
A-866.	H	H	Metoxi	Metilo	F	Cl
A-867.	Metoxi	H	Metoxi	Metilo	F	Cl
A-868.	Etoxi	H	Metoxi	Metilo	F	Cl
A-869.	OCF ₃	H	Metoxi	Metilo	F	Cl
A-870.	H	H	Etoxi	Metilo	F	Cl
A-871.	Metoxi	H	Etoxi	Metilo	F	Cl
A-872.	Etoxi	H	Etoxi	Metilo	F	Cl
A-873.	OCF ₃	H	Etoxi	Metilo	F	Cl
A-874.	H	H	OCH ₂ F	Metilo	F	Cl
A-875.	H	H	OCHF ₂	Metilo	F	Cl
A-876.	H	H	OCF ₃	Metilo	F	Cl
A-877.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Metilo	F	Cl
A-878.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Metilo	F	Cl
A-879.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Metilo	F	Cl
A-880.	H	H	Cl	Metilo	F	Cl
A-881.	H	H	CN	Metilo	F	Cl
A-882.	H	Metoxi	H	Metilo	F	Cl
A-883.	H	H	H	Etilo	F	Cl
A-884.	Metoxi	H	H	Etilo	F	Cl
A-885.	Etoxi	H	H	Etilo	F	Cl
A-886.	OCF ₃	H	H	Etilo	F	Cl

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-887.	H	H	Metoxi	Etilo	F	Cl
A-888.	Metoxi	H	Metoxi	Etilo	F	Cl
A-889.	Etoxi	H	Metoxi	Etilo	F	Cl
A-890.	OCF ₃	H	Metoxi	Etilo	F	Cl
A-891.	H	H	Etoxi	Etilo	F	Cl
A-892.	Metoxi	H	Etoxi	Etilo	F	Cl
A-893.	Etoxi	H	Etoxi	Etilo	F	Cl
A-894.	OCF ₃	H	Etoxi	Etilo	F	Cl
A-895.	H	H	OCH ₂ F	Etilo	F	Cl
A-896.	H	H	OCHF ₂	Etilo	F	Cl
A-897.	H	H	OCF ₃	Etilo	F	Cl
A-898.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Etilo	F	Cl
A-899.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Etilo	F	Cl
A-900.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Etilo	F	Cl
A-901.	H	H	Cl	Etilo	F	Cl
A-902.	H	H	CN	Etilo	F	Cl
A-903.	H	Metoxi	H	Etilo	F	Cl
A-904.	H	H	H	n-Propilo	F	Cl
A-905.	Metoxi	H	H	n-Propilo	F	Cl
A-906.	Etoxi	H	H	n-Propilo	F	Cl
A-907.	OCF ₃	H	H	n-Propilo	F	Cl
A-908.	H	H	Metoxi	n-Propilo	F	Cl
A-909.	Metoxi	H	Metoxi	n-Propilo	F	Cl
A-910.	Etoxi	H	Metoxi	n-Propilo	F	Cl
A-911.	OCF ₃	H	Metoxi	n-Propilo	F	Cl
A-912.	H	H	Etoxi	n-Propilo	F	Cl
A-913.	Metoxi	H	Etoxi	n-Propilo	F	Cl
A-914.	Etoxi	H	Etoxi	n-Propilo	F	Cl

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-915.	OCF ₃	H	Etoxi	n-Propilo	F	Cl
A-916.	H	H	OCH ₂ F	n-Propilo	F	Cl
A-917.	H	H	OCHF ₂	n-Propilo	F	Cl
A-918.	H	H	OCF ₃	n-Propilo	F	Cl
A-919.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	n-Propilo	F	Cl
A-920.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	n-Propilo	F	Cl
A-921.	H	H	OCH ₂ CF ₃	n-Propilo	F	Cl
A-922.	H	H	Cl	n-Propilo	F	Cl
A-923.	H	H	CN	n-Propilo	F	Cl
A-924.	H	Metoxi	H	n-Propilo	F	Cl
A-925.	H	H	H	Isopropilo	F	Cl
A-926.	Metoxi	H	H	Isopropilo	F	Cl
A-927.	Etoxi	H	H	Isopropilo	F	Cl
A-928.	OCF ₃	H	H	Isopropilo	F	Cl
A-929.	H	H	Metoxi	Isopropilo	F	Cl
A-930.	Metoxi	H	Metoxi	Isopropilo	F	Cl
A-931.	Etoxi	H	Metoxi	Isopropilo	F	Cl
A-932.	OCF ₃	H	Metoxi	Isopropilo	F	Cl
A-933.	H	H	Etoxi	Isopropilo	F	Cl
A-934.	Metoxi	H	Etoxi	Isopropilo	F	Cl
A-935.	Etoxi	H	Etoxi	Isopropilo	F	Cl
A-936.	OCF ₃	H	Etoxi	Isopropilo	F	Cl
A-937.	H	H	OCH ₂ F	Isopropilo	F	Cl
A-938.	H	H	OCHF ₂	Isopropilo	F	Cl
A-939.	H	H	OCF ₃	Isopropilo	F	Cl
A-940.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	Isopropilo	F	Cl
A-941.	H	H	OCH ₂ CHF ₂	Isopropilo	F	Cl
A-942.	H	H	OCH ₂ CF ₃	Isopropilo	F	Cl

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸
A-943.	H	H	Cl	Isopropilo	F	Cl
A-944.	H	H	CN	Isopropilo	F	Cl
A-945.	H	Metoxi	H	Isopropilo	F	Cl

Los compuestos más preferidos entre los compuestos I.1 a I.56 mencionados con anterioridad son los de fórmula I.1.

Los compuestos I de la invención tienen un centro de quiralidad en la posición 3 del anillo de 2-oxindol. Por ende, los compuestos de la invención pueden tomar la forma de una mezcla 1:1 de enantiómeros (un racemato) o de a una mezcla no racémica de enantiómeros, donde hay una mayor proporción de uno de los dos enantiómeros, ya sea el enantiómero que rota hacia la izquierda en el plano de la vibración de la luz polarizada linealmente (es decir, el que tiene una rotación negativa, que se conocerá de aquí en adelante como el enantiómero (-)) o el enantiómero que rota hacia la derecha en el plano de la vibración de la luz polarizada linealmente (es decir, el que tiene una rotación positiva, que se conocerá de aquí en adelante como el enantiómero (+)), o de compuestos que son enantiómeros sustancialmente puros, es decir, enantiómeros (-) sustancialmente puros o enantiómeros (+) sustancialmente puros. Como, en la mayoría de los casos, los compuestos de la invención tienen un solo centro de asimetría y no presentan quiralidad en el eje/plano, una mezcla no racémica también puede definirse como una mezcla de enantiómeros donde predomina el enantiómero R o S. Por consiguiente, los compuestos en forma de enantiómeros sustancialmente puros también pueden definirse como el enantiómero R sustancialmente puro o el enantiómero S sustancialmente puro.

En el contexto de la presente invención, los “compuestos en forma de enantiómeros sustancialmente puros” hacen referencia a aquellos compuestos que tienen un exceso enantiomérico (ee; % de ee = (R-S)/(R+S) x 100 o (S-R)/(S+R) x 100) de al menos 80%, preferiblemente de al menos 85%, más preferiblemente de al menos 90%, aun más preferiblemente de al menos 95%, y en particular de al menos 98%.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la invención son compuestos en forma de enantiómeros sustancialmente puros. Los compuestos

particularmente preferidos tienen un exceso enantiomérico de al menos 85%, más preferiblemente de al menos 90%, aun más preferiblemente de al menos 95%, y en particular de al menos 98%.

Por lo tanto, la invención se relaciona con los enantiómeros puros y con las
5 mezclas que los contienen, por ejemplo, mezclas donde hay una mayor proporción de un enantiómero, pero también se incluyen los racematos. La invención también se relaciona con las sales farmacéuticamente aceptables y los profármacos de los enantiómeros puros de los compuestos I y con las mezclas de enantiómeros en forma de sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los compuestos I.

10 A continuación se describen ejemplos de rutas de síntesis para preparar los derivados de oxindol de la invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando los métodos que se describen en WO 2005/030755 y WO 2006/005609 para sintetizar compuestos análogos, y su preparación se detalla a modo de ejemplo en los esquemas de síntesis 1 a 5. Las
15 variables en estos esquemas de síntesis tienen los mismos significados que en la fórmula I.

Las 3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-onas IV pueden obtenerse mediante la adición de bencenos con metales o de heterociclos III en el grupo 3-ceto de las isatinas II. Los bencenos o heterociclos metalados, tales como, por ejemplo, el compuesto de Grignard
20 (Mg) o organil-litio correspondiente, pueden obtenerse de forma convencional, a partir de compuestos de halógeno o hidrocarburos. Se detallan ejemplos de métodos en Houben-Weilo, Methoden der Organischen Chemie, vol. 13, 1-2, el capítulo relacionado con los compuestos con Mg y Li. Las isatinas II están disponibles comercialmente o se prepararon de forma análoga a los métodos descriptos en la literatura (Advances in Heterocyclic
25 Chemistry, A.R. Katritzky y A.J. Boulton, Academic Press, Nueva York, 1975, 18, 2-58; J. Brazil. Chem. Soc. 12, 273-324, 2001).

Los 3-hidroxioxindoles IV, que comprenden un iodo o un bromo como radical R⁷ o R⁸ en la posición 5 y/o 6, por ejemplo, en el anillo aromático de 6 miembros, pueden convertirse con KCN o Zn(CN)₂, con una catálisis con Pd(0), en solventes como la
30 dimetilformamida o el tetrahidrofurano, cuando sea apropiado, también con la adición de

bases como el K_2CO_3 u otros carbonatos o aminas, a una temperatura elevada, para obtener el 3-hidroxioxindol IV que contiene ciano. Las sales de Pd(0) que pueden tomarse son, por ejemplo, complejos con metales de transición que se preparan in situ a partir de $PdCl_2$ o $Pd(OAc)_2$, mediante la adición de fosfinas, tales como la tris(orthotolil)fosfina.

- 5 También es posible usar complejos de paladio comerciales, tales como, por ejemplo, el catalizador tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y/o ligandos de fosfina adicionales.

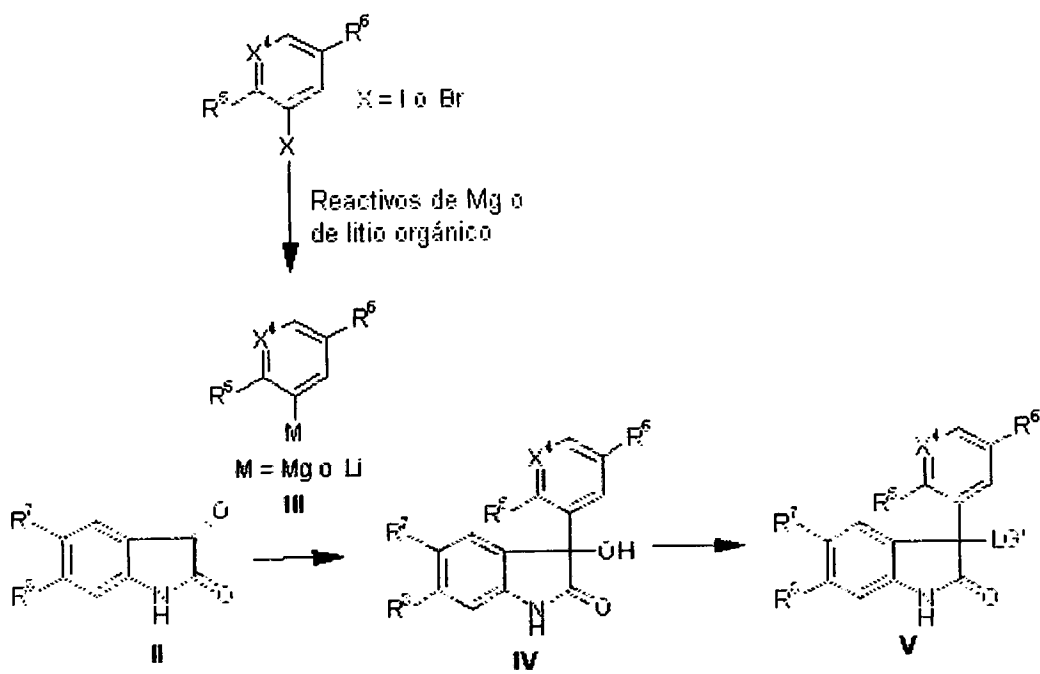
Los 3-hidroxioxindoles IV pueden convertirse en los compuestos V, que tienen un grupo saliente LG' en la posición 3, donde el grupo saliente LG' es un grupo saliente convencional, tal como, por ejemplo, cloro o bromo, pero también puede ser OH activado,
10 por ejemplo, tosilato o triflato. El intermediario V, por ejemplo, donde LG' = cloro, puede prepararse tratando el alcohol IV con cloruro de tionilio, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina, en un solvente apropiado, tal como, por ejemplo, diclorometano.

Posteriormente, los compuestos V pueden hacerse reaccionar con un ácido
15 carboxílico, con una carboxamida, con una amina o con un alcohol VIII, en una reacción de sustitución, para proveer las aminas VI. Después, los compuestos VI pueden convertirse en el producto sulfonilado I por medio de un tratamiento con los cloruros de sulfonilo VII, después de desprotonarlos con una base fuerte, tal como, por ejemplo, ter-butóxido de potasio o hidruro de sodio en DMF. Los cloruros de sulfonilo VII empleados
20 pueden adquirirse comercialmente o pueden prepararse con procesos conocidos (por ejemplo, J. Med. Chem. 40, 1149 (1997)) (esquema de síntesis 1).

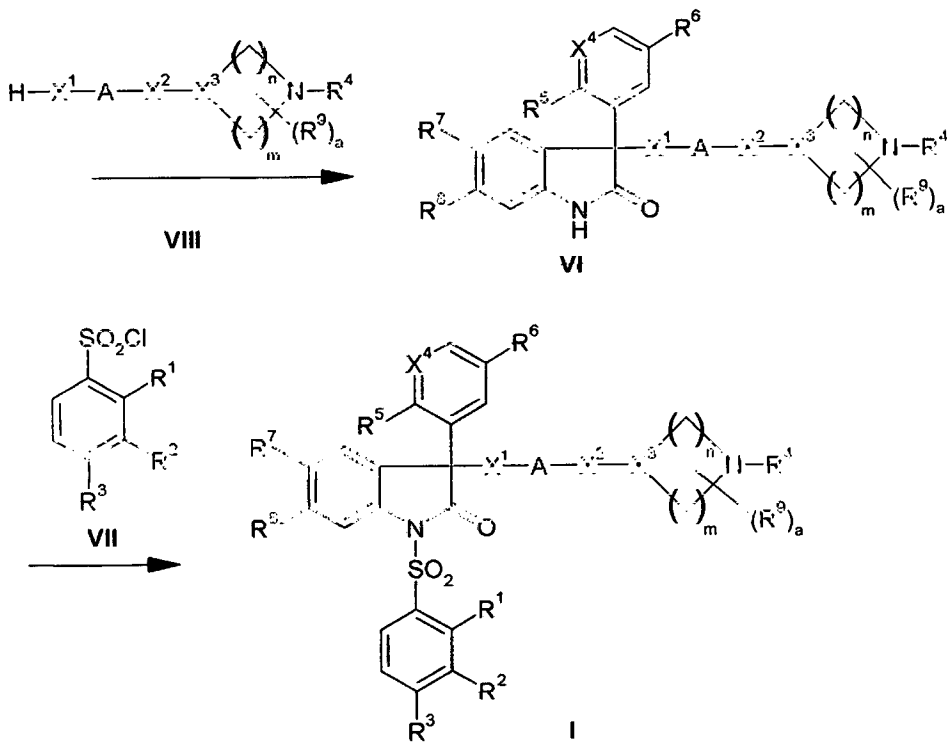
Los compuestos I' de la invención donde $R^4 = H$ pueden prepararse usando los compuestos VIII apropiados protegidos con Boc ($R^4 = Boc$). Posteriormente, es posible eliminar el grupo protector Boc, por ejemplo, por medio de un tratamiento con ácido
25 trifluoroacético en diclorometano.

Los compuestos VIII pueden adquirirse comercialmente o pueden prepararse en reacciones de sustitución convencionales en el compuesto (hetero)aromático A, cuando sea apropiado, con el uso de técnicas con grupos protectores.

Esquema de síntesis 1



LG' = grupo saliente, por ejemplo, Cl



5

Como alternativa, los compuestos I donde X¹ es -NR¹¹-CO- pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos V con aminas, por ejemplo, con amoníaco o con un grupo amina NH₂R¹¹, en una reacción de sustitución, para obtener las aminas IX.

Después, los compuestos IX pueden convertirse en el producto sulfonilado X por medio de un tratamiento con los cloruros de sulfonilo VII, después de desprotonarlos con

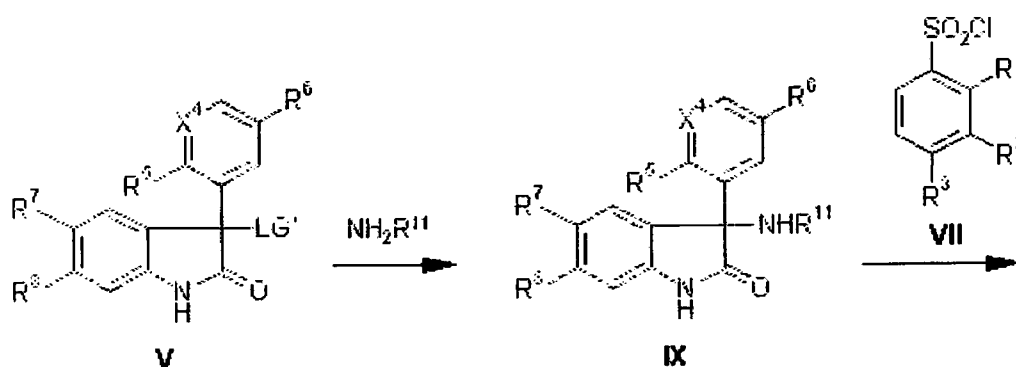
una base fuerte, tal como, por ejemplo, *ter*-butóxido de potasio o hidruro de sodio en DMF. Los cloruros de sulfonilo VII empleados pueden adquirirse comercialmente o pueden prepararse con procesos conocidos (por ejemplo, J. Med. Chem. 40, 1149 (1997)).

- 5 La reacción subsiguiente con los cloruros de carbonilo XI da como resultado los compuestos de la fórmula general (I) de la invención con un puente de carboxamida ($X^1 = NR^{11}-CO$).

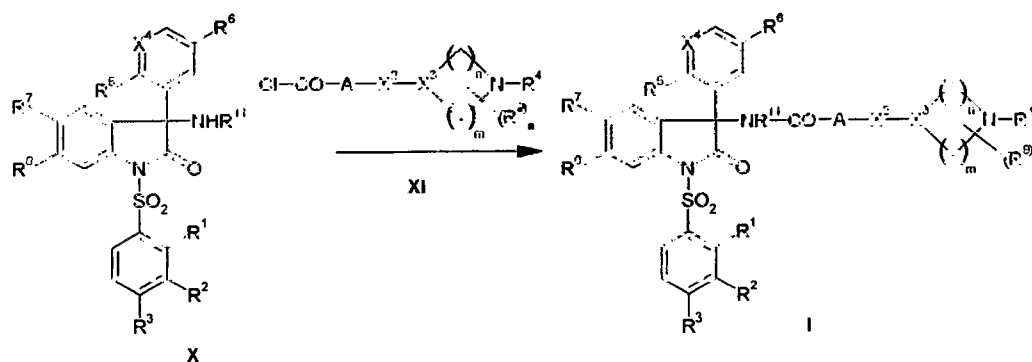
Los compuestos I' de la invención donde $R^4 = H$ pueden prepararse usando los compuestos XI apropiados protegidos con Boc ($R^4 = Boc$). Posteriormente, es posible
10 eliminar el grupo protector Boc, por ejemplo, por medio de un tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Los compuestos XI pueden adquirirse comercialmente o pueden prepararse en reacciones de sustitución convencionales en el compuesto (hetero)aromático A, cuando sea apropiado, con el uso de técnicas con grupos protectores.

15 Esquema de síntesis 2



$LG' =$ grupo saliente, por ejemplo, Cl



Como alternativa, la sulfonilación en el esquema 2 también puede llevarse a cabo solamente después de la reacción con el compuesto XI.

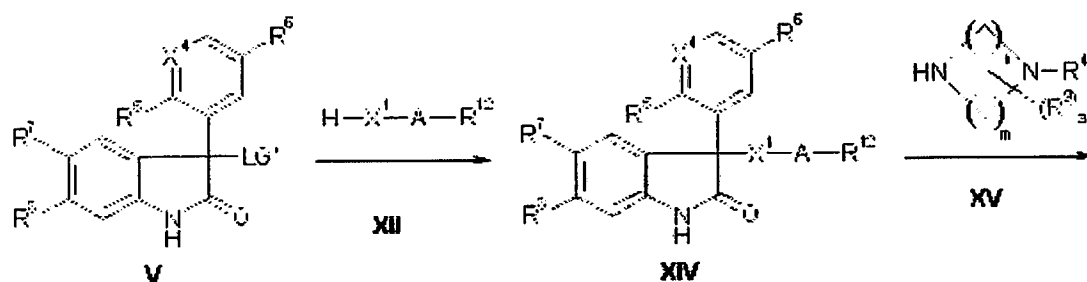
Como alternativa, los compuestos de fórmula I donde X^2 es un enlace simple y X^3 es N también pueden prepararse empleando, en los esquemas de de reacción 1 y 2 anteriores, un compuesto XII (esquema de reacción 3) o un compuesto XIII (esquema de reacción 4), donde R^{12} es un halógeno, CN, OR^a o NR^bR^c , donde R^a es H, C_1-C_4 -alquilo, fenilo o bencilo, y R^b y R^c son independientemente H, C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_4 -alcoxilo, fenilo o bencilo, y preferiblemente haógeno, particularmente Br, en lugar del compuesto VIII (en el esquema 1) o en lugar del compuesto XI (en el esquema 2). Después, el compuesto XIV resultante en el esquema 3 puede unirse con la amina cíclica XV, con catalizadores de paladio, como en el proceso que se describe en Tetrahedron Asym. 1999, 10, 1831, para obtener el compuesto XVI, que puede convertirse en el compuesto I' de la invención, donde X^2 es un enlace simple y X^3 es N, de manera análoga a la reacción de sulfonilación descrita con anterioridad, con el cloruro de sulfonilo VII. El compuesto XVII resultante en el esquema 4 puede unirse con la amina cíclica XV con una catálisis con paladio, como en el proceso que se describe en Tetrahedron Asym. 1999, 10, 1831, para obtener el compuesto I'.

Como alternativa, el compuesto XIV también puede someterse primero a una reacción de sulfonilación para obtener el compuesto XVIII, y solamente después de esto puede hacérselo reaccionar con la amina de fórmula XV para obtener el compuesto I (esquema de reacción 5).

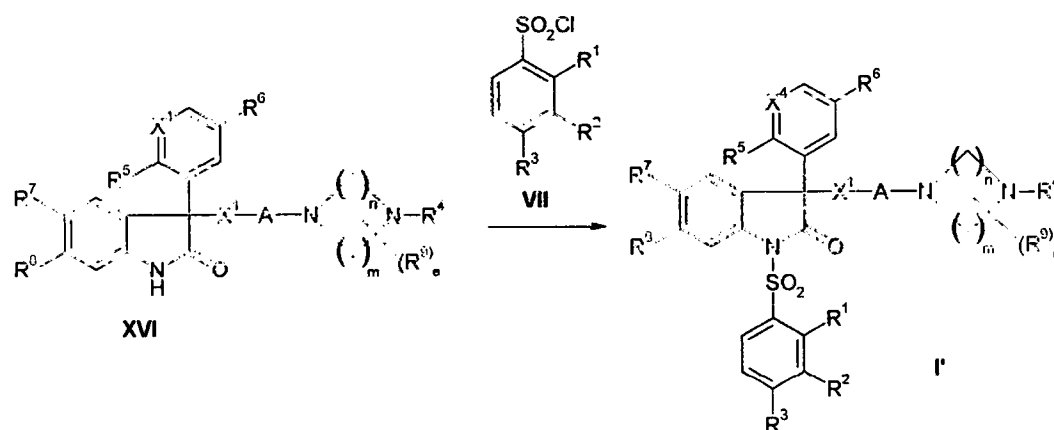
Los compuestos I' de la invención donde $R^4 = H$ pueden prepararse usando los compuestos XV apropiados protegidos con Boc ($R^4 = Boc$). Posteriormente, es posible eliminar el grupo protector Boc, por ejemplo, por medio de un tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Los compuestos XII, XIII y XV pueden adquirirse comercialmente o pueden prepararse en reacciones de sustitución convencionales en el compuesto (hetero)aromático A o en el N-heterociclo, cuando sea apropiado, con el uso de técnicas con grupos protectores.

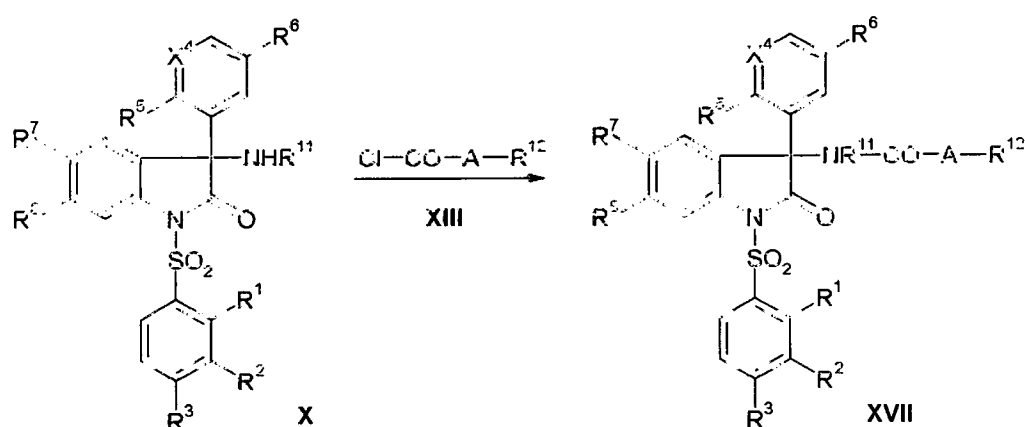
Esquema de reacción 3



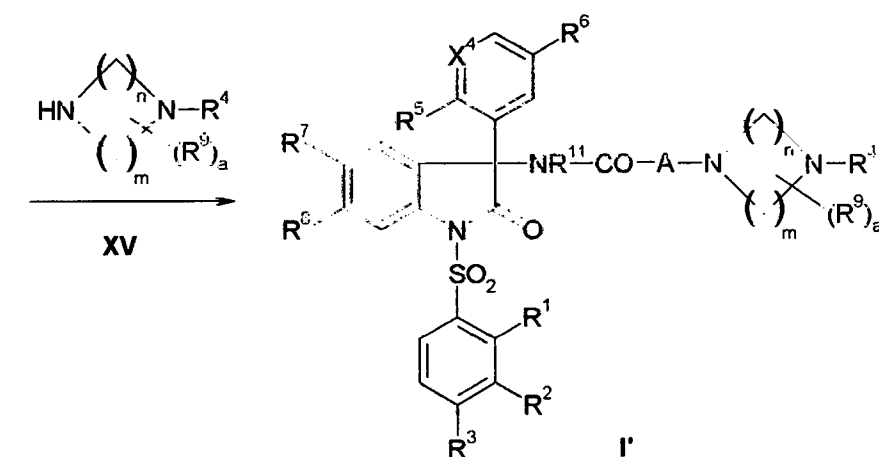
LG' = grupo saliente, por ejemplo, Cl



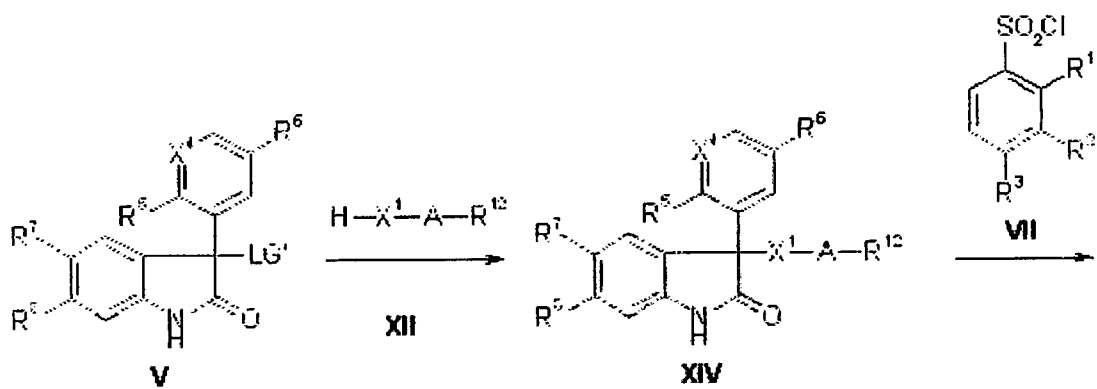
Esquema de reacción 4



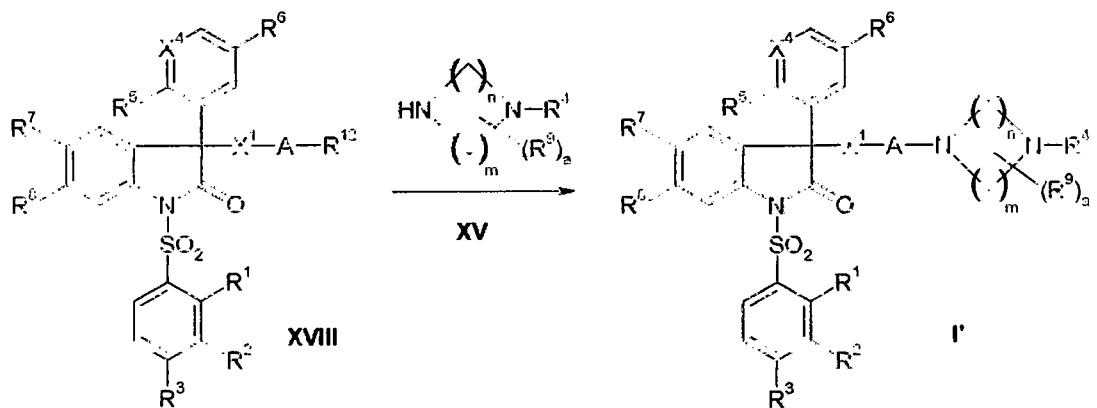
5



Esquema de reacción 5

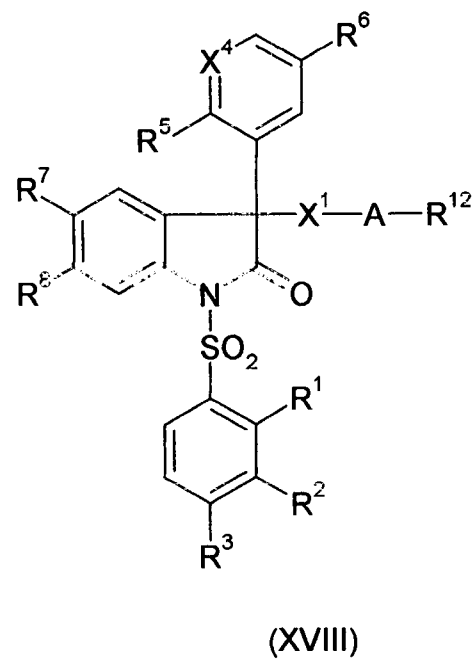


LG' = grupo saliente, por ejemplo, Cl



Otro aspecto de la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula

5 XVIII que se emplean como intermediarios en la síntesis de los compuestos I de la invención:



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^4 y A son como se los definió con anterioridad para el compuesto I; y

R^{12} es un halógeno, CN, OR^a o NR^bR^c , donde

R^a es H, C_1 - C_4 -alquilo, fenilo o bencilo; y

5 R^b y R^c son independientemente H, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alcoxilo, fenilo o bencilo.

Con relación a las formas de realización preferidas de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^4 y A, pueden consultarse los párrafos anteriores relacionados con las variables correspondientes en los compuestos I.

El halógeno en la definición de R^{12} preferiblemente es iodo, bromo o cloro, y
10 particularmente es bromo.

R^{12} preferiblemente es un halógeno o CN, y más preferiblemente es un halógeno. En particular preferiblemente, R^{12} es iodo, bromo o cloro, y particularmente es bromo.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula general I y/o una sal
15 farmacéuticamente aceptable o un profármaco de éste, como se mencionó con anterioridad, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos apropiados dependen, entre otros, de la forma de dosificación de la composición, y en principio han de ser conocidos por aquellos versados en la técnica. Más adelante se detallarán algunos vehículos apropiados.

20 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I, y/o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades dependientes de la vasopresina.

Las enfermedades dependientes de la vasopresina son aquellas donde el progreso
25 de la enfermedad depende al menos parcialmente de la vasopresina, es decir, enfermedades en las que un nivel elevado de vasopresina puede contribuir directa o indirectamente a la condición patológica. En otras palabras, las enfermedades dependientes de la vasopresina son aquellas que pueden tratarse modulando el receptor de vasopresina, por ejemplo, mediante la administración de un ligando del receptor de

vasopresina (un agonista, un antagonista, un antagonista/agonista parcial, un agonista inverso, etcétera).

En una forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I de la invención, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas entre la diabetes, la resistencia a la insulina, la enuresis nocturna, la incontinencia y las enfermedades donde ocurren alteraciones en la coagulación de la sangre, y/o para demorar la micción. El término "diabetes" abarca todos los tipos de diabetes, especialmente la diabetes mellitus (incluyendo el tipo I y especialmente el tipo II), la diabetes renal y particularmente la diabetes insípida. Los tipos de diabetes preferiblemente son la diabetes mellitus del tipo II (con resistencia a la insulina) o la diabetes insípida.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I de la invención, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas entre la hipertensión, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, el espasmo coronario, la angina inestable, la PTCA (angioplastia coronaria percutánea transluminal), las isquemias cardíacas, las alteraciones en el sistema renal, los edemas, el vasoespasmo renal, la necrosis de la corteza renal, la hiponatremia, la hipocalcemia, el síndrome de Schwartz-Bartter, las alteraciones en el tracto gastrointestinal, el vasoespasmo gástrico, la hepatocirrosis, las úlceras gástricas e intestinales, la emesis, la emesis que ocurre durante la quimioterapia y los mareos durante los viajes.

Los compuestos de la invención de fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus profármacos o la composición farmacéutica de la invención también pueden usarse para el tratamiento de diversos trastornos dependientes de la vasopresina que se originen en el sistema nervioso central o de diversas alteraciones en el eje HPA (el eje del hipotálamo, la pituitaria y las glándulas adrenales), por ejemplo, para trastornos afectivos como los trastornos depresivos y los trastornos bipolares. Éstos incluyen, por ejemplo, los trastornos distímicos, las fobias, los trastornos de estrés post-traumático, los

trastornos de ansiedad general, los trastornos de pánico, las depresiones estacionales y los trastornos del sueño.

Los compuestos de la invención de fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus profármacos o la composición farmacéutica de la invención también
5 pueden usarse para el tratamiento de trastornos de ansiedad y trastornos de ansiedad dependientes del estrés, tales como, por ejemplo, los trastornos de ansiedad generalizada, las fobias, los trastornos de ansiedad post-traumática, los trastornos de ansiedad con pánico, los trastornos obsesivos-compulsivos con ansiedad, los trastornos de ansiedad aguda dependientes del estrés y las fobias sociales.

10 Además, los compuestos de la invención también pueden emplearse para el tratamiento de alteraciones en la memoria, de la enfermedad de Alzheimer, de la psicosis, de trastornos psicóticos, de trastornos del sueño y/o del síndrome de Cushing, y de todas las enfermedades dependientes del estrés.

Por consiguiente, otra forma de realización preferida de la presente invención se
15 relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I de la invención, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I de la invención, o de sales farmacéuticamente
20 aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad y/o de trastornos de ansiedad dependientes del estrés.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I de la invención, o de sales farmacéuticamente
25 aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de alteraciones de la memoria y/o de la enfermedad de Alzheimer.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I de la invención, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el
30 tratamiento de la psicosis y/o de trastornos psicóticos.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I de la invención, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de Cushing o de otras enfermedades dependientes del estrés.

5 En otra forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I de la invención, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sueño.

10 En otra forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I de la invención, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos depresivos. Una forma particular de los trastornos depresivos abarca los denominados trastornos del estado de ánimo que comienzan en la niñez, es decir, la depresión que comienza en la niñez.

15 En otra forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I de la invención, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los síntomas vasomotores y/o de las disfunciones en la termorregulación, tales como, por ejemplo, el síntoma de los calores.

20 En otra forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I de la invención, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de dependencias de drogas o de fármacos y/o de dependencias mediadas por otros factores, para el tratamiento y/o la profilaxis del estrés
25 provocado por la abstinencia de uno o más factores que median en una dependencia y/o para el tratamiento y/o la profilaxis de las recaídas inducidas por el estrés en dependencias de drogas o de fármacos y/o en dependencias mediadas por otros factores.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I de la invención, o de sales farmacéuticamente

aceptables o profármacos de éstos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la esquizofrenia y/o de la psicosis.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un método para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades dependientes de la vasopresina, que comprenden
5 administrarle al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I de la invención, de al menos una sal farmacéuticamente o un profármaco de éste o de una composición farmacéutica de la invención.

Con relación a la definición de las enfermedades dependientes de la vasopresina, pueden consultarse los párrafos precedentes.

10 En una forma de realización preferida de la invención, el método de la invención sirve para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos seleccionados entre la diabetes, la resistencia a la insulina, la enuresis nocturna, la incontinencia y las enfermedades donde ocurren alteraciones en la coagulación de la sangre, y/o para demorar la micción. Con relación a la definición de la diabetes, pueden consultarse los párrafos precedentes.

15 En otra forma de realización preferida, el método de la invención sirve para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos seleccionados entre la hipertensión, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, el espasmo coronario, la angina inestable, la PTCA (angioplastia coronaria percutánea transluminal), las isquemias cardíacas, las alteraciones en el sistema renal, los edemas, el
20 vasoespasmo renal, la necrosis de la corteza renal, la hiponatremia, la hipocalemia, el síndrome de Schwartz-Bartter, las alteraciones en el tracto gastrointestinal, el vasoespasmo gástrico, la hepatocirrosis, las úlceras gástricas e intestinales, la emesis, la emesis que ocurre durante la quimioterapia y los mareos durante los viajes.

En otra forma de realización preferida, el método de la invención sirve para el
25 tratamiento y/o la profilaxis de trastornos afectivos.

En otra forma de realización preferida, el método de la invención sirve para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos de ansiedad y/o de trastornos de ansiedad dependientes del estrés.

En otra forma de realización preferida, el método de la invención sirve para el tratamiento y/o la profilaxis de alteraciones de la memoria y/o de la enfermedad de Alzheimer.

5 En otra forma de realización preferida, el método de la invención sirve para el tratamiento y/o la profilaxis de la psicosis y/o de trastornos psíquicos.

En otra forma de realización preferida, el método de la invención sirve para el tratamiento y/o la profilaxis del síndrome de Cushing.

En otra forma de realización preferida, el método de la invención sirve para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos del sueño en un paciente.

10 En otra forma de realización preferida, el método de la invención sirve para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos depresivos. En el caso de los trastornos depresivos, también pueden mencionarse específicamente los denominados trastornos del estado de ánimo que comienzan en la niñez, es decir, la depresión que comienza en la niñez.

15 En otra forma de realización preferida, el método de la invención sirve para el tratamiento y/o la profilaxis de síntomas vasomotores y/o de disfunciones en la termorregulación, tales como, por ejemplo, el síntoma de los calores.

20 En otra forma de realización preferida, el método de la invención sirve para el tratamiento y/o la profilaxis de dependencias de drogas o de fármacos y/o dependencias mediadas por otros factores, para el tratamiento y/o la profilaxis del estrés provocado por la abstinencia de uno o más factores que median en una dependencia y/o para el tratamiento y/o la profilaxis de las recaídas inducidas por el estrés en dependencias de drogas o de fármacos y/o en dependencias mediadas por otros factores.

25 En otra forma de realización preferida, el método de la invención sirve para el tratamiento y/o la profilaxis de la esquizofrenia y/o de la psicosis.

El paciente que ha de ser sometido al tratamiento profiláctico o terapéutico con el método de la invención preferiblemente es un mamífero, por ejemplo, un ser humano o un mamífero no humano, o bien un mamífero no humano transgénico. Específicamente, se trata de un ser humano.

Los compuestos de la fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos, como se las detalló con anterioridad, pueden ser preparados por aquellos versados en la técnica que tengan los conocimientos técnicos pertinentes a la invención, mediante la implementación de pasos de procesamiento conocidos per se y/o de pasos análogos.

Los compuestos I, sus profármacos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se distinguen por presentar selectividad por el subtipo V1b del receptor de vasopresina, con relación a menos uno de los subtipos de receptores de vasopresina/oxitocina relacionados estrechamente (por ejemplo, los de vasopresina V1a, de vasopresina V2 y/o de oxitocina).

Como alternativa, o preferiblemente adicionalmente, los compuestos I, sus profármacos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se distinguen por presentar una estabilidad metabólica mejorada.

La estabilidad metabólica de un compuesto puede medirse, por ejemplo, incubando una solución de dicho compuesto con microsomas hepáticos provenientes de especies particulares (por ejemplo, de rata, de perro o humanos) y determinando la vida media del compuesto bajo dichas condiciones (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). Con relación a esto, a partir de la observación de una vida media más prolongada, es posible concluir que el compuesto presenta una estabilidad metabólica mejorada. La estabilidad en presencia de microsomas hepáticos humanos es particularmente interesante porque permite predecir la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Por ende, los compuestos con una estabilidad metabólica mejorada (medida en la prueba con microsomas hepáticos) probablemente también se degradarán más lentamente en el hígado. La degradación metabólica más lenta en el hígado puede dar como resultado concentraciones más altas y/o una mayor duración (niveles activos) del compuesto en el cuerpo, lo que resultará en el incremento de la vida media de eliminación de los compuestos de la invención. Los niveles activos incrementados y/o la mayor duración pueden resultar en una mejor actividad del compuesto en el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades dependientes de la vasopresina. Además, una estabilidad metabólica mejorada puede resultar en una

biodisponibilidad incrementada después de una administración oral, ya que el compuesto, después de absorberse en el intestino, es sometido a una menor degradación metabólica en el hígado (lo que se denomina efecto del primer pasaje). Como se aumenta la concentración (nivel activo) del compuesto, una mayor biodisponibilidad oral puede
5 permitir obtener una mejor actividad del compuesto después de la administración oral.

Como alternativa, o preferiblemente adicionalmente, los compuestos I, los profármacos y/o las sales farmacéuticamente aceptable de éstos se distinguen por poseer una actividad farmacológica mejorada en comparación con los compuestos de oxindol conocidos a partir de los antecedentes técnicos, en pacientes o en modelos animales
10 relevantes que permiten realizar determinaciones para su uso futuro en tratamientos.

Los compuestos de la invención son efectivos después de administrarlos a través de diversas rutas. Los ejemplos posibles incluyen la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, vaginal, rectal, sublingual, bucal u oral, y la administración frecuentemente es intravenosa, intramuscular
15 o particularmente oral.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden una dosis eficaz de un compuesto I de la invención, o de una sal aceptable para uso farmacéutico o un profármaco de éste, y vehículos farmacéuticos apropiados (vehículos para drogas).

20 Los vehículos para las drogas se seleccionan de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseados, y en principio han de ser conocidos para aquellos versados en la técnica.

Los compuestos de la invención de fórmula I, u opcionalmente las sales apropiadas de estos compuestos, pueden usarse para producir composiciones
25 farmacéuticas para una administración oral, sublingual, bucal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, vaginal o rectal, y pueden administrarse en los animales o en los seres humanos en formas de administración uniformes, en combinación con vehículos farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades anteriores.

Las formas de administración apropiadas (dosis individuales) incluyen formas para la administración oral, tales como las tabletas, las cápsulas de gelatina, los polvos, los gránulos y las soluciones o las suspensiones para la ingesta oral, formas para la administración sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal, aerosoles, implantes, formas para la administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y formas para la administración rectal.

Los compuestos de la invención pueden usarse en cremas, en ungüentos o en lociones para una administración tópica.

Con el fin de obtener el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis del ingrediente activo puede variar entre 0,01 y 50 mg por kg de peso corporal por día.

Cada dosis individual puede comprender entre 0,05 y 5000 mg, preferiblemente entre 1 y 1000 mg del ingrediente activo, en combinación con un vehículo farmacéutico. Esta dosis individual puede administrarse entre 1 y 5 veces por día, de modo que se administre una dosis diaria de entre 0,5 y 25000 mg, preferiblemente de entre 1 y 5000 mg.

Si se prepara una composición sólida en forma de tabletas, el ingrediente activo se mezcla con un vehículo farmacéutico sólido, tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio, etcétera.

Las tabletas pueden recubrirse con sacarosa, con un derivado de celulosa u con otra sustancia apropiada, o pueden tratarse de otro modo, con el fin de que presenten una actividad sostenida o demorada, y con el fin de que se libere una cantidad predeterminada de ingrediente activo en forma continua.

Se obtiene una preparación en forma de cápsulas de gelatina mezclando el ingrediente activo con una carga y colocando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blandas o duras.

Una preparación en forma de jarabe o elixir o una que ha de ser administrada en forma de gotas pueden contener los ingredientes activos en combinación con un edulcorante, que preferiblemente no tiene calorías, con metilparabeno o propilparabeno como antisépticos, con un saborizante y un colorante apropiados.

Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden comprender los ingredientes activos en combinación con dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión, tales como polivinilpirrolidonas, y edulcorantes o enmascaradotes del sabor.

La administración rectal o vaginal se efectúa usando supositorios, que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura del recto, por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se realiza usando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que comprenden dispersantes y/o agentes humectantes aceptables para aplicaciones farmacológicas, por ejemplo, propilenglicol o polietilenglicol.

El ingrediente activo también puede formularse como microcápsulas o centrosomas, y de ser apropiado, con uno o más vehículos o aditivos.

Además de los compuestos de la invención, las composiciones de la invención podrán comprender otros ingredientes activos que sean beneficiosos para el tratamiento de los trastornos o las enfermedades mencionadas con anterioridad.

Por lo tanto, la presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas donde hay una pluralidad de ingredientes activos combinados, donde al menos uno de éstos es un compuesto I de la invención, una sal o un profármaco de éste.

La invención se explica con mayor detalle en los ejemplos, pero dichos ejemplos no han de interpretarse de manera restrictiva.

Los compuestos de la invención pueden prepararse a través de diversas rutas de síntesis. Los compuestos mencionados en los siguientes ejemplos de síntesis se prepararon de manera análoga a los procedimientos que se detallan en los esquemas de reacción 1 a 5. Sin embargo, ha de interpretarse que los esquemas de síntesis 1 a 5 se proveen solamente a modo de ejemplo y no constituyen una limitación, por lo que habrá otras rutas posibles para la síntesis.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Abreviaturas usadas

DIPEA: diisopropiletilamina

DMSO: dimetil sulfóxido

THF: tetrahidrofurano

TFA: ácido trifluoroacético

p: pseudo (por ejemplo, pt: pseudo triplete)

b: ancho (por ejemplo, bs: singulete ancho)

s: singulete

5 d: doblete

t: triplete

m: multiplete

dd: doblete de dobletes

dt: doblete de tripletes

10 tt: triplete de tripletes

I. Preparación de los compuestos I

Los compuestos de fórmula I se sintetizaron de manera análoga a los procesos de preparación que se describen en los esquemas de reacción 1 a 5. Los compuestos pueden purificarse por cristalización y/o por HPLC preparativa (de fase inversa, con una
15 elusión con acetonitrilo/agua, con 0,1% de TFA o 0,1% de ácido acético). Por lo tanto, cuando sea apropiado, los compuestos I se obtendrán como sales de ácido trifluoroacético, sales de bis(ácido trifluoroacético) o sales de ácido acético.

I.1 Preparación de los compuestos I donde X¹ es -O-C(=O)-

EJEMPLO 1:

20 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

1.1 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo

ESI-MS: 599,10 [M+H]⁺

25 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 10,40 (s, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,90 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,05 (d, 2H); 6,75 (d, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,35 (bs, 4H); 2,45 (bs, 4H); 2,20 (s, 3H); 1,05 (t, 3H).

1.2 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

30 ESI-MS: 799,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,35 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,75 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,00 (d, 2H); 6,75 (s, 1 H); 6,70 (d, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,35 (bs, 4H); 2,45 (bs, 4H); 2,20 (s, 3H); 1,05 (t, 3H).

5 EJEMPLO 2:

4-(4-metil-piperazin-1-il)benzoato de 5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo

2.1 4-(4-metil-piperazin-1-il)benzoato de 5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo

10 ESI-MS: 498,20 [M+H]⁺

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

ESI-MS: 668,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,45 (d, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,05 (m, 3H); 7,95 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,25 (m, 3H); 6,95 (d, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,35 (bs, 4H); 2,45 (bs, 4H); 2,20 (s, 3H); 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 3:

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

20 ESI-MS: 698,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,40 (d, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,70 (m, 3H); 7,20 (m, 1H); 6,95 (d, 2H); 6,75 (d, 1H); 6,65 (dd, 1H); 4,10 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,30 (bs, 4H); 2,40 (bs, 4H); 2,15 (s, 3H); 1,00 (t, 3H).

25 1.2 Preparación de los compuestos I donde X¹ es -NH-C(=O)-

EJEMPLO 4:

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

4.1 3-Amino-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 465,10 [M+H]⁺

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

ESI-MS: 569,15 [M+H]⁺

5 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 9,65 (s, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,00 (m, 2H); 7,90 (d, 1H); 7,80 (m, 3H); 7,55 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,20 (d, 1H); 7,10 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 1,05 (t, 3H).

4.3 4-Bromo-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]benzamida

10 ESI-MS: 647,05/649,05 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 9,75 (s, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,00 (m, 2H); 7,85 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,70 (m, 4H); 7,20 (d, 1H); 7,10 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 1,05 (t, 3H).

4.4 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

15

ESI-MS: 667,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 9,30 (s, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,05 (m, 2H); 7,95 (m, 2H); 7,85 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,20 (d, 2H); 7,10 (m, 1H); 6,95 (d, 2H); 4,15 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,25 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 1,05 (t, 3H).

20 EJEMPLO 5:

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

ESI-MS: 681,30 [M+H]⁺

25 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 9,30 (s, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,05 (d, 2H); 7,95 (m, 2H); 7,85 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,20 (d, 2H); 7,10 (m, 1H); 6,95 (d, 2H); 4,15 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,30 (bs, 4H); 2,50 (bs, 4H); 2,40 (bs, 2H); 1,05 (m, 6H).

EJEMPLO 6:

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

30

6.1 3-Amino-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 495,10 [M+H]⁺

6.2 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

ESI-MS: 697,30 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 9,35 (s, 1H); 8,25 (m, 1H); 8,05 (m, 2H); 7,95 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,75 (m, 3H); 7,15 (m, 1H); 7,00 (d, 2H); 6,80 (m, 2H); 4,35 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,35 (m, 4H); 2,50 (bs, 4H); 2,30 (s, 3H); 1,20 (t, 3H).

10 EJEMPLO 7:

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

ESI-MS: 711,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 9,30 (s, 1H); 8,20 (m, 1H); 7,95 (m, 2H); 7,85 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,70 (m, 3H); 7,05 (m, 1H); 6,95 (d, 2H); 6,75 (m, 2H); 4,25 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,30 (bs, 4H); 2,50 (bs, 4H); 2,35 (m, 2H); 1,15 (t, 3H); 1,05 (t, 3H).

EJEMPLO 8:

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

20 ESI-MS: 818,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 9,25 (s, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,05 (d, 2H); 7,75 (d, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,65 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,05 (m, 1H); 6,95 (d, 2H); 6,45 (t, J = 70 Hz, 1H); 4,50 (m, 2H); 4,20 (m, 2H); 3,30 (m, 4H); 2,50 (m, 4H); 2,25 (m, 3H); 1,15 (t, 3H).

25 1.3 Preparación de los compuestos I donde X¹ es -NH-CH₂-

1.3.1 Compuestos I donde X¹ es -NH-CH₂- y A es 1,4-fenileno

EJEMPLO 9:

1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

30 9.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-

2-ona

ESI-MS: 584,10 [M+H]⁺

9.2 1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

5 ESI-MS: 784,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,20 (m, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,10 (m, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 6,90 (m, 3H); 6,80 (d, 2H); 6,65 (d, 1H); 6,35 (s, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,20 (s, 4H); 3,05 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 2,55 (s, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,05 (m, 1H); 1,20 (t, 3H).

10 EJEMPLO 10:

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

ESI-MS: 770,15 [M+H]⁺

EJEMPLO 11:

15 **5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona**

11.1 5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 492,25 [M+H]⁺

20 11.2 5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 662,25 [M+H]⁺

25 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,15 (m, 1H); 8,10 (d, 2H); 8,05 (m, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,00 (d, 2H); 6,90 (m, 4H); 6,80 (d, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,15 (m, 4H); 2,95 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,05 (m, 1H); 1,05 (t, 3H).

EJEMPLO 12:

5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

30 12.1 5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-1,3-

dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 510,20 [M+H]⁺

12.2 5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

5 ESI-MS: 680,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,15 (m, 1H); 8,10 (d, 2H); 8,05 (m, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,00 (d, 2H); 6,90 (m, 4H); 6,80 (d, 2H); 4,10 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,15 (m, 4H); 2,90 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,10 (m, 1H); 1,10 (t, 3H).

EJEMPLO 13:

10 6-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

13.1 6-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 510,25 [M+H]⁺

15 13.2 6-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 680,20 [M+H]⁺

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,20-8,05 (m, 5H); 7,00 (d, 2H); 6,90 (m, 3H); 6,80 (d, 2H); 6,75 (d, 1H); 4,10 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,20 (m, 4H); 2,90 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,60 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,10 (m, 1H); 1,10 (t, 3H).

EJEMPLO 14:

5,6-Difluoro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 664,25 [M+H]⁺

25 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,15 (d, 1H); 8,10 (d, 2H); 8,05 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 7,00 (d, 2H); 6,90 (m, 3H); 6,80 (m, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,15 (m, 4H); 2,90 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,60 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,10 (m, 1H); 1,10 (t, 3H).

EJEMPLO 15:

30 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 646,25 [M+H]⁺

EJEMPLO 16:

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

5 16.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 483,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,25 (d, 1H); 8,10 (m, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,15 (m, 3H); 7,10 (m, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,90 (d, 2H); 4,05 (m, 3H); 3,50-3,15 (m, 6H); 3,00 (bs, 4H); 2,60 (s, 3); 0,95 (t, 3H).

16.2 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 653,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,30 (d, 1H); 8,20 (m, 3H); 8,15 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,20 (m, 1H); 6,95 (d, 2H); 6,85 (d, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,90 (m, 4H); 3,80 (m, 1H); 3,15 (m, 4H); 3,00 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,50 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 0,90 (t, 3H).

EJEMPLO 17:

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

ESI-MS: 683,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,20 (d, 1H); 8,05 (m, 3H); 7,70 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 6,95 (m, 1H); 6,80 (d, 2H); 6,75 (d, 2H); 6,65 (d, 1H); 6,50 (s, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,05 (m, 4H); 2,90 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 2,50 (m, 4H); 2,25 (bs, 3H); 1,05 (t, 3H).

EJEMPLO 18:

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

ESI-MS: 737,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,35 (d, 1H); 8,15 (m, 2H); 8,10 (m, 1H); 7,70 (d,

1H); 7,25 (m, 1H); 7,00-6,90 (m, 4H); 6,85 (m, 3H); 4,25 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,20 (m, 4H); 3,05 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,10 (m, 1H); 1,10 (t, 3H).

EJEMPLO 19:

5 **3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-1-(4-trifluorometoxifenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo**

ESI-MS: 707,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,30 (d, 2H); 8,20 (m, 1H); 8,10 (m, 2H); 7,70 (d, 1H); 7,40 (d, 2H); 7,25 (s, 1H); 6,95 (m, 1H); 6,90 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,15 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,20 (m, 4H); 2,95 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,15 (m, 1H);
10 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 20:

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

ESI-MS: 721,20 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,20 (m, 3H); 8,15 (d, 1H); 8,10 (m, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,10 (d, 2H); 6,95 (m, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,35 (m, 2H); 4,15 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,15 (m, 4H); 2,90 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,10 (m, 1H); 1,05 (t, 3H).

EJEMPLO 21:

20 **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**

ESI-MS: 703,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,15 (m, 4H); 8,10 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); 6,95 (m, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 6,05 (t, *J* = 70 Hz, 1H); 4,25-4,00 (m, 4H); 3,15 (m, 4H); 2,85 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,10 (m, 1H);
25 1,05 (t, 3H).

EJEMPLO 22:

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

30 ESI-MS: 685,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,20 (d, 1H); 8,15 (m, 3H); 8,10 (m, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); 6,95 (m, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,80 (t, 1H); 4,70 (t, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,15 (m, 4H); 2,90 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,10 (m, 1H); 1,05 (t, 3H).

5 **EJEMPLO 23:**

1-(4-Difluorometoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 689,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,20 (m, 3H); 8,10 (m, 2H); 7,70 (d, 1H); 7,30 (d, 2H);
10 7,25 (s, 1H); 6,95 (m, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 6,55 (t, J = 70 Hz, 1H); 4,15 (m, 1H);
4,05 (m, 1H); 3,20 (m, 4H); 2,95 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,15 (m,
1H); 1,00 (t, 3H).

EJEMPLO 24:

**3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-
15 bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo**

ESI-MS: 653,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,30 (d, 1H); 8,20 (m, 2H); 8,10 (m, 1H); 7,70 (d, 1H);
7,65 (t, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 6,95 (m, 2H); 6,85 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,25 (m,
1H); 4,20 (m, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,20 (m, 4H); 3,00 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 2,55 (m, 4H);
20 2,35 (s, 3H); 2,10 (m, 1H); 1,20 (t, 3H).

EJEMPLO 25:

**3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(3-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-
bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo**

ESI-MS: 653,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,20 (m, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,10 (m, 1H); 7,75 (m,
2H); 7,65 (m, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,20 (m, 2H); 6,95 (m, 1H); 6,90 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,15
(m, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,20 (m, 4H); 2,90 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 2,55 (m, 4H);
25 2,35 (s, 3H); 2,15 (m, 1H); 1,05 (t, 3H).

EJEMPLO 26:

30 **1-(4-Clorofenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-**

2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitriloESI-MS: 657,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,20 (d, 1H); 8,15 (m, 4H); 7,70 (d, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,25 (s, 1H); 6,95 (m, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,20 (m, 4H); 2,95 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,10 (m, 1H); 1,05 (t, 3H).

EJEMPLO 27:**1-Fenilsulfonil-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo**ESI-MS: 623,25 [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,20 (m, 3H); 8,15 (d, 1H); 8,10 (m, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,20 (s, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,20 (m, 4H); 2,90 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,15 (m, 1H); 1,00 (t, 3H).

EJEMPLO 28:**1-(4-Cianofenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo**ESI-MS: 648,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,35 (m, 2H); 8,25 (m, 3H); 8,15 (m, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,15 (m, 1H); 6,90 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,10 (m, 4H); 3,00 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,45 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 0,80 (t, 3H).

EJEMPLO 29:**1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il)bencilamino)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo como clorhidrato**

29.1 4-(4-[[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]metil]fenil)piperazin-1-carboxilato de tert-Butilo

25 ESI-MS: 569,30 [M+H]⁺

29.2 4-(4-[[5-ciano-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]metil]fenil)piperazin-1-carboxilato de tert-Butilo

29.3 4-(4-[[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]metil]fenil)piperazin-1-carboxilato de tert-Butilo

30 ESI-MS: 639,20 [M-Boc+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,25 (d, 1H); 8,10 (m, 3H); 8,05 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,10 (m, 1H); 6,90 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,45 (m, 4H); 3,05 (m, 4H); 2,95 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 0,80 (t, 3H).

- 5 29.4 1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-bencilamino)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo como clorhidrato

ESI-MS: 669,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,25 (d, 1H); 8,10 (m, 1H); 8,05 (d, 2H); 7,95 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,10 (m, 1H); 6,95 (d, 2H); 6,85 (d, 2H); 6,80 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,65 (m, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,20 (bs, 4H); 3,05 (bs, 4H); 2,95 (m, 2H); 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 30:

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-bencilamino)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

- 15 ESI-MS: 639,30 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,25 (d, 1H); 8,10 (m, 3H); 8,05 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,10 (m, 1H); 6,90 (d, 2H); 6,80 (d, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,05 (bs, 4H); 2,95 (m, 6H); 0,80 (t, 3H).

EJEMPLO 31:

- 20 **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**

ESI-MS: 667,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,25 (d, 1H); 8,10 (m, 3H); 8,05 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,10 (m, 1H); 6,90 (d, 2H); 6,80 (d, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,10 (bs, 4H); 2,95 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 2,50 (bs, 4H); 2,40 (m, 2H); 1,05 (t, 3H); 0,80 (t, 3H).

EJEMPLO 32:

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

- 30 ESI-MS: 697,20 [M+H]⁺

EJEMPLO 33:

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

33.1 3-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

5 ESI-MS: 332,00 [M+H]⁺

33.2 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 501,25 [M+H]⁺

33.3 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

10 ESI-MS: 671,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,20 (d, 1H); 8,15 (d, 2H); 8,10 (m, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,05 (d, 2H); 6,95 (m, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,15 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,20 (m, 4H); 2,90 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 2,65 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,15 (m, 1H); 1,05 (t, 3H).

EJEMPLO 34:

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

34.1 4-(4-[[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]metil]fenil)piperazin-1-carboxilato de tert-Butilo

20 ESI-MS: 587,25 [M+H]⁺

34.2 4-(4-[[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]metil]fenil)piperazin-1-carboxilato de tert-Butilo

ESI-MS: 757,25 [M+H]⁺

25 34.3 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

ESI-MS: 657,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,25 (d, 1H); 8,20 (d, 2H); 8,10 (m, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,10 (m, 1H); 6,90 (d, 2H); 6,80 (d, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,10 (m, 4H); 2,95 (m, 6H); 0,85 (t, 3H).

30

EJEMPLO 35:

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)bencilamino]-6-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 685,20 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,25 (d, 1H); 8,20 (d, 2H); 8,15 (m, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,10 (m, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,80 (d, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,85 (m, 4H); 3,75 (m, 1H); 3,10 (m, 4H); 3,00 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,50 (bs, 4H); 2,40 (m, 2H); 1,05 (t, 3H); 0,80 (t, 3H).

EJEMPLO 36:

- 10 **1-[4-(2,2-Difluoroetoxi)fenilsulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo**

ESI-MS: 721,25 [M+H]⁺

- ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,25 (m, 3H); 8,10 (m, 2H); 7,90 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,15 (m, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,75 (d, 2H); 6,40 (t, J = 70 Hz, 1H); 4,45 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,05 (m, 4H); 3,00 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,45 (m, 4H); 2,25 (m, 3H); 0,85 (t, 3H).
- 15

EJEMPLO 37:

3-(2-Etoxifenil)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

- 20 ESI-MS: 652,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,15 (d, 2H); 8,10 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,30 (m, 3H); 7,15 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,90 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,15 (m, 4H); 2,95 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 2,50 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 0,95 (t, 3H).

- 25 1.3.2 Compuestos I donde X¹ es -NH-CH₂- y A es 1,3-fenileno

EJEMPLO 38:

1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

- 38.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona
- 30

ESI-MS: 584,15 [M+H]⁺

38.2 1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 784,15 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,20 (m, 2H); 8,10 (m, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,15 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,60 (m, 2H); 6,40 (s, 1H); 4,25 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,20 (m, 4H); 3,10 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 2,60 (m, 4H); 2,40 (s, 3H); 2,15 (m, 1H); 1,20 (t, 3H).

EJEMPLO 39:

- 10 **3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxi-2-trifluorometoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona**

ESI-MS: 838,10 [M+H]⁺

- ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,35 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,10 (m, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,15 (m, 1H); 6,95 (m, 2H); 6,80 (m, 2H); 6,60 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 4,25 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,20 (m, 5H); 3,00 (m, 1H); 2,60 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,10 (m, 1H); 1,15 (t, 3H).

EJEMPLO 40:

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

- 20 ESI-MS: 754,15 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,20 (d, 1H); 8,15 (m, 3H); 7,80 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,00 (d, 2H); 6,95 (m, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,55 (m, 2H); 4,10 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,20 (m, 4H); 2,95 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 2,60 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,15 (m, 1H); 1,10 (t, 3H).

- 25 **EJEMPLO 41:**

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(2-metoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 754,15 [M+H]⁺

- 30 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,30 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,10 (m, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,15 (m, 2H); 6,90 (m, 2H); 6,80 (d, 1H); 6,55

(s, 1H); 6,50 (d, 1H); 4,25 (m, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,15 (m, 4H); 3,10 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 2,60 (m, 4H); 2,40 (s, 3H); 2,15 (m, 1H); 1,20 (t, 3H).

EJEMPLO 42:

1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-

5 **bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo**

42.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 483,20 [M+H]⁺

42.2 1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-

10 **bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo**

ESI-MS: 683,10 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,35 (d, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,10 (m, 2H); 8,00 (d, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,15 (m, 2H); 6,90 (d, 1H); 6,85 (m, 2H); 6,65 (m, 2H); 4,15 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,15 (bs, 4H); 3,10 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,50 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 1,05 (t, 3H).

15

EJEMPLO 43:

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-

bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 653,10 [M+H]⁺

20 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,35 (d, 1H); 8,20 (m, 3H); 8,10 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,20 (m, 1H); 7,15 (t, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,60 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,90 (m, 4H); 3,15 (m, 4H); 3,05 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,50 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 0,90 (t, 3H).

EJEMPLO 44:

25 **3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-**

bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 653,10 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,35 (d, 1H); 8,20 (m, 2H); 8,10 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,15 (m, 2H); 6,80 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,60 (d, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,15 (bs, 4H); 3,10 (m, 1H);

30

3,00 (m, 1H); 2,50 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 1,05 (t, 3H).

1.3.3 Compuestos I donde X^1 es -NH-CH₂- y A es 1,2-fenileno

EJEMPLO 45:

5 **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**

45.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 483,20 [M+H]⁺

10 45.2 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

ESI-MS: 683,15 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,20 (d, 2H); 8,10 (d, 2H); 7,75 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 6,90 (t, 2H); 6,85 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 4,20 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,20 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 3,05 (m, 1H); 2,90 (bs, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,35 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 1,15 (t, 3H).

EJEMPLO 46:

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

20 ESI-MS: 653,10 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,20 (m, 1H); 8,10 (m, 3H); 8,05 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,20 (m, 3H); 7,10 (t, 1H); 7,00 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,65 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,70 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,25 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 0,70 (t, 3H).

25 EJEMPLO 47:

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(2-metoxifenilsulfonil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 653,10 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,30 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,10 (m, 2H); 7,75 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,15 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,80

(d, 2H); 4,20 (m, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,25 (m, 1H); 3,05 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 2,35 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 1,15 (t, 3H).

1.4 Preparación de los compuestos I donde X^1 es -NH-

1.4.1 Compuestos I donde X^1 es -NH-, A es 1,4-fenileno, X^2 es una unión simple, X^3 es

5 N, n es 2 y m es 2

EJEMPLO 48:

1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenilamino]-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona

48.1 1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidroindol-
10 2-ona

Se agregó hidruro de sodio (145 mg de dispersión en aceite mineral al 50%, 3,03 mmol) a una solución enfriada con hielo de 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,0 g, 2,52 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y luego se agregó cloruro de 2,4-dimetoxifenilsulfonilo (99 mg, 0,48 mmol). La
15 mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó agua, y el precipitado resultante se retiró por filtración. El precipitado formado luego de agitar en éter etílico (50 ml) durante la noche se retiró por filtración con succión, para dar 730 mg del compuesto del título (45% de rendimiento).

ESI-MS: 597,05 [M+H]⁺

20 48.2 3-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona

Se agregaron piridina (40 µl, 0,46 mmol) y cloruro de tionilo (35 µl, 0,46 mmol) en forma sucesiva a una solución enfriada con hielo de 1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona (100 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (30
25 ml). La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se agregó hielo-agua a la mezcla de la reacción, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo (110 mg) se empleó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

30 ESI-MS: 614,90 [M+H]⁺

48.3 **1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-
fenilamino]-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona**

Se agregó 4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenilamina (44 mg, 0,21 mmol) a una solución de 3-cloro-
1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1,3-dihidro-indol-2-ona (110 mg,
5 0,18 mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de la reacción se agitó en un vial para
microondas Biotage a 120°C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo
presión reducida. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 0-8% metanol en
diclorometano) dio como resultado 16 mg del compuesto del título (11% de rendimiento).

ESI-MS: 784,20 [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,15 (m, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,75 (d,
1H); 7,50 (d, 1H); 7,30 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,45 (d, 2H); 6,40
(d, 2H); 4,05 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 2,95 (bs, 4H); 2,45 (bs, 4H); 2,35 (m, 2H);
1,00 (t, 3H); 0,90 (t, 3H).

EJEMPLO 49:

15 **1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[4-(4-metilpiperazin-1-
il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona**

49.1 **3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-
2-ona**

ESI-MS: 570,15 [M+H]⁺

20 49.2 **1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[4-(4-metil-piperazin-1-
il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona**

ESI-MS: 770,70 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,25 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,60 (m, 2H);
7,45 (s, 1H); 6,95 (m, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,35 (m, 4H); 6,25 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 3,90 (s,
25 3H); 3,35 (s, 3H); 3,05 (m, 4H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 1,20 (t, 3H).

EJEMPLO 50:

**3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-
fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona**

ESI-MS: 740,15 [M+H]⁺

30 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,35 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,85 (d, 2H); 7,75 (d,

1H); 7,60 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,10 (m, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,45 (d, 2H); 6,35 (d, 2H); 4,15 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,05 (m, 4H); 2,60 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 51:

5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

51.1 5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 478,20 [M+H]⁺

51.2 5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 648,15 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,25 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,75 (d, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,00 (m, 1H); 6,90 (d, 2H); 6,45 (d, 2H); 6,35 (d, 2H); 4,15 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,00 (s, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,05 (m, 4H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 1,05 (t, 3H).

EJEMPLO 52:

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

52.1 5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 496,20 [M+H]⁺

52.2 5-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 666,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,25 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 6,95 (d, 2H); 6,35 (d, 2H); 6,25 (d, 2H); 4,15 (m, 2H); 3,95 (s, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,05 (m, 4H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 1,05 (t, 3H).

EJEMPLO 53:

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

53.1 6-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 496,20 [M+H]⁺

53.2 6-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 666,20 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,25 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 6,95 (m, 1H); 6,90 (m, 3H); 6,35 (d, 2H); 6,25 (d, 2H); 4,15 (m, 2H); 3,95 (s, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,05 (m, 4H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 1,05 (t, 3H).

10 **EJEMPLO 54:**

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5,6-difluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

54.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5,6-difluoro-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

15 ESI-MS: 480,20 [M+H]⁺

54.2 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5,6-difluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 650,25 [M+H]⁺

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,25 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,70 (m, 1H); 6,95 (m, 4H); 6,35 (d, 2H); 6,25 (d, 2H); 4,15 (m, 2H); 3,95 (s, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,05 (m, 4H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 1,05 (t, 3H).

EJEMPLO 55:

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

25 55.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 469,25 [M+H]⁺

55.2 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

30 ESI-MS: 669,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,30 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,00 (m, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,30 (m, 5H); 4,25 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,05 (m, 4H); 2,55 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 1,15 (t, 3H).

EJEMPLO 56:

5 **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**

56.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 483,30 [M+H]⁺

10 56.2 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

ESI-MS: 683,30 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,30 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,00 (m, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,30 (m, 5H); 4,25 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,10 (m, 4H); 2,65 (m, 4H); 2,55 (m, 2H); 1,15 (m, 6H).

EJEMPLO 57:

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

ESI-MS: 653,30 [M+H]⁺

20 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,30 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,90 (m, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,00 (t, 1H); 6,95 (d, 2H); 6,35 (d, 2H); 6,25 (d, 2H); 4,15 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,10 (m, 4H); 2,65 (m, 4H); 2,55 (m, 2H); 1,15 (t, 3H); 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 58:

25 **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**

ESI-MS: 653,30 [M+H]⁺

30 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,30 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,10 (t, 2H); 7,00 (m, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,30 (m, 4H); 4,25 (m, 2H); 3,95 (s, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,15 (bs, 4H); 2,65 (bs, 4H);

2,55 (m, 2H); 1,15 (m, 6H).

EJEMPLO 59:

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

5 59.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 487,25 [M+H]⁺

59.2 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-6-fluoro-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

10 ESI-MS: 657,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,15 (m, 2H); 8,00 (d, 2H); 7,80 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,15 (m, 3H); 6,45 (d, 2H); 6,35 (d, 2H); 6,00 (s, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 2,95 (bs, 4H); 2,45 (bs, 4H); 2,25 (s, 3H); 0,75 (m, 6H).

1.4.2 Compuestos I donde X¹ es -NH-, A es 1,3-fenileno, X² es una unión simple, X³ es

15 N, n es 2 y m es 2

EJEMPLO 60:

1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

20 60.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 570,15 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 8,20 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,00 (m, 2H); 6,55 (d, 1H); 6,45 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,15 (s, 1H); 4,25 (m, 2H); 2,50 (bs, 4H); 2,30 (s, 3H); 2,05 (bs, 3H); 1,15 (t, 3H).

25 60.2 1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 770,10 [M+H]⁺

30 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,15 (m, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,70 (m, 2H); 6,65 (s, 1H); 6,25 (m, 2H); 6,20 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 2,85 (m, 4H); 2,35 (bs, 4H);

2,20 (bs, 3H); 0,90 (t, 3H).

EJEMPLO 61:

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

5 61.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 469,25 [M+H]⁺

61.2 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

10 ESI-MS: 639,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,15 (m, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,95 (m, 4H); 7,55 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,10 (m, 2H); 6,70 (t, 1H); 6,30 (s, 1H); 6,25 (m, 1H); 6,10 (s, 1H); 5,95 (d, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,65 (m, 1H); 2,85 (m, 4H); 2,35 (bs, 4H); 2,20 (s, 3H); 0,65 (t, 3H).

15 **EJEMPLO 62:**

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

ESI-MS: 669,25 [M+H]⁺

20 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,15 (m, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,90 (m, 3H); 7,55 (s, 1H); 7,10 (m, 1H); 6,70 (m, 2H); 6,65 (m, 1H); 6,30 (m, 2H); 6,20 (s, 1H); 5,95 (d, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 2,85 (m, 4H); 2,35 (bs, 4H); 2,20 (s, 3H); 0,85 (t, 3H).

1,4,3 Compuestos I donde X¹ es -NH-, A es 1,4-fenileno, X² es una unión simple, X³ es

CH_n, n es 1 y m es 1

EJEMPLO 63:

25 **3-(4-Azetidin-3-ilfenilamino)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona como clorhidrato**

63.1 3-{4-[3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-fenil}azetidin-1-carboxilato de tert-Butilo

ESI-MS: 626,90 [M+H]⁺

30 63.2 3-{4-[1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

indol-3-ilamino]fenil}azetidin-1-carboxilato de tert-Butilo

63.3 3-(4-Azetidin-3-ilfenilamino)-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona como clorhidrato

ESI-MS: 765,00 [M+H]⁺

5 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 9,75 (bs, 1H); 9,45 (bs, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,60 (d, 1H), 7,35 (s, 1H); 7,00 (m, 2H); 6,90 (t, 1H); 6,55 (m, 3H); 6,45 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 4,30-4,00 (m, 7H); 3,85 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 1,15 (t, 3H).

EJEMPLO 64:

10 **1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-[4-(1-etilazetidin-3-il)-fenilamino]-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona como sal de ácido trifluoroacético**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 13,55 (bs, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,65 (m, 2H); 7,35 (s, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,55 (m, 4H); 6,35 (s, 1H); 4,60 (m, 2H); 4,25 (m, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,60 (m, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,15 (m, 2H);
15 1,25 (t, 3H); 1,10 (t, 3H).

EJEMPLO 65:

3-(4-Azetidin-3-ilfenilamino)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-1,3-dihidroindol-2-ona

65.1 3-[4-[3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]fenil}azetidin-1-carboxilato de tert-Butilo

ESI-MS: 741,10 [M-^tBu+H]⁺

65.2 3-(4-Azetidin-3-ilfenilamino)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-1,3-dihidroindol-2-ona

25 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 9,80 (bs, 1H); 9,45 (bs, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,90 (d, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,00-6,80 (m, 5H); 6,45 (m, 2H); 4,30 (bs, 2H); 4,20-3,95 (m, 5H); 3,85 (s, 3H); 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 66:

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-[4-(1-etilazetidin-3-il)fenilamino]-5-yodo-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-1,3-dihidroindol-2-ona como sal de ácido trifluoroacético

30 ESI-MS: 725,15 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): □ [ppm] 13,55 (bs, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,95 (m, 3H); 7,70 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 6,95 (m, 1H); 6,90 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 6,45 (d, 2H); 4,60 (m, 2H); 4,10 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,65 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 1,25 (t, 3H); 0,90 (t, 3H).

- 5 1.4.4 Compuestos I donde X¹ es -NH-, A es piridileno, X² es una unión simple, X³ es N, n es 2 y m es 2

EJEMPLO 67:

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

- 10 67.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 571,20 [M+H]⁺

67.2 1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-3-ilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

- 15 ESI-MS: 771,15 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,20 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,10 (m, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,30 (d, 1H); 5,85 (s, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,25 (m, 4H); 2,40 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 0,95 (t, 3H).

- 20 **EJEMPLO 68:**

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 741,10 [M+H]⁺

- 25 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,15 (m, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,90 (d, 2H); 7,80 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,15 (m, 3H); 6,85 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,75 (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 3,05 (m, 4H); 2,85 (s, 3H); 0,70 (t, 3H).

EJEMPLO 69:

- 30 **1-Fenilsulfonil-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona**

ESI-MS: 711,10 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm]

8,15 (m, 2H); 7,95 (d, 2H); 7,80 (m, 2H); 7,65 (m, 3H); 7,40 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,15 (m, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,50 (m, 2H);
5 3,05 (m, 4H); 2,85 (s, 3H); 0,65 (t, 3H).

1.4.5 Compuestos I donde X¹ es -NH-, A es 1,4-fenileno, X² es -C(=O)-, X³ es N, n es 2 y m es 2

EJEMPLO 70:

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

70.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 598,15 [M+H]⁺

70.2 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-5-yodo-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 768,10 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,15 (m, 1H); 8,00 (d, 2H); 7,85 (m, 2H); 7,7 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,10 (m, 1H); 7,05 (d, 2H); 7,0 (s, 1H); 6,60 (d, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,70 (m, 1H); 3,45 (bs, 4H); 2,30 (bs, 4H); 2,20 (s, 3H); 0,65 (t, 3H).

EJEMPLO 71:

1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-5-yodo-3-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

ESI-MS: 798,10 [M+H]⁺

EJEMPLO 72:

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

72.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 497,20 [M+H]⁺

72.2 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-

carbonil)fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 667,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,10 (m, 1H); 8,00 (m, 3H); 7,95 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,05 (m, 3H); 7,0 (s, 1H); 6,55 (d, 2H); 3,85 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,60 (m, 1H); 3,50 (bs, 4H); 2,50 (bs, 4H); 2,35 (bs, 3H); 0,55 (t, 3H).

EJEMPLO 73:

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

ESI-MS: 697,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,10 (m, 1H); 8,00 (m, 3H); 7,90-7,80 (m, 4H); 7,5 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,0 (d, 2H); 6,90 (s, 1H); 6,70 (m, 2H); 6,60 (d, 2H); 4,05-3,95 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,40 (bs, 4H); 2,25 (bs, 4H); 2,15 (s, 3H); 0,80 (t, 3H).

1,4,6 Compuestos I donde X¹ es -NH-, A es 1,4-fenileno, X² es -CH₂-, X³ es N, n es 2 y m es 2

15 EJEMPLO 74

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

74.1 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

20 Se agregó 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)fenilamina (425 mg, 2,07 mmol) a una solución de 3-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (500 mg, 1,59 mmol) en diclorometano (50 ml) y DIPEA (0,27 ml, 159 mmol) a 0°C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se agregó una solución acuosa de NaHCO₃. La mezcla de reacción acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica
25 combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 0-20% metanol en diclorometano) dio 791 mg del compuesto del título (99% de rendimiento).

ESI-MS: 483,25 [M+H]⁺

74.2 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

30

ESI-MS: 683,25 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): □ [ppm] 8,15 (m, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,90 (m, 3H); 7,5 (s, 1H); 7,1 (m, 1H), 6,80 (d, 2H); 6,70 (m, 2H); 6,50 (d, 2H); 6,45 (s, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,25 (s, 2H); 2,30 (bs, 8H); 2,15 (s, 3H); 0,85 (t, 3H).

5 **EJEMPLO 75**

3-(2-Etoxipiridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

¹H-NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): □ [ppm] 8,15 (m, 1H); 8,05-7,95 (m, 5H); 7,55 (m, 1H); 7,20 (d, 2H); 7,10 (t, 1H); 6,85 (d, 2H); 6,55 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,75 (m, 2H); 3,60 (m, 1H); 3,35 (m, 4H); 2,90 (m, 4H); 2,60 (m, 3H); 0,60 (t, 3H).

EJEMPLO 76

3-(2-(2,2-Difluoroetoxi)piridin-3-il)-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 689,10 [M+H]⁺

15 **EJEMPLO 77**

1-(4-Metoxifenilsulfonil)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)bencilamino]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 707,20 [M+H]⁺

EJEMPLO 78

20 **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**

ESI-MS: 688,20 [M+H]⁺

EJEMPLO 79

25 **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**

ESI-MS: 689,10 [M+H]⁺

EJEMPLO 80

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

30 ESI-MS: 693,20 [M+H]⁺

EJEMPLO 81

3-(2-(2,2-Difluoroetoxi)fenil)-3-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino]-1-(4-metoxi-fenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 674,20 [M+H]⁺

5 EJEMPLO 82

1-(2,4-Dimetoxifenilsulfonil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

ESI-MS: 736,20 [M+H]⁺

II. Determinación de la actividad biológica**10 1. Ensayo de unión al receptor de vasopresina V1b****Sustancias**

Las sustancias de prueba se disolvieron en una concentración de 10⁻⁶ M en DMSO y se sometieron a una dilución adicional hasta una concentración de entre 5 x 10⁻⁶ M y 5 x 10⁻⁹ M. Estas diluciones previas en serie en DMSO se realizaron con el amortiguador de ensayo, en una proporción de 1:10. La sustancia se sometió a una nueva dilución 1:5 en la mezcla de ensayo (con 2% de DMSO en la mezcla).

Preparación de las membranas

Las células CHO-K1 con el receptor de vasopresina humano V1b expresado de manera estable (el clon 3H2) se cosecharon y se homogenizaron en Tris-HCl 50 mM y en presencia de inhibidores de proteasas (Roche complete Mini # 1836170), usando un homogenizador Polytron a una velocidad intermedia, durante 2 x 10 segundos, y luego se centrifugaron a 40000 x G durante 1 hora. El precipitado de membranas se homogenizó nuevamente y se centrifugó como se describió, para luego tomarlo en Tris-HCl 50 mM, a pH 7,4, homogenizarlo y almacenarlo en alícuotas en nitrógeno líquido a -190°C.

25 Ensayo de unión

El ensayo de unión se realizó con un método basado en el de Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)).

El amortiguador de incubación comprendió Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,1% de BSA, con un pH 7,4.

En la mezcla de ensayo (250 μ l) se incubaron membranas (50 μ g/ml de proteínas en el amortiguador de incubación) de células CHO-K1 con una expresión estable de receptores V1b humanos (línea celular hV1b_3H2_CHO), con ^{3} H-AVP 1,5 nM (8-Arg-vasopresina, PerkinElmer # 18479) en el amortiguador de incubación (Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, 0,1% de BSA, pH 7,4) (unión total), o adicionalmente con concentraciones crecientes de la sustancia de prueba (experimento de desplazamiento). La unión no específica se determinó con AVP 1 μ M (Bachem # H1780). Todas las determinaciones se realizaron como determinaciones por triplicado. Después de incubar (durante 60 minutos a temperatura ambiente), el radioligando libre se eliminó por filtración al vacío (cosechador de células Skatron 7000) a través de pantallas de filtro de fibra de vidrio Wathman GF/B, y los filtros se transfirieron a recipientes de centelleo. La medición de centelleo líquido se realizó en un instrumento Tricarb modelo 2000 o 2200CA (Packard). La conversión de los cpm medidos en dpm se realizó con la ayuda de una serie de fragua convencional.

15 Análisis

Los parámetros de unión se calcularon por medio de una regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan de forma análoga al programa de análisis LIGAND (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). La K_d de ^{3} H-AVP sobre los receptores V1b humanos recombinantes es de 0,4 nM, y se la usó para determinar el valor de K_i .

2. Ensayo de unión al receptor de vasopresina V1a

Sustancias

Las sustancias de prueba se disolvieron en una concentración de 10^{-5} M en DMSO. Se realizó una dilución adicional de estas soluciones en DMSO con el amortiguador de incubación (Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, 0,1% de BSA, pH 7,4).

Preparación de las membranas

Las células CHO-K1 con el receptor de vasopresina humano V1a expresado de manera estable (el clon 5) se cosecharon y se homogenizaron en Tris-HCl 50 mM y en presencia de inhibidores de proteasas (Roche complete Mini # 1836170), usando un homogenizador Polytron a una velocidad intermedia, durante 2×10 segundos, y luego se

centrifugaron a 40000 x G durante 1 hora. El precipitado de membranas se homogenizó nuevamente y se centrifugó como se describió, para luego tomarlo en Tris-HCl 50 mM, a pH 7,4, homogenizarlo y almacenarlo en alícuotas en nitrógeno líquido a -190°C.

Ensayo de unión

5 El ensayo de unión se realizó con un método basado en el de Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)).

El amortiguador de incubación comprendió Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,1% de BSA, con un pH 7,4.

10 En la mezcla de ensayo (250 µl) se incubaron membranas (50 µg/ml de proteínas en el amortiguador de incubación) de células CHO-K1 con una expresión estable de receptores V1a humanos (línea celular hV1a_5_CHO), con ¹²⁵I-AVP 0,04 nM (8-Arg-vasopresina, NEX 128) en el amortiguador de incubación (Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,1% de BSA, pH 7,4) (unión total), o adicionalmente con concentraciones crecientes de la sustancia de prueba (experimento de desplazamiento). La unión no específica se
15 determinó con AVP 1 µM (Bachem # H1780). Las determinaciones se realizaron por triplicado.

Después de incubar (durante 60 minutos a temperatura ambiente), el radioligando libre se eliminó por filtración al vacío (cosechador de células Skatron 7000) a través de pantallas de filtro de fibra de vidrio Wathman GF/B, y los filtros se transfirieron a
20 recipientes de centelleo.

La medición de centelleo líquido se realizó en un instrumento Tricarb modelo 2000 o 2200CA (Packard). La conversión de los cpm medidos en dpm se realizó con la ayuda de una serie de fragua convencional.

Análisis

25 Los parámetros de unión se calcularon por regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan de forma análoga al programa de análisis LIGAND (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). La K_d de ¹²⁵I-AVP sobre los receptores hV1a recombinantes se determinó en los experimentos de saturación. Se usó una K_d de 1,33 nM para determinar el valor de K_i.

30 **3. Ensayo de unión al receptor de vasopresina V2:**

Sustancias

Las sustancias de prueba se disolvieron en una concentración de 10^{-6} M en DMSO. Se realizó una dilución adicional de estas soluciones en DMSO con el amortiguador de incubación (Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, 0,1% de BSA, pH 7,4).

5 **Preparación de las membranas**

Las células CHO-K1 con el receptor de vasopresina humano V2 expresado de manera estable (el clon 23) se cosecharon y se homogenizaron en Tris-HCl 50 mM y en presencia de inhibidores de proteasas (Roche complete Mini # 1836170), usando un homogenizador Polytron a una velocidad intermedia, durante 2 x 10 segundos, y luego se
10 centrifugaron a 40000 x G durante 1 hora. El precipitado de membranas se homogenizó nuevamente y se centrifugó como se describió, para luego tomarlo en Tris-HCl 50 mM, a pH 7,4, homogenizarlo y almacenarlo en alícuotas en nitrógeno líquido a -190°C .

Ensayo de unión

El ensayo de unión se realizó con un método basado en el de Tahara et al.
15 (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)).

El amortiguador de incubación comprendió Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, 0,1% de BSA, con un pH 7,4.

En la mezcla de ensayo (250 μl) se incubaron membranas (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de proteínas en el amortiguador de incubación) de células CHO-K1 con una expresión estable de
20 receptores V2 humanos (línea celular hV2_23_CHO), con ^3H -AVP 1-2 nM (8-Arg-vasopresina, PerkinElmer # 18479) en el amortiguador de incubación (Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, 0,1% de BSA, pH 7,4) (unión total), o adicionalmente con concentraciones crecientes de sustancia de prueba (experimento de desplazamiento). La unión no específica se determinó con AVP 1 μM (Bachem # H1780). Las determinaciones se
25 realizaron por triplicado.

Después de incubar (durante 60 minutos a temperatura ambiente), el radioligando libre se eliminó por filtración al vacío (cosechador de células Skatron 7000) a través de pantallas de filtro de fibra de vidrio Wathman GF/B, y los filtros se transfirieron a recipientes de centelleo.

La medición de centelleo líquido se realizó en un instrumento Tricarb modelo 2000 o 2200CA (Packard). La conversión de los cpm medidos en dpm se realizó con la ayuda de una serie de fragua convencional.

Análisis

5 Los parámetros de unión se calcularon por regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan de forma análoga al programa de análisis LIGAND (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). La K_d de ^3H -AVP sobre los receptores hV2 recombinantes es de 2,4 nM, y se la usó para determinar el valor de K_i .

10 4. Ensayo de unión al receptor de oxitocina

Sustancias

Las sustancias de prueba se disolvieron en una concentración de 10^{-5} M en DMSO y se diluyeron con amortiguador de incubación (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 0,1% de BSA, pH 7,4).

15 Preparación de las células

Se centrifugaron células HEK-293 en confluencia con una expresión transitoria de receptores de oxitocina humanos recombinantes, a $750 \times G$ y a temperatura ambiente durante 5 minutos. El residuo se tomó en amortiguador de lisis helado (Tris-HCl 50 mM, 10% de glicerol, pH 7,4, con el inhibidor de proteasas completo de Roche), y se lo sometió a un choque osmótico a $4^\circ C$ durante 20 minutos. Después, las células lisadas se centrifugaron a $750 \times G$ y a $4^\circ C$ durante 20 minutos, el residuo se tomó en el amortiguador de incubación y se prepararon alícuotas de 10^7 células/ml. Las alícuotas se congelaron a $-80^\circ C$ hasta usarlas.

Ensayo de unión

25 El día del experimento, las células se descongelaron, se diluyeron con el amortiguador de incubación y se homogenizaron usando un dispositivo Multipette Combipip (Eppendorf, Hamburgo). La mezcla de reacción de 0,250 ml estuvo compuesta por entre 2 y 5×10^4 células recombinantes, ^3H -oxitocina 3-4 nM (PerkinElmer, NET 858), en presencia de la sustancia de prueba (porción de inhibición) o solamente con el
30 amortiguador de incubación (unión total). La unión no específica se determinó con

oxitocina 10^{-6} M (Bachem AG, H2510). Las determinaciones se prepararon por triplicado. Los radioligandos unidos y libres se separaron por filtración al vacío con filtros de fibra de vidrio Wathman GF/B, usando un cosechador de células Skatron 7000. La radiactividad unida se determinó con una medición de centelleo líquido en un contador beta Tricarb, modelo 2000 o 2200CA (Packard).

Análisis

Los parámetros de unión se calcularon con un análisis de regresión no lineal (SAS), de forma análoga al programa LIGAND, de Munson y Rodbard (Analytical Biochem 1980; 107: 220-239). La K_d de la ^3H -oxitocina sobre los receptores hOT recombinantes es de 7,6 nM, y se la usó para determinar el valor de K_i .

5. Determinación de la vida media microsomal

En el siguiente ensayo se determinó la estabilidad metabólica de los compuestos de la invención.

Las sustancias ensayadas se incubaron en una concentración de 0,5 μM como se indica a continuación.

Se preincuban 0,5 μM de la sustancia de prueba con microsomas hepáticos de diversas especies (de rata, humanos o de otras especies) (0,25 mg de proteínas microsomales/ml), en amortiguador de fosfato de potasio 0,05 M, a pH 7,4, en placas de microtitulación, a 37°C durante 5 minutos. La reacción se inicia agregando NADPH (1 mg/ml). Después de 0, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos, se toman alícuotas de 50 μl , se detiene inmediatamente la reacción y se la enfría con el mismo volumen de acetonitrilo. Las muestras se congelan hasta analizarlas. La concentración de sustancia de prueba sin degradar se determina usando MSMS. La vida media ($T_{1/2}$) se determina a partir del gradiente de la representación de la señal de la sustancia de prueba/unidad de tiempo, con lo que es posible calcular la vida media de la sustancia de prueba, si se asume una cinética de primer orden a partir de la disminución de la concentración del compuesto con el tiempo. La eliminación microsomal ($m\text{Cl}$) se calcula como $m\text{Cl} = \ln 2 / T_{1/2} / (\text{contenido de proteínas en los microsomas en mg/ml}) \times 1000 [\text{ml/minuto/mg}]$ (modificado a partir de las siguientes referencias: Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462; Obach, DMD, 1999 vol 27. N 11, 1350-1359).

6. Métodos para la determinación *in vitro* de la inhibición del citocromo P450 (CYP)

Sustratos de luminiscencia para 2C9 y 3A4

Se preincuban 0,4 mg/ml de microsomas hepáticos humanos con las sustancias de prueba que se desea investigar (0-20 μ M) y los sustratos específicos para CYP, en amortiguador de fosfato de potasio 0,05 M a pH 7,4, a 37°C durante 10 minutos. En el caso de CYP 2C9, el sustrato específico para Cyp es la luciferina H, y para CYP 3A4 es la luciferina BE. La reacción se inicia con la adición de NADPH. Después de incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agrega el reactivo de detección para la luciferina y se mide la señal de luminiscencia resultante (modificado de acuerdo con la siguiente referencia de la literatura: Promega, Technical Bulletin P450-GLO™ Assays).

Inhibición dependiente del tiempo de CYP 3A4 con midazolam

El ensayo consiste en 2 partes. En la primera parte, la sustancia de prueba se preincuba con los microsomas hepáticos (con NADPH) = preincubación, a lo que sigue la adición del sustrato; en la segunda parte, el sustrato y la sustancia de prueba se agregan simultáneamente = coincubación.

Preincubación

Se preincuban 0,05 mg/ml de proteínas microsomales (microsomas hepáticos humanos) con 0-10 μ M (o 50 μ M) de la sustancia de prueba en amortiguador de fosfato de potasio 50 mM durante 5 minutos. La reacción se inicia agregando NADPH. Después de 30 minutos, se agrega midazolam 4 μ M (concentración final) y se continúa con la incubación durante 10 minutos. Después de 10 minutos, se retiran 75 μ l de la solución de reacción, y la reacción se detiene con 150 μ l de una solución de acetonitrilo.

Coincubación

Se preincuban 0,05 mg/ml de proteínas microsomales (microsomas hepáticos humanos) con midazolam 4 μ M (concentración final) y 0-10 μ M (o 50 μ M) de la sustancia de prueba en amortiguador de fosfato de potasio 50 mM durante 5 minutos. La reacción se inicia con NADPH. Después de 10 minutos, se retiran 75 μ l de la solución de reacción, y la reacción se detiene con 150 μ l de una solución de acetonitrilo. Las muestras se congelan hasta analizarlas por MSMS (modificado de acuerdo con las siguientes

referencias de la literatura: Obdach, *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, Vol 316, 1, 336-348, 2006; Walsky, *Drug Metabolism and Disposition*, Vol. 32, 6, 647-660, 2004).

7. Método para determinar la solubilidad en agua (en mg/ml)

5 La solubilidad en agua de los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse, por ejemplo, de acuerdo con el denominado método "de frasco agitado" (de acuerdo con *ASTM International: E 1148-02, Standard test methods for measurement of aqueous solubility, Book of Standards, Volumen 1105*). En este caso, se agrega un exceso del compuesto sólido a una solución de un amortiguador que tiene un pH
10 determinado (por ejemplo, amortiguador de fosfato a pH 7,4), y la mezcla se agita o se revuelve hasta que se alcanza el estado estable (típicamente 24 ó 48 horas, algunas veces hasta 7 días). Luego se elimina el sólido no disuelto por centrifugación y se determina la concentración del compuesto disuelto por espectroscopia UV o por cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC), haciendo uso de una representación de
15 calibración apropiada.

8. Resultados

Los resultados de las investigaciones de la unión al receptor se expresan como las constantes de la unión al receptor [$K_i(V1b)$] o las selectividades [$K_i(V1a)/K_i(V1b)$]. Los resultados de la investigación de la estabilidad metabólica se indican como la eliminación
20 microsomal (mCl).

Los compuestos de la invención presentan afinidades muy altas por el receptor V1b en estos ensayos (con un máximo 100 nM y un mínimo de 10 nM, frecuentemente < 1 nM). Los compuestos también presentan selectividades elevadas con relación al receptor V1a y al receptor de oxitocina.

25 Los resultados se detallan en la tabla 1. Los números de los compuestos hacen referencia a los ejemplos de síntesis.

Tabla 1

Ejemplo	$K_i(h-V1b)^* [nM]$	$K_i(h-V1a)/K_i(h-V1b)^*$	$K_i(h-OT)/K_i(h-V1b)^*$
2	++	+++	++
3	++	+++	+
4	++	+++	++
5	++	+++	+++
6	++	+++	++
7	++	+++	++
13	+	+	++
14	++	+	++
15	++	++	+++
16	++	+++	+++
17	++	+	+
24	++	+++	+
25	+	++	+
26	+	++	+++
27	+	+	+++
28	+	+	+++
29	++	++	+
30	++	+++	+++
31	+++	+++	+++
33	+++	+++	+++
34	++	+	+++
35	++	+	+++
37	++	++	+++
38	++	+	+
40	++	++	++
41	++	++	++
43	++	+++	+

Ejemplo	$K_i(h-V1b)^* [nM]$	$K_i(h-V1a)/K_i(h-V1b)^*$	$K_i(h-OT)/K_i(h-V1b)^*$
50	++	+	+++
57	+	++	+++
59	++	++	+++
60	++	++	++
68	++	+	++
70	++	++	+
73	+	+++	++
74	++	+++	+++
75	+	++	+++
77	++	++	++
79	+	++	+++

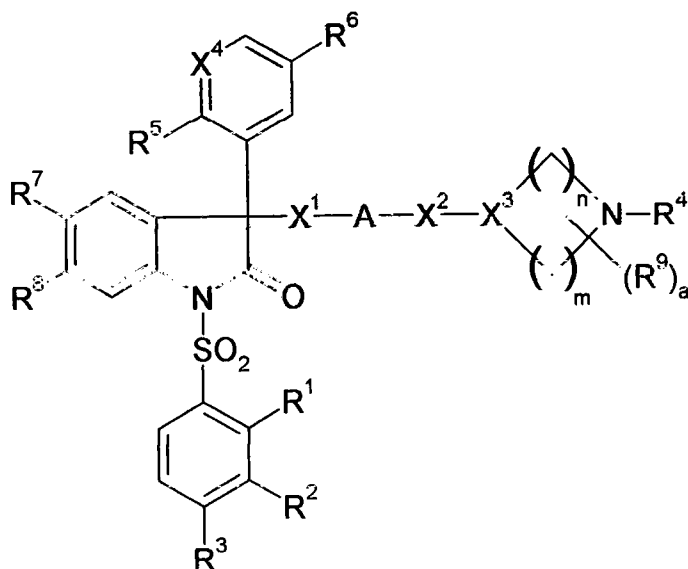
* h = humano

Referencia

	$K_i(V1b)$	$K_i(h-V1a)/K_i(h-V1b)$	$K_i(h-V1a)/K_i(h-OT)$
+	> 10 – 100 nm	10 - < 25	10 - < 25
++	1 – 10 nm	25 – 75	25 - 75
+++	< 1 nm	> 75	> 75

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula I



(I)

donde

- 5 X¹ es -O-, -O-CH₂-, -O-C(=O)-, -NR¹¹-, -NR¹¹-CH₂- o -NR¹¹-C(=O)-;
- X² es una unión simple, CO o CH₂;
- X³ es N o CH;
- X⁴ es N o CH;
- A es fenileno o hetarileno de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno como
- 10 miembros del anillo, donde fenileno o hetarileno se pueden sustituir por 1 o 2 radicales R¹⁰;
- R¹ y R³ son en forma independiente entre sí hidrógeno, C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-fluoroalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₁-C₃-fluoroalcoxi, halógeno o CN;
- R² es hidrógeno o metoxi;
- 15 donde al menos uno de los radicales R¹, R² y R³ es hidrógeno;
- R⁴ es hidrógeno o C₁-C₄-alquilo;
- R⁵ es etoxi, etoxi fluorado, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o isopropoxi;
- R⁶ es hidrógeno o metilo;
- 20 R⁷ es hidrógeno, I, Br, Cl, F o CN;

R⁸ es hidrógeno, I, Br, Cl, F o CN;

R⁹ es C₁-C₃-alquilo o C₁-C₃-fluoroalquilo;

R¹⁰ es C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-fluoroalquilo, C₁-C₃-alcoxi o C₁-C₃-fluoroalcoxi;

R¹¹ es hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi o C₁-C₄-
5 fluoroalcoxi;

a es 0, 1 o 2; y

m y n son en forma independiente entre sí 1 o 2;

y sus sales aceptables farmacéuticamente y profármacos del mismo.

10 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.

15

4. Un compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE R¹ es hidrógeno o metoxi.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,
20 CARACTERIZADO PORQUE R² es hidrógeno.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,
CARACTERIZADO PORQUE R³ es hidrógeno o metoxi.

25 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.

30

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.
- 5 11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes , CARACTERIZADO PORQUE R⁶ es hidrógeno.
- 10 12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes , CARACTERIZADO PORQUE R⁷ y R⁸ no son simultáneamente CN.
13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes , CARACTERIZADO PORQUE R⁷ es CN y R⁸ es H o F.
- 15 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO PORQUE R⁷ es I y R⁸ es H o F.
- 20 15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO PORQUE R⁷ es Cl y R⁸ es H o F.
16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes , CARACTERIZADO PORQUE R⁹ es metilo o etilo.
17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes , CARACTERIZADO PORQUE R¹⁰ es metilo o metoxi.
- 25 18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes , CARACTERIZADO PORQUE R¹¹ es H.
- 30 19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,

CARACTERIZADO PORQUE a es 0.

20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,
CARACTERIZADO PORQUE X^1 es $-O-C(=O)-$, $-NH-$, $-NH-CH_2-$ o $-NH-C(=O)-$.

5

21. Un compuesto de la reivindicación 20, CARACTERIZADO PORQUE X^1 es $-NH-CH_2-$.

22. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,
10 CARACTERIZADO PORQUE X^2 es una unión simple.

23. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes ,
CARACTERIZADO PORQUE X^3 es N, y m y n son ambos 2.

15 24. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, 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.

25. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes
CARACTERIZADO PORQUE Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones
20 precedentes , donde X^4 es N.

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

25 27. Un compuesto de la reivindicación 26, CARACTERIZADO PORQUE A es 1,4- o
1,3-fenileno.

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

30

29. Un compuesto de la reivindicación 28, CARACTERIZADO PORQUE A es 3,5- o 3,6-piridileno.

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

5 PORQUE

R^1 es H o metoxi;

R^2 es H;

R^3 es metoxi;

R^4 es H, metilo o etilo;

10 R^5 es etoxi;

R^6 es H;

R^7 es CN;

R^8 es H o F;

X^1 es -NH- o -NHCH₂-;

15 X^2 es una unión simple;

X^3 es N;

X^4 es N;

A es 1,4-fenileno;

a es 0; y

20 m y n son 2.

31. Un compuesto de la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es H o metoxi;

R^2 es H;

R^3 es metoxi;

25 R^4 es H o metilo;

R^5 es etoxi;

R^6 es H;

R^7 es CN;

R^8 es H o F;

30 X^1 es -NHCH₂-;

X^2 es una unión simple;

X^3 es N;

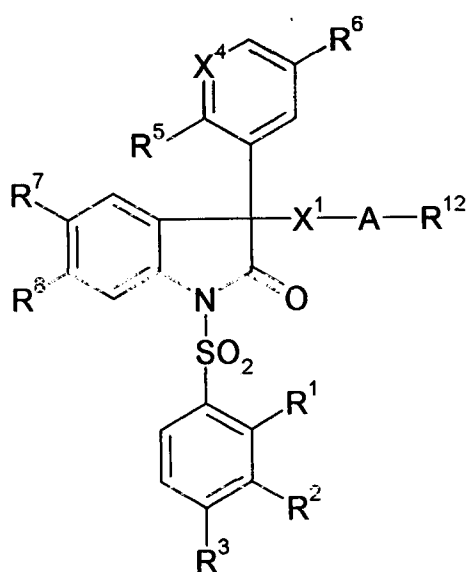
X^4 es N;

A es 1,4-fenileno;

5 a es 0, y

m y n son 2.

32. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula XVIII



(XVIII)

10 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, C_1 - C_4 -alquilo, fenilo o bencilo; y

R^b y R^c son en forma independiente entre sí H, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alcoxi, fenilo o bencilo.

15

33. Un compuesto de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE R^{12} es halógeno.

34. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende al

20 menos un compuesto de fórmula I, como se lo define en cualquiera de las reivindicaciones

1 a 31, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco éste, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades dependientes de la vasopresina.

36. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas entre la diabetes, la resistencia a la insulina, la enuresis nocturna, la incontinencia y las enfermedades donde ocurren alteraciones en la coagulación de la sangre, y/o para demorar la micción.

15

37. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas entre la hipertensión, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, el espasmo coronario, la angina inestable, la PTCA (angioplastia coronaria percutánea transluminal), las isquemias cardíacas, las alteraciones en el sistema renal, los edemas, el vasoespasmo renal, la necrosis de la corteza renal, la hiponatremia, la hipocalemia, el síndrome de Schwartz-Bartter, las alteraciones en el tracto gastrointestinal, el vasoespasmo gástrico, la hepatocirrosis, las úlceras gástricas e intestinales, la emesis, la emesis que ocurre durante la quimioterapia y los mareos durante los viajes.

38. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el

30

tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas entre trastornos afectivos.

39. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el
5 tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas entre trastornos de ansiedad y trastornos de ansiedad dependientes del estrés.

40. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas entre las alteraciones de la memoria y la enfermedad de Alzheimer.

41. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas entre la psicosis y los trastornos psicóticos.

20

42. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el
tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas entre el síndrome de Cushing
25 y otras enfermedades dependientes del estrés.

43. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el
30 tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas entre trastornos del sueño.

44. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas entre trastornos depresivos.
- 5
45. El uso as reivindicado en la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE es para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos del estado de ánimo que comienzan en la niñez.
- 10
46. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de síntomas vasomotores y/o de disfunciones en la termorregulación.
- 15
47. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de dependencias de drogas o de fármacos y/o de
- 20
- dependencias mediadas por otros factores, del estrés provocado por la abstinencia de uno o más factores que median en una dependencia y/o de las recaídas inducidas por el estrés en dependencias de drogas o de fármacos y/o en dependencias mediadas por otros factores.
- 25
48. El uso de los compuestos de fórmula I, como se los define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de éstos, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas entre la esquizofrenia y la psicosis.

49. Un método para tratar los trastornos que se definen en cualquiera de las reivindicaciones 35 a 48, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, como se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, de al menos una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de éste o de una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 34.

**DERIVADOS DE OXINDOL SUSTITUIDO Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES DEPENDIENTES DE LA VASOPRESINA**

RESUMEN

- Nuevos derivados de oxindol sustituido de fórmula (I), agentes farmacéuticos que
- 5 contienen dichos derivados y su uso para el tratamiento de enfermedades dependientes de la vasopresina.

000276



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional:			
(71) Solicitante(s) ABBOTT GMBH & CO. KG			
(72) Inventor(es) WILFRIED BRAJE, ASTRID NETZ, THORSTEN OOST, WOLFGANG WERNET, LILIANE UNGER, WILFRIED HORNBERGER, WILFRIED LUBISCH			
(74) Apoderado: DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO			
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32) Fecha
		61/009.276	27/12/2007
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 09/07/2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 23/12/2008		N° publicación: WO 2009/083559 A1	
No. de solicitud PCT/EP2008/068254			
(54) Título: DERIVADOS DE OXINDOL SUSTITUIDO Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEPENDIENTES DE LA VASOPRESINA			



Nº. 10-085126- -00000-0000

Fecha: 2010-07-13 14:16:43 Dep: 2020 DIR NULVASOR
Tra: 11 PATENTILYII Lve: 378 FASE NACIONAL I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 277

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		LISTA DE CHEQUEO ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES	
PATENTE DE INVENCION ☐		MODELO DE UTILIDAD ☐	Art. 33 Decisión 486/00
☐	Indicación que se solicita una patente		
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☐	Descripción de la invención		
☐	Dibujos de ser estos pertinentes		
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)		
Completa ☐		Incompleta ☐	
PATENTE DE INVENCION PCT ☒		MODELO DE UTILIDAD PCT ☐	Art. 33 Decisión 486/00 Circular Única
☒	Indicación que se solicita una PCT		
☒	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)		
☐	Dibujos de ser estos pertinentes		
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)		
Completa ☒		Incompleta ☐	
DISEÑO INDUSTRIAL ☐		(Art. 119 Decisión 486/00)	
☐	Indicación que se solicita 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 ☐		(Art. 92 Decisión 486/00)	
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado		
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado		
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas		
Completa ☐		Incompleta ☐	



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDIÑO
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOT GMBH & CO. KG

REFERENCIA	Radicación No.	10 025126
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/060254
	Fecha inicio fase nacional	27/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 1 0 3 4 3

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:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsecuentes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título I de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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.

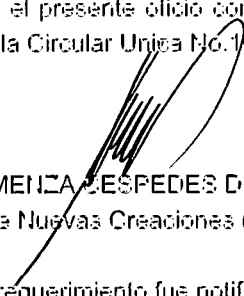
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 085126



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.


ALICIA CARMONA DESPEÑES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

13 AGO. 2010