Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-39656

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS DEL INDOL COMO INHIBIDORES DE LA ADENILATO CICLICA SOLUBLE

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Mullerstrasse 178, 13353, Berlin, Alemania.

AGK 31/404

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 20 de Abril de 2007

P2007/0[illegible]

F.N. 24-04-2007

Cuervo, Alexis

07/35

Olart Raisb[illegible]

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-039656- -00000-0000
Fecha: 2007-04-20 16:38:02 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 381

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania
Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA
Lugar de Constitución: ALEMANIA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/010629 Fecha Septiembre 23, 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/032541 Fecha Marzo 30, 2006

(6) Título (54): DERIVADOS DEL INDOL COMO INHIBIDORES DE LA ADENILATO CICLASA SOLUBLE

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 209/42; 401/04; 401/12; 403/12; 403/04; 405/04; 405/14; 405/12; 409/12, 409/04; 417/12; A61K 31/404; A61P 15/16

(8) Prioridad SI [X] N [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	Septiembre 24, 2004	10 2004 047 272.6

(9) Comprobante de pago No. 07 – 29.613 **Fecha** Abril 13, 2007

(10) **ANEX S**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] 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 12 x 12.
- [ ] 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.
- [x] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT /EP2005/010629

1. **DUY NGUYEN**
Heinrich-Heine-Strasse 27
10179 Berlín,
Alemania.
Nacionalidad: Alemana

2. **ANNE MENGEL**
Bredowstrasse 24
10551 Berlín,
Alemania.
Nacionalidad: Alemana

3. **MARTIN FRITSCH**
Bochumer Strasse 22
10555 Berlin,
Alemania.
Nacionalidad: Alemana

4. **GERNOT LANGER**
Wilhelmshavener Strasse 63
10551 Berlin,
Alemania.
Nacionalidad: Alemana

5. **ULF BOEMER**
Leipziger Strasse 49
16548 Glienicke/Nordbahn,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

6. **SEOCK-KYU KHIM**
16 Robert Road
Orinda, California 94563,
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Koreana

7. **KNUT EIS**
Walldürner Weg 13
13587 Berlín,
Alemania.
Nacionalidad: Alemana

8. **BERND MENZENBACH**
Hufelandweg 9
07743 Jena,
Alemania.
Nacionalidad: Alemana

9. **BERND BUCHMANN**
Erdmannstrasse 44
16540 Hohen Neuendorf,
Alemania.
Nacionalidad: Alemana

RECIBO DE CAJA RELACIONADO AL EXPEDIENTE NO._____

34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-039856- -00000-0000
Fecha: 2007-04-20 16:36:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 381

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 29,613
FECHA : ABRIL 13 DE 2007

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56562732	12/04/2007	3,856,000.00

C O N C E P T O

CANT.	REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN .	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

N 007422051

FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **NUEVE** de **MARZO** del año **DOS MIL SIETE**, ante mí María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788, **COMPARECE: Dagmar MESSERER**, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- **INTERVIENE**: por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA: PRIMERO**: Que la Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, con domicilio en Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007, otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo corriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fué incorporado y transcripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fé y en lo pertinente a transcribir en la presente.- **SEGUNDO**: Manifiesta bajo juramento que el referido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO**: En consecuencia, **DICE**: Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK**, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

CECBA - LEY 404 CCBA LEGALIZACION 07031211734 6 $20.00 12/03/2007 13:51:46

CECBA - LEY 404 CCBA LEGALIZACION 07031205471 3 $30.00 12/03/2007 13:51:54

22 MAR 2007

N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de **COLOMBIA** que correspondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.- ....- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo manifestado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-

N 007422052

LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, [redacted]estos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover [redacted]cios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir

N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renuncias, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín (Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, efectuada el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alemania, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombrado notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de [illegible], en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA – (Sobre papel con membrete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" – Patentes y licencias – (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut – pp (Firmado y Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Registro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-

N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestada por la negativa.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B 283, que la Sociedad "Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft", con sede en Berlín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la Sociedad "Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft" de Berlín. Berlín, 22 de enero de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTILLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certificado en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Regional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf – Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice: "LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTORES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –

N 007422053

INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS Nº 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización Nº T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti".- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...".- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione – Escribana – Mat. 4527.".- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- **Constancias Notariales: Identidad de la Compare-**

N 007422054

ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

MARIA SILVINA LASARTE

2 MAR 2007

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

N 007422054

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

L 007495419

El COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE **obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N°** 070312117346/0 **. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.**

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

2 MAR 2007

APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por ... EL ... COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre

10. Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

2 MAR 2007

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. März 2006 (30.03.2006)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/032541 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 209/42 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 409/04* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) *A61P 15/16* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/010629

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. September 2005 (23.09.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 047 272.6
24. September 2004 (24.09.2004) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: NGUYEN, Duy; Heinrich-Heine-Str. 27, 10179 Berlin (DE). MENGEL, Anne; Bredowstr. 24, 10551 Berlin (DE). FRITSCH, Martin; Bochumer Str. 22, 10555 Berlin (DE). LANGER, Gernot; Wilhelmshavener Str. 63, 10551 Berlin (DE). BOEMER, Ulf; Leipziger Str. 49, 16548 Glienicke/Nordbahn (DE). KHIM, Seock-Kyu; 16 Robert Road, Orinda, California 94563 (US). EIS, Knut; Walddörner Weg 13, 13587 Berlin (DE). MENZENBACH, Bernd; Hufelandweg 9, 07743 Jena (DE). BUCHMANN, Bernd; Erdmannstr. 44, 16540 Hohen Neuendorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

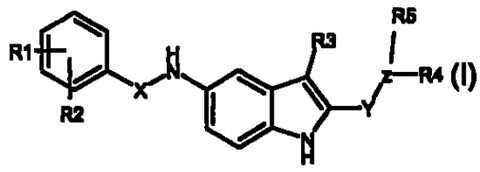
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit Internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INDOL DERIVATIVES AS INHIBITORS OF SOLUBLE ADENYLYL CYCLASE

(54) Bezeichnung: INDOL DERIVATIVE ALS INHIBITOREN DER LÖSLICHEN ADENYLATZYKLASE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I), to the production thereof, and to the use of the same as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie deren Herstellung und Verwendung als Medikament.

WO 2006/032541 A1

11
12

INDOL DERIVATIVE ALS INHIBITOREN DER LÖSLICHEN ADENYLATZYKLASE

Die vorliegende Erfindung betrifft Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase, deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Kontrazeption.

Derzeitig stehen Frauen eine Vielzahl moderner Methoden zur Kontrazeption zur Verfügung, für die männliche Fertilitätskontrolle hingegen stehen nur sehr wenige Methoden zur Verfügung (Kondom und Sterilisation). Die Entwicklung von neuen zuverlässigen Mitteln für die männliche Fertilitätskontrolle ist zwingend notwendig. Hierbei sollte die durch eine „männliche Pille" hervorgerufene Infertilität vollständig reversibel sein und genauso wirksam wie die existierenden Methoden, die der Frau zur Verfügung stehen. Die Unfruchtbarkeit sollte relativ schnell einsetzen und möglichst lang anhaltend sein. Eine derartige Verhütungsmethode sollte keine Nebenwirkungen haben, es kann sich hierbei neben hormonellen Ansätzen auch um nicht-hormonelle Ansätze handeln. Ein möglicher Ansatzpunkt ist die Regulation der Aktivität eines Enzyms, das eine wichtige Rolle bei der Befruchtung der Eizelle spielt, die lösliche Adenylatzyklase (sAC). Dieses Enzym wird hauptsächlich in den testikulären Stammzellen exprimiert und ist in reifem Sperma vorhanden.
1999 gelang es den Autoren Levin und Buck (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 (1): 79-84) eine Isoform der sAC aus den Testes der Ratte zu reinigen und zu klonieren.
Das rekombinante Enzym der Ratte kann durch Bicarbonat stimuliert werden. Mittels Antikörpern konnte nachgewiesen werden, dass die katalytische Domäne des Enzyms in Testes, Sperma, Nieren und dem Choroid Plexus lokalisiert ist. Diese Offenbarungen sind Gegenstand der Anmeldung WO01/85753, die in den US zur Erteilung gekommen ist (US6544768).
In der WO01/21829 (Conti *et al.)* werden isolierte Polynukleontidesequenzen, die für die humane Isoform der sAC kodieren, isolierte sAC Polypeptide und Testsysteme beansprucht, mit deren Hilfe Substanzen identifiziert werden können, die die Aktivität der sAC inhibieren. Die Möglichkeit, diese Substanzen zu benutzen um die Anzahl der beweglichen Samenzellen reversibel zu

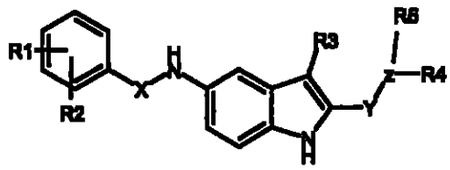
reduzieren, sowie deren Verwendung als Mittel zur männlichen Fertilitätskontrolle, wird offenbart.

Die Gruppe von John Herr zeigte die Isolation und Charakterisierung der humanen Isoform der sAC aus Sperma. In der WO 02/20745 werden neben Nukleinsäuren, die für die sAC kodieren auch Testsysteme beansprucht, mit deren Hilfe Substanzen identifiziert werden können, die die Expression oder die Aktivität der humanen sAC modulieren. Derartige Verbindungen könnten beispielsweise selektiv die Aktivität der sAC inhibieren, dies hätte zur Folge, dass die Samenzellen die Fähigkeit eine Eizelle zu befruchten verlieren. Diese Inhibitoren der sAC könnten daher als Arzneimittel für die nicht hormonelle Kontrazeption dienen.

Die bereits bekannten Inhibitoren der sAC zeigen jedoch spezifische Probleme: Catecholöstrogene (T. Braun, Proc Soc Exp Biol Med 1990, 194(1): 58ff) und Gossypol (KL Olglati Arch Biochem Biophys 1984, 231(2): 411ff) sind inhärent toxisch, während Adenosinanaloga nur mit sehr schwacher Wirkung inhibieren (MA Brown und ER Casillas J Androl 1984, 5:361ff). Etwas potenter sind die Inhibitoren ($IC_{50} \leq 10$ µM) der rekombinanten humanen sAC, die von Zippin *et al.* beschrieben werden (JH Zippin *et al.* J Cell Biol 2004, 164(4): 527ff).

Um ein Mittel für die männliche Fertilitätskontrolle zur Verfügung stellen zu können, besteht ein zunehmender Bedarf an Substanzen, die reversibel, schnell und mit gutem Erfolg zur Infertilität führen.

Diese Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I



In der

R^1 für Wasserstoff, Halogen, CF_3, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-

Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^2 für Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Acyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann, oder mit C_1-C_6-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, CO_2-(C_1-C_6-Alkyl), N-(C_1-C_6-Alkyl)$_2$, CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, für C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, CO_2-(C_1-C_6-Alkyl), N-(C_1-C_6-Alkyl)$_2$, CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann oder für C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, CF_3, Hydroxy, Cyano, CO_2-(C_1-C_6-

14 15

Alkyl), C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, N-(C_1-C_6-Alkyl)$_2$, CO-NR^4R^5 oder C_1-C_6-Alkoxy substituiert sein kann, steht

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, stehen und

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht,

n für 0 – 4 steht,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze, die die bekannten Nachteile überwinden und verbesserte Eigenschaften aufweisen, d.h. eine gute Wirksamkeit, gute Löslichkeit und Stabilität aufweisen.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die lösliche Adenylatzyklase und verhindern so die Kapazitation des Spermiums und dienen somit der männlichen Fertilitätskontrolle.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl und Hexyl, zu verstehen.

Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Iso-Propoxy-, n-Butoxy-, sec-Butoxy-, Iso-Butoxy-, tert. Butyloxy-, Pentoxy-, Iso-Pentoxy- und Hexoxy-, zu verstehen.

Unter Acyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Rest, wie beispielsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyroyl, Iso-Butyroyl, Valeroyl und Benzoyl zu verstehen.

Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und zu verstehen.

Die Cycloalkylreste können anstelle der Kohlenstoffatome ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel und / oder Stickstoff enthalten. Bevorzugt sind solche Heterocycloalkyle mit 3 bis 6 Ringatomen. Unter den Ringsystemen, bei denen gegebenenfalls ein- oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, sind zum Beispiel Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl,

Cyclopentadienyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Der Arylrest umfasst jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome und kann beispielsweise benzokondensiert sein. Beispielsweise genannt seien: Phenyl, Tropyl, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Biphenyl, Florenyl, Anthracenyl etc.

Der Heteroarylrest umfasst jeweils 5-16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.
Beispielsweise seien genannt:
Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z.B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzooxazolyl, Benzimdazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc; oder Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon wie z.B. Chinolyl, Isochinolyl, etc; oder Azocinyl, Indolizinyl, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, Oxepinyl, etc.

Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

Unter Heteroatomen sind Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Atome zu verstehen.

ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris–hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der

R^1 für Wasserstoff, Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^2 Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-

Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-

Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, steht,

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht, und

n für 0 – 2 steht,

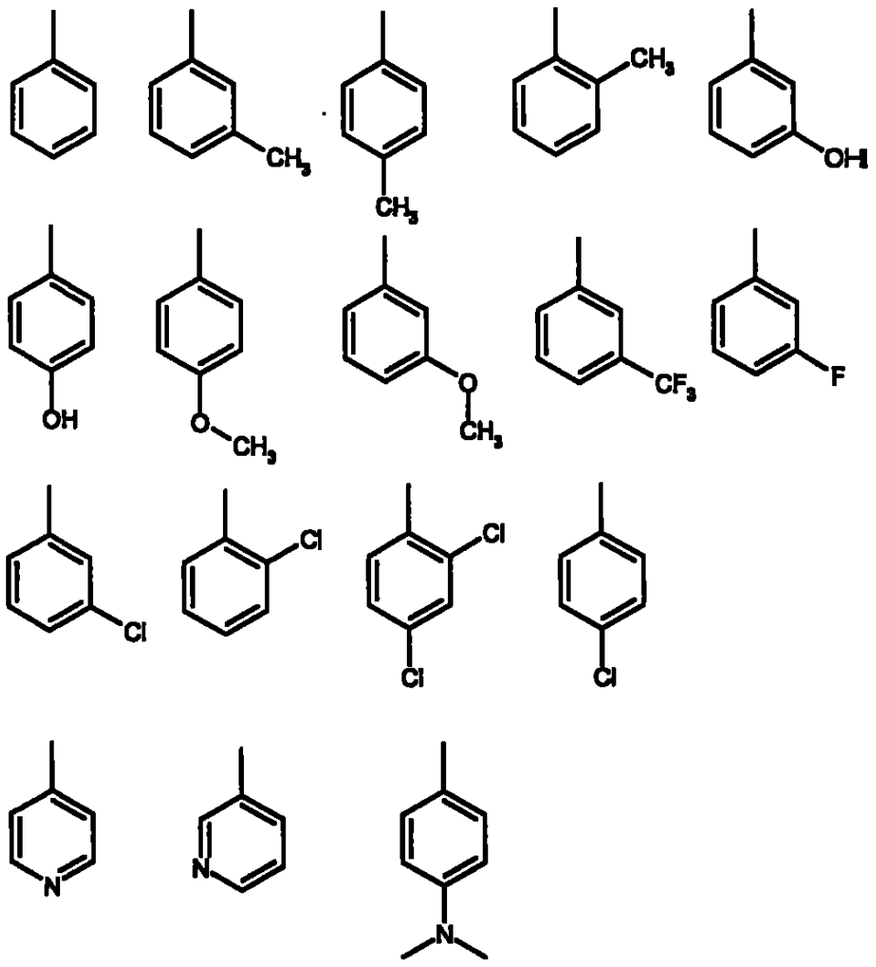
bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R^1 für Wasserstoff steht,

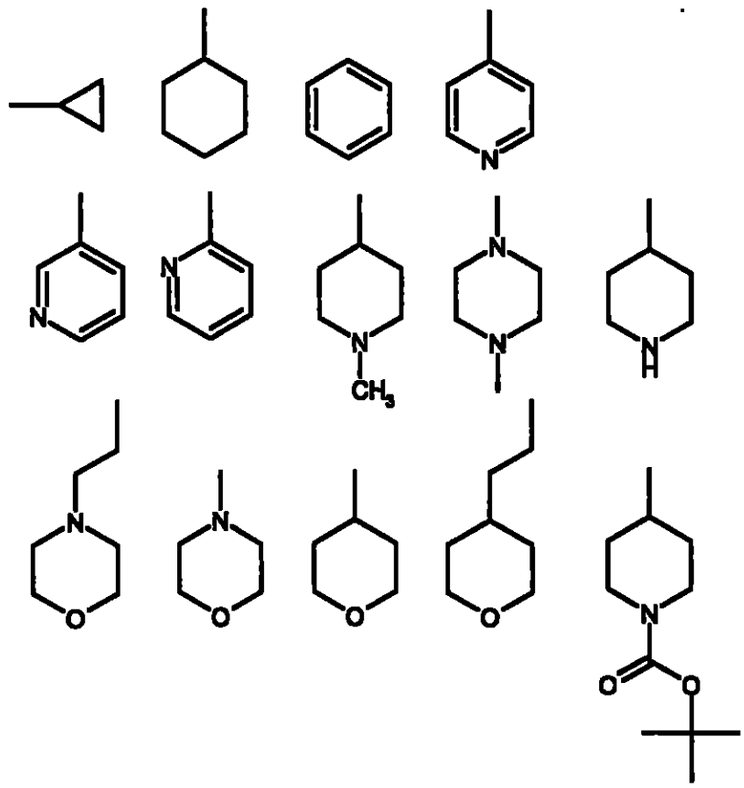
R^2 für tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder für die Gruppe -O-CF_3, -SO_2-CH_3 steht und in para-Stellung steht,

R^3 für die Gruppe



steht,

R^4 für Wasserstoff oder für die Gruppe $-(CH_2)_n-N-(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-(CH_2)_2-NH-COCH_3$, $-(CH_2)-CHCH_3-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-(CH_2)_2-OH$, $-CHCH_3-CH_2-OH$,



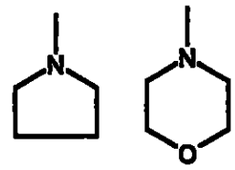
steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

X für Sulfonyl, Carbonyl oder für die Gruppe CH_2 steht,

Y für Carbonyl oder für die Gruppe $(CH_2)n$ steht,

Z für Stickstoff bzw. für



steht, und

n 1-2 steht,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I in der

R^1 für Wasserstoff, tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder für die Gruppe $-O-CF_3$, $-SO_2-CH_3$ steht,

R^2 für tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder für die Gruppe $-O-CF_3$, $-SO_2-CH_3$ steht, und

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl- C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, steht,

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht, und

n für 0 – 2 steht,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I in der

R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder für die Gruppe -O-CF_3, -SO_2-CH_3 steht, und in para steht, und

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-

Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder

Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, steht,

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht, und

n für 0 – 2 steht,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I in der

R^1 für Wasserstoff, Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^2 für Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-

Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl- C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, stehen und

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht,

n für 0 – 4 steht,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I in der

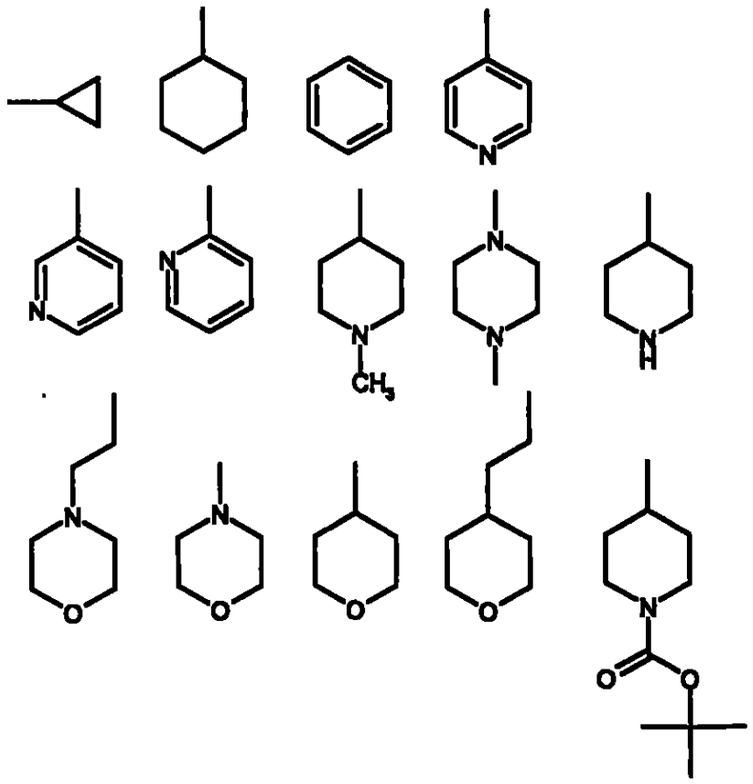
R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder für die Gruppe -O-CF_3, -SO_2-CH_3 steht und in para-Stellung steht, und

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-

Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff oder für die Gruppe -$(CH_2)_n$-N-$(CH_3)_2$, -$(CH_2)_2$-CH_3, -$(CH_2)_2$-NH-$COCH_3$, -(CH_2)-$CHCH_3$-OH, -$(CH_2)_2$-O-CH_3, -$(CH_2)_2$-OH, -$CHCH_3$-CH_2-OH,



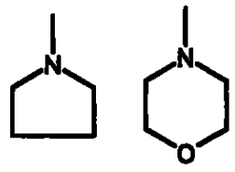
steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

X für Sulfonyl, Carbonyl oder für die Gruppe CH_2 steht,

Y für Carbonyl oder für die Gruppe $(CH_2)n$ steht,

Z fürStickstoff bzw. für



steht, und

n 1-2 steht,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

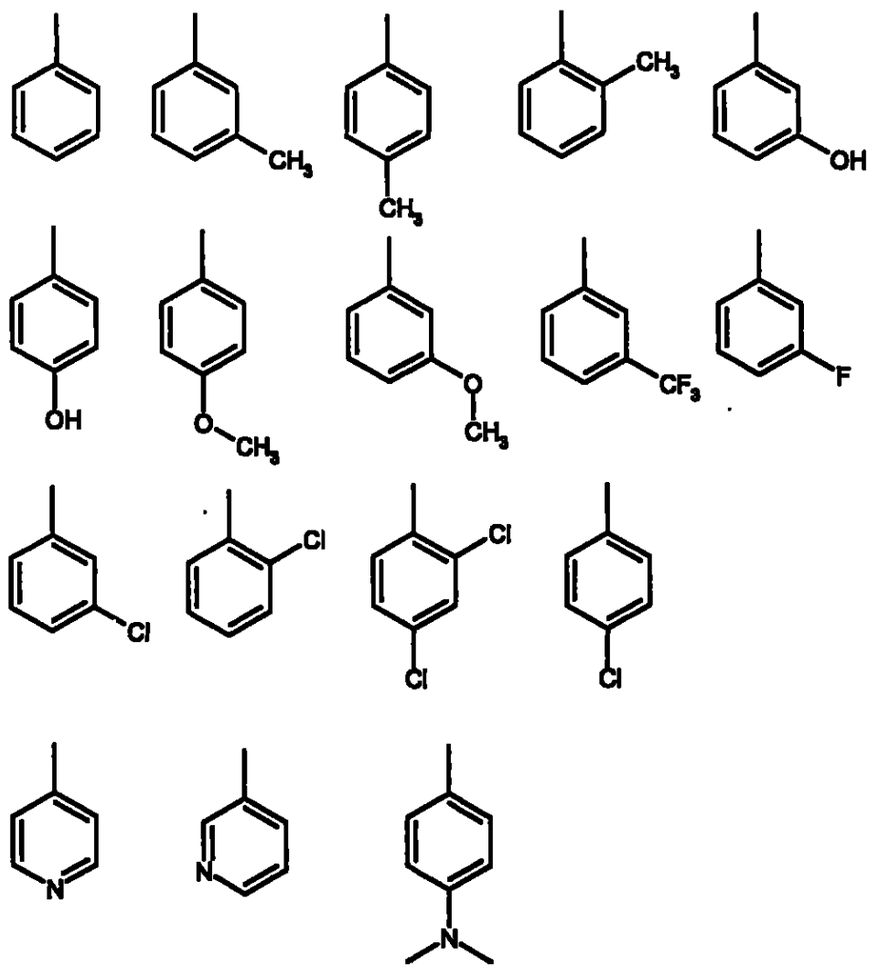
Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I in der

R^1 für Wasserstoff, Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^2 Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-

Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^3 für die Gruppe



steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-

Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, steht,

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht, und

n für 0 – 2 steht,

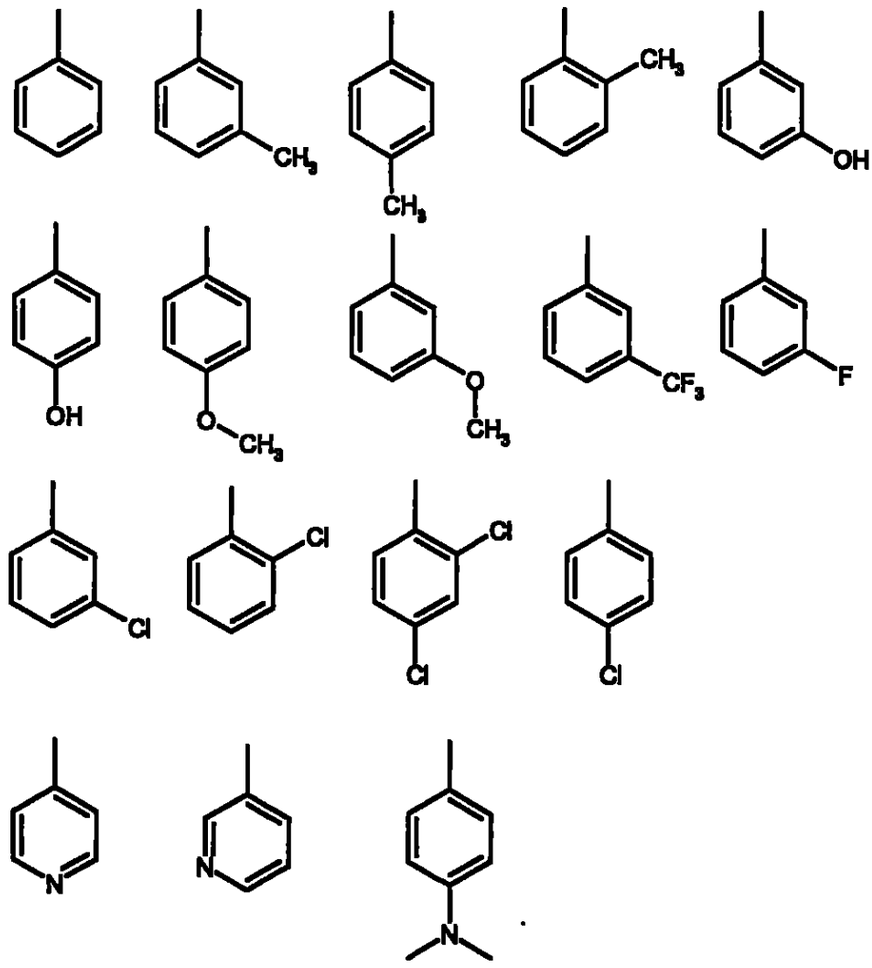
bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I in der

R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder für die Gruppe $-O-CF_3$, $-SO_2-CH_3$ steht und in para-Stellung steht, und

R^3 für die Gruppe



steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

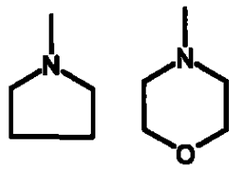
verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

X für Sulfonyl, Carbonyl oder für die Gruppe CH_2 steht,

Y für Carbonyl oder für die Gruppe $(CH_2)n$ steht,

Z für Stickstoff bzw. für



steht, und

n 1-2 steht,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I in der

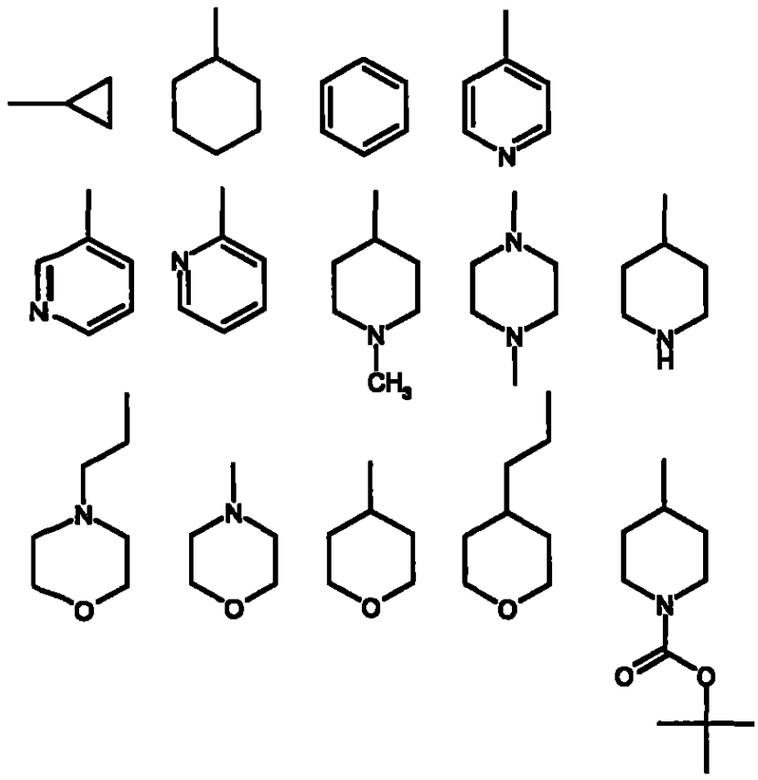
R^1 für Wasserstoff, Halogen, CF_3, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl oder C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_8-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^2 Halogen, CF_3, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl oder C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_8-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit

CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff oder für die Gruppe $-(CH_2)_n$-N-$(CH_3)_2$, -$(CH_2)_2$-CH_3, $-(CH_2)_2$-NH-$COCH_3$, $-(CH_2)$-$CHCH_3$-OH, $-(CH_2)_2$-O-CH_3, $-(CH_2)_2$-OH, $-CHCH_3$-CH_2-OH,



steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht, und

n für 0 – 2 steht,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I in der

R^1 für Wasserstoff, Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^2 Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder

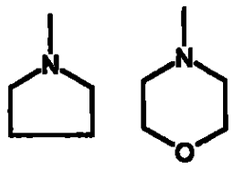
mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, steht,

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff bzw. für



steht und

n für 0 – 2 steht,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze.

Die folgenden Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung sind ganz besonders bevorzugt:

1. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-cyclopropylamid
2. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-pyridin-3-ylamid
3. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-cyclohexylamid
4. 4-tert-Butyl-N-[3-phenyl-2-(pyrrolidin-1-carbonyl)-1*H*-indol-5-yl]-benzolsulfonamid
5. 4-tert-Butyl-N-[2-(morpholin-4-carbonyl)-3-phenyl-1*H*-indol-5yl]-benzol-sulfonamid

6. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
7. 5-(4-Cyanobenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepropylamid
8. 5-(4-Brombenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepropylamid
9. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepropylamid
10. 5-(4-(Trifluormethoxy)benzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepropylamid
11. 5-(4-(Methylsulfonyl)benzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepropylamid
12. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurephenylamid
13. 5-(4-Cyanobenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurephenylamid
14. 5-(4-Brombenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurephenylamid
15. 5-(4-(Trifluormethoxy)benzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurephenylamid
16. 5-(4-(Methylsulfonyl)benzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurephenylamid
17. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-pyridin-2-ylamid
18. 5-(4-Cyanobenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-pyridin-2-ylamid
19. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid
20. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methylpiperazin-1-yl)amid
21. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepyridin-4-ylamid
22. 5-(4-tert-Butylbenzylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2carbonsäurepyridin-4-ylamid

23. 5-(4-tert-Butylbenzoylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
24. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-chlorophenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
25. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-chlorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
26. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-chlorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
27. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2,4-dichlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
28. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
29. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
30. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäurepyridin-4ylamid
31. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
32. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-dimethylaminoethyl)amid
33. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-hydroxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
34. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-dimethylaminoethyl)amid
35. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxypropyl)amid
36. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-methoxyethyl)amid
37. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)amid
38. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-1-methylethyl)amid

39. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-acetylaminoethyl)amid

40. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid

41. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(1-methylpiperidin-4-yl)amid

42. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid

43. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid

44. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-trifluormethylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid

45. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)amid

46. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid

47. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-acetylaminoethyl)amid

48. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid

49. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)amid

50. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-acetylaminoethyl)amid

51. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-acetylaminoethyl)amid

52. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(tetrahydropyran-4yl)amid

53. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-acetylaminoethyl)amid

54. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid

55. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(tetrahydropyran-4-yl)amid

56. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-acetylaminoethyl)amid

57. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)amid

58. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid

59. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid

60. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid

61. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid

62. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid

63. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepiperidin-4-ylamid

64. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester

65. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-naphthalin-1-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

66. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-m-tolyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

67. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-thiophen-2-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

68. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-thiophen-3-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

69. 3-Benzofuran-2-yl-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

70. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(5-chlor-thiophen-2-yl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

71. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-furan-2-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
72. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
73. 3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
74. 3-(4-Acetyl-phenyl)-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
75. 3-(3-Acetyl-phenyl)-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
76. 3-Benzo[b]thiophen-2-yl-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
77. 3-Benzo[b]thiophen-3-yl-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
78. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(5-methyl-thiophen-2-yl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
79. 3-[5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-2-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-1H-indol-3-yl]-benzoesäure methylester
80. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2-fluor-3-methoxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
81. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
82. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
83. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,5-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
84. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,4-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
85. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,3-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
86. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,6-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

87. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-hydroxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
88. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-hydroxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
89. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
90. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
91. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-cyanomethyl-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
92. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-1H,1'H-[3,4']bindolyl-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
93. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-cyano-4-fluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
94. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2-fluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
95. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3,4-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
96. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-cyano-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
97. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-cyano-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
98. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
99. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-chloro-phenyl)-amid
100. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-amid
101. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-fluoro-phenyl)-amid
102. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-fluoro-phenyl)-amid

103. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(6-methyl-pyridin-2-yl)-amid

104. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(5-carbamoyl-pyridin-2-yl)-amid

105. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-hydroxy-phenyl)-amid

106. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-methoxy-phenyl)-amid

107. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methoxy-phenyl)-amid

108. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid

109. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-chloro-phenyl)-amid

110. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid

111. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(5-chlor-pyridin-2-yl)-amid

112. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-p-tolylamid

113. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-pyrazin-2-ylamid

114. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-cyano-phenyl)-amid

115. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-isothiazol-5-yl)-amid

116. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-brom-phenyl)-amid

117. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-carbamoyl-phenyl)-amid

118. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-pyridin-2-yl)-amid

119. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-chlor-phenyl)-amid

120. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amid

121. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-quinolin-5-ylamid

122. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-quinolin-6-ylamid

123. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2,6-dichlor-pyridin-4-yl)-amid

124. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-fluor-phenyl)-amid

125. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-methyl-pyridin-4-yl)-amid

126. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-fluor-pyridin-4-yl)-amid

127. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-pyridin-4-yl)-amid

128. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-brom-pyridin-4-yl)-amid

129. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2,3-dihydroxy-propyl)-amid

130. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-oxo-tetrahydro-thiophen-3-yl)-amid

131. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl]-amid

132. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2,2-diethoxy-ethyl)-amid

133. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-ethoxy-propyl)-amid

134. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-isopropoxy-propyl)-amid

135. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amid

136. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-diethylamino-propyl)-amid

137. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid

138. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(furan-2-ylmethyl)-amid

139. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-methylsulfanyl-ethyl)-amid

140. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-diethylamino-ethyl)-amid

141. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-amid

142. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amid

143. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amid

144. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-phenethyl-amid

145. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid

146. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid

147. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(pyridin-3-ylmethyl)-amid

148. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid

149. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-diethylamino-1-methyl-butyl)-amid

150. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-amid

151. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-benzylamid

152. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

153. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

154. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclopentylamid

155. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid

156. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-amid

157. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amid

158. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(4-chlor-phenyl)-ethyl]-amid

159. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclopropylamid

160. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclohexylmethyl-amid

161. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid

162. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid

163. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-4-fluoro-benzylamid

164. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amid

165. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amid

166. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-4-methyl-benzylamid

167. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amid

168. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid

169. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-3-chlor-benzylamid

170. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(3-chlor-phenyl)-ethyl]-amid

171. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-((R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amid

172. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-amid

173. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-phenyl-propyl)-amid

174. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-carbamoyl-ethyl)-amid

175. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[3-(5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-propyl]-amid

176. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl.-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methyl-cyclohexyl)-amid

177. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-((S)-2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid

178. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclopropylmethyl-amid

179. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl.-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-carbamoylmethyl-amid

180. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cycloheptylamid

181. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-((R)-2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid

182. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(furan-3-ylmethyl)-amid

183. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-3-fluor-benzylamid

184. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(5-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amid

185. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid

186. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-phenoxy-ethyl)-amid

187. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-benzoimidazol-1-yl-ethyl)-amid

188. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amid

189. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-amid

190. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-amid

191. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amid

192. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure methyl-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die lösliche Adenylatzyklase, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel bei der männlichen Fertilitätskontrolle beruht.

Adenylatzyklasen sind die Effektormoleküle für einen der am meist genutzten Signaltransduktionswege, sie synthetisieren das second messenger Molekül zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) aus Adenosintriphosphat (ATP) unter Abspaltung von Pyrophosphat (PP). cAMP vermittelt zahlreiche zelluläre Antworten für eine Vielzahl von Neurotransmittern und Hormonen. Die lösliche, spermienspezifische Adenylatzyklase (sAC, humane mRNA-Sequenz (GenBank) NM_018417, humanes Gen ADCY X) ist eine von zehn beschriebenen Adenylatzyklasen im menschlichen Genom. sAC zeigt dabei einige spezifische Eigenschaften, die sie von den anderen Adenylatzyklasen

unterscheidet. sAC wird, im Gegensatz zu allen anderen Adenylatzyklasen, durch die Konzentration an Bicarbonat im sie umgebenden Medium stimuliert und nicht durch G-Proteine. sAC besitzt keine Transmembranregionen in ihrer Aminosäuresequenz, sie ist nicht durch Forskolin inhibierbar, ist durch Mangan viel stärker stimulierbar als durch Magnesium, und zeigt nur geringe Sequenzhomologien zu den anderen Adenylatzyklasen (≤ 26% Identität der katalytischen Domänen I und II der sAC mit anderen Adenylatzyklasen auf Aminosäureebene).

Spezifische, Mangan-abhängige Aktivität von sAC wurde zuerst von T. Braun *et al.* (1975, PNAS 73:1097ff) in Rattentestis und Spermien beschrieben. N. Okamura *et al.* (1985, J. Biol. Chem 260(17):9699ff) zeigten, dass es sich bei der Substanz, die die Aktivität der sAC in Ebenseminalflüssigkeit stimuliert um Bicarbonat handelt. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass nur in Rattentestis und Spermien, aber nicht in anderen Geweben, Bicarbonat -stimulierbare AC-Aktivität nachgewiesen werden kann. sAC wurde von der Gruppe Buck und Levin aus Rattentestis gereinigt und erstmalig sequenziert (J. Buck *et al.* 1999 PNAS 96:79ff, WO 01/85753). Die zu erwartenden Eigenschaften (e.g. Bikarbonat- und Magnesiumstimulierbarkeit) wurden am rekombinant exprimierten Protein bestätigt (Y. Chen *et al.* 2000 Science 289:625ff).

Daten zur Verteilung der sAC mRNA und zu Bicarbonat -stimulierbarer sAC Aktivität lassen auf eine Testis- und Spermienspezifische Expression der Enzyms schließen (ML Sinclair *et al.* 2000 Mol Reprod Develop 56:6ff; N Okamura *et al.* 1985 J. Biol. Chem 260(17):9699ff; J. Buck *et al.* 1999 PNAS 96:79ff). Im Hoden wird sAC mRNA dabei nur in späteren Stadien, der sich zu Spermien entwickelnden Keimzellen, exprimiert, nicht aber in somatischen Zellen (ML Sinclair *et al.* 2000 Mol Reprod Develop 56:6ff).

Zur Funktion der sAC in Spermien in Säugetieren gibt es eine Reihe pharmakologischer Untersuchungen. Spermien müssen, bevor sie die Zona Pellucida des Eies durchdringen können um anschließend mit dem Oolemma des Eies zu verschmelzen, für diese Funktionalität vorbereitet sein. Dieser Prozess, die Spermienkapazitation, ist recht gut untersucht. Ein kapazitiertes Spermium zeichnet sich durch ein verändertes Bewegungsmuster aus und durch die Fähigkeit, durch einen geeigneten Stimulus den Prozess der

akrosomalen Reaktion (einer Ausschüttung lytischer Enzyme die vermutlich dem Durchdringen der Zona Pellucida durch das Spermium dienen) zu durchlaufen. Die Spermienkapazitation erfolgt *in vivo* und *in vitro* u.a. abhängig von einer erhöhten Bikarbonatkonzentration im Medium (PE Visconti & GS Kopf (1998) Biol Reprod 59:1ff; E de Lamirande *et al.* 1997 Mol Hum Reprod 3(3):175ff). Die Spermienkapazitation kann auch stimuliert werden durch die Zugabe geeigneter membrangängiger cAMP-Analoga, z.B. db-cAMP, und einem Inhibitor, der deren Abbau hemmt (z.B. IBMX). Die vermutete Abhängigkeit der Spermienfunktion von sAC wurde erst kürzlich durch ein genetisches Deletionsmodell, eine sog. Knock-out Maus, bestätigt (G Esposito *et al.* 2004 PNAS 101(9):2993ff). Männliche Mäuse, denen das Gen für sAC fehlt, zeigen eine normal verlaufende Spermatogenese, sind aber infertil. Die Spermien haben Bewegungsdefekte und sind nicht in der Lage ein Ei zu befruchten. Die Tier zeigten keine sonstigen Defekte oder abnorme Befunde, was gegen andere hypothetisierte Funktionen der sAC spricht (JH Zippin *et al* 2003 FASEB 17:82ff)).

Die sAC hat eine einzigartige Sequenz und nur eine geringe Homologie zu anderen somatischen Adenylatzyklasen. Sie ist die einzige Adenylatzyklase im Säugetiersperma und die Aktivität ist für die Beweglichkeit der Spermien und die Kapazitation essentiell. Spezifische Inhibitoren der sAC stellen demnach eine wichtige Möglichkeit dar, die männliche Fertilität zu regulieren.

Arzneimittel, die mindestens eine der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1-3 enthalten, sind daher Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1-3

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten,

Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer. Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

Für die vaginale Applikation sind z. B. Zäpfchen geeignet und üblich.

Die enteralen, parenteralen, vaginalen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase. Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase führen zu einer Erniedrigung des cAMP Signals. Der cAMP-Spiegel ist entscheidend für die Kontrolle der Prozesse, die bei der Zellproliferation, der Zelldifferenzierung und der Apoptose eine wichtige Rolle spielen. Erkrankungen, wie z.B. Krebs, bei denen die Erniedrigung des cAMP-Spiegels entscheidend sind, können durch Inhibitoren der löslichen Adenylatzyklase moduliert werden. Diese Modulation kann prophylaktische und therapeutische Effekte haben für die Patienten, die an einer derartigen Erkrankung leiden. Im Moment werden Erkrankungen, die wie Krebs mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen z.B. durch Strahlentherapie und Chemotherapie behandelt. Diese Verfahren sind unspezifisch und haben ein hohes Nebenwirkungspotential. Die Bereitstellung von neuen Substanzen, die direkt an bestimmten Zielorten eingreifen sind deshalb vorteilhaft. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Substanzen, die die cAMP-Produktion durch die Inhibition der löslichen Adenylatzyklase modulieren. So kann beispielsweise die anomale Zellproliferation erniedrigt oder gehemmt werden durch eine Regulation oder Inhibition der cAMP Produktion. Durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Substanzen kann die lösliche Adenylatzyklase inhibiert werden, dies hat eine Erniedrigung der Zellproliferation zur Folge. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen. Die Erkrankungen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie verursacht werden durch Störungen des Stoffwechsels des second messengers cAMP.

Eine Erniedrigung der cAMP-Konzentration durch Inhibition der löslichen Adenylatzyklase kann Mittel zur Verfügung stellen zur Modulation der Spermienkapazitation. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen zur Erniedrigung und / oder zur Hemmung der männlichen Keimzell-Fertilität vermittelt durch die Reduktion

oder Inhibition der löslichen Adenylatzyklase Aktivität und dadurch resultierend der Spermienkapazitation.

Durch die Administration einer wirksamen Menge einer Substanz, die zur Inhibition der cAMP-Produktion führt, kann die Befruchtung des Ovums verhindert werden. Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels für die nicht hormonelle Kontrazeption.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer Arbeitstechniken durchzuführen.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuss einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) lassen sich wie nachstehend beschrieben herstellen.

Vorschrift 1: ***Amidkupplung*****:**
Eine Carbonsäure (1.0 äquivalent) wird in N,N-Dimethylformamid (DMF) (10 ml/1 mmol) gelöst, mit N-[(Dimethylamino)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridin-1-ylmethylen]-*N*-Methylmethanaminiumhexafluorophosphat- N-oxid (HATU) (1.1 äquivalent) und dem zu kuppelnden Amin (1.0 äquivalent) versetzt. Anschließend wird Ethyldiisopropylamin (1.1 äquivalent) bei 0°C dazugegeben und die Mischung für 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch mit Eiswasser versetzt (35 ml/1 mmol Carbonsäure), 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und an der Luft getrocknet. Das Produkt wird entweder ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt oder chromatographisch gereinigt.

Vorschrift 2: ***Reduktion der Nitrogruppe*****:**
Die Nitroverbindung (1.0 äquivalent) wird in Methanol (10 ml/1 mmol) und Wasser (0.03 ml/1 mmol) vorgelegt, mit Ammoniumformiat (5 äquivalent) und mit katalytischen Mengen Palladium auf Kohle (10%) versetzt und 3 Stunden bei 90°C am Rückfluss gekocht. Anschließend wird über Celite abgesaugt und mit kochendem Methanol nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasser (7 ml/1 mmol Amid) versetzt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Bilden sich keine Kristalle, wird die wässrige Phase mit Ethylacetat oder Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Vorschrift 3: ***Kupplung mit Arylsulfonylchloriden*:**

Das entstandene Amin (1.0 äquivalent) wird in DMF (10 ml/1 mmol) gelöst, bei 0°C mit Ethyldiisopropylamin (1.5 äquivalent) und Arylsulfonsäurechlorid (1.0 äquivalent) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

Vorschrift 4: ***Bromierung*:**

5-Nitroindol-2-carbonsäureethylester (1.0 äquivalent) wird in Tetrahydrofuran (5 ml/1 mmol) gelöst und mit N-Bromsuccinimid (1.0 äquivalent) versetzt. Nach 30 Min. wird Wasser hinzugefügt und 20 Min. später die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Falls sich keine Kristalle bilden, wird die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt die chromatographische Reinigung des Rückstands.

Vorschrift 5 ***Verseifung:***

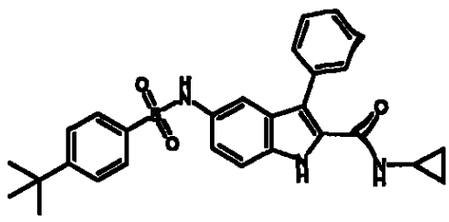
Die Esterverbindungen (1.0 äquivalent) werden mit 19 äquivalent einer 1M Natronlauge-Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) versetzt. Nach 6 Stunden bei Raumtemperatur wird Ethanol unter reduziertem Druck entfernt, mit Wasser verdünnt und mit 10%iger wässriger Schwefelsäure auf pH 2 eingestellt. Anschließend werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt.

Vorschrift 6 ***Kupplung mit Arylboronsäuren:***

3-Bromindol-2-carbonsäureester (1.0 äquivalent) wird mit einer Arylboronsäure (1.5 äquivalent) in Toluol/Ethanol 1:1 (40 ml/1 mmol Ester) suspendiert und mit 1M-Natriumcarbonatlösung (2.5 äquivalent) sowie Lithiumchlorid (2.8 äquivalent) versetzt. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (0.08 äquivalent) wird die Reaktionsmischung 8 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Ethylacetat (70 ml/ 1mmol Ester) verdünnt und 10 Min. später über Celite abgesaugt. Das Filtrat wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt die chromatographische Reinigung des Rückstands.

59

Beispiel 1: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-cyclopropylamid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-Nitro-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (423 mg, 1.5 mmol) mit Cyclopropylamin (0.105 ml, 1.5 mmol) 445 mg (93%) des Produkts *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurecyclopropylamid* erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt wird.

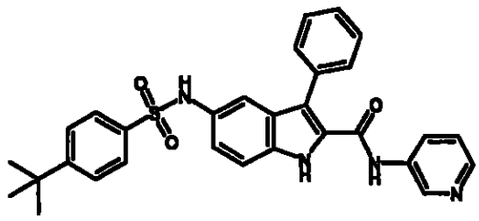
Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurecyclopropylamid* (445mg, 1.39 mmol) mit Ammoniumformiat (438 mg, 6.95 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (44mg) 289 mg (72%) des Produkts *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurecyclopropylamid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0.28-0.36 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 5.00 (br, 2H), 6.60-6.68 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.22-7.38 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 11.19 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurecyclopropylamid* (145 mg, 0.5 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (116 mg, 0.5 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 190 mg (78%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclopropylamid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0.32-0.37 (m,2H), 0.59-0.65 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 2.67-2.76 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 5H), 9.79 (s, 1H), 11.66 (s, 1H).

Beispiel 2: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-pyridin-3-ylamid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-Nitro-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (423 mg, 1.5 mmol) mit 3-Aminopyridin (141 mg, 1.5 mmol) 494 mg (93%) des Produkts *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-3-ylamid* erhalten , das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt wird.

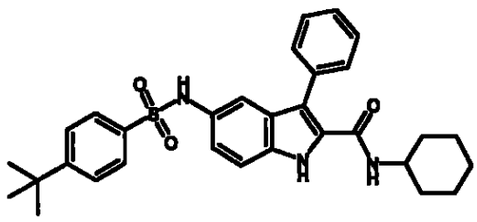
Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-3-ylamid* (494mg, 1.39 mmol) mit Ammoniumformiat (435 mg, 6.90 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (49 mg) 257 mg (72%) des Produkts *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-3-ylamid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 4.98 (br, 2H), 6.70-6.78 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.40-7.58 (m, 4H), 8.00 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.75 (s, 1H), 11.49 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von (128 mg, 0.39 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (90 mg, 0.39 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0–100% Ethylacetat)) 140 mg (68%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-pyridin-3-ylamid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.26 (s, 9H), 7.09 (dd, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.34-7.43 (m, 7H), 7.54 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 11.97 (s, 1H).

Beispiel 3: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-cyclohexylamid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-Nitro-3-Phenyl-1*H*-Indol-2-carbonsäure (423 mg, 1.5 mmol) mit Cyclohexylamin (149 mg, 1.5 mmol) 504 mg (93%) des Produkts *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurecyclohexylamid* erhalten , das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt wird.

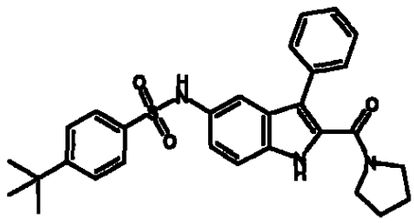
Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurecyclohexylamid* (504mg, 1.39 mmol) mit Ammoniumformiat (438 mg, 6.95 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (50 mg) 367 mg (79%) des Produkts *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurecyclohexylamid* erhalten

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0.92-1.16 (m, 3H), 1.18-1.31 (m, 2H), 1.38-1.55 (m, 3H), 1.62-1.76 (m, 2H), 3.61-3.78 (m, 1H), 4.82 (br, 2H), 6.58-6.74 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.43-7.54 (m, 4H), 11.25 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurecyclohexylamid* (183 mg, 0.55 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (128 mg, 0.55 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 231 mg (79%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclohexylamid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0.98-1.09 (m, 3H), 1.19-1.32 (m, 11H), 1.50-1.53 (m, 3H), 1.66-1.70 (m, 2H), 3.65-3.74 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 3H), 7.29-7.48 (m, 6H), 7.51 (d, 2H), 7.57(d, 2H), 9.79 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

Beispiel 4: 4-tert-Butyl-N-[3-phenyl-2-(pyrrolidin-1-carbonyl)-1*H*-indol-5-yl]-benzolsulfonamid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-Nitro-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (423 mg, 1.5 mmol) mit Pyrrolidin (0.124 mg, 1.5 mmol) 430 mg (85%) des Produkts *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-yl)pyrrolidin-1-yl-methanon* erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt wird.

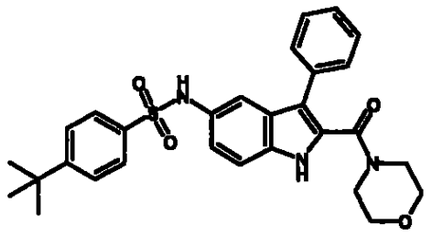
Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-yl)pyrrolidin-1-yl-methanon* (430 mg, 1.28 mmol) mit Ammoniumformiat (404 mg, 6.41 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (43 mg) 255 mg (65%) des Produkts *(5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-yl)pyrrolidin-1-yl-methanon* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.44-1.60 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 4.90 (br, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 4H), 11.25 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *(5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-yl)pyrrolidin-1-yl-methanon* (128 mg, 0.42 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (98 mg, 0.42 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 160 mg (76%) des Produkts *4-tert-Butyl-N-[3-phenyl-2-(pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-benzolsulfonamid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 7.01 (dd, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 9.85 (s, 1H), 11.72 (s, 1H).

Beispiel 5: 4-tert-Butyl-N-[2-(morpholin-4-carbonyl)-3-phenyl-1*H*-indol-5yl]-benzol-sulfonamid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-Nitro-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (423 mg, 1.5 mmol) mit Morpholin (0.131 ml, 1.5 mmol) 487 mg (92%) des Produkts *Morpholin-4-yl-(5-nitro-3-phenyl-1H-indol-2-yl)-methanon* erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt wird.

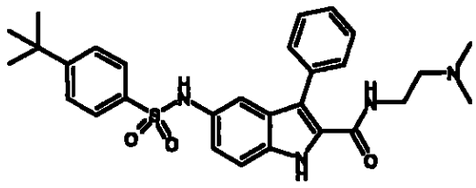
Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von *Morpholin-4-yl-(5-nitro-3-phenyl-1H-indol-2-yl)-methanon* (487 mg, 1.39 mmol) mit Ammoniumformiat (438 mg, 6.95 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (49 mg) 393 mg (88%) des Produkts *(5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2yl)-morpholin-4-ylmethanon* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 2.78-3.70 (m, 8H), 4.70 (br, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.29-7.51 (m, 5H), 11.30 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *(5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2yl)-morpholin-4-ylmethanon* (196 mg, 0.61 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (142 mg, 0.61 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 280 mg (88%) des Produkts *4-tert-Butyl-N-[2-(morpholin-4-carbonyl)-3-phenyl-1H-indol-5yl]-benzolsulfonamid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.75-3.10 (br, 4H), 3.30-3.60 (br, 4H), 7.02 (dd, 1H), 7.21-7.30 (m, 5H), 7.42-7.61 (m, 6H), 9.85 (s, 1H), 11.78 (s, 1H).

Beispiel 6: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-Nitro-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (1.0 g, 3.54 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (312 mg, 3.54 mmol) 557 mg (44%) des Produkts *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid* erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt wird.

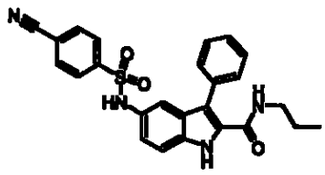
Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid* (557 mg, 1.58 mmol) mit Ammoniumformiat (498 mg, 7.90 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (87 mg) 386 mg (75%) des Produkts *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 2.03 (s, 6H), 2.21 (t, 2H), 3.24 (q, 2H), 4.95 (br, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.86 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.34-7.50 (m, 5H), 11.25 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid* (229 mg, 0.71 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (165 mg, 0.71 mmol), chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-10% Methanol)) 300 mg Feststoff, der in Dichlormethan gelöst und mit wässriger 1N KOH Lösung gewaschen wird. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels werden 90 mg (24%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid.*

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 2.00 (s, 6H), 2.25 (t, 2H), 3.24 (q, 2H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.21-7.60 (m, 10H), 9.80 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

Beispiel 7 5-(4-Cyanobenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepropyl-amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-Nitro-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (423 mg, 1.5 mmol) mit Propylamin (89 mg, 1.5 mmol) 450 mg (93%) des Produkts *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepropylamid* erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt wird.

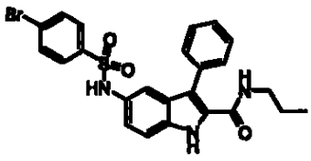
Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepropylamid* (400 mg, 1.24 mmol) mit Ammoniumformiat (390 mg, 6.18 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (40 mg) 281 mg (77%) des Produkts *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepropylamid* erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0.76 (t, 3H), 1.33-1.40 (m, 2H), 3.11 (q, 2H), 4.64 (br, 2H), 6.62-66 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 4H), 11.19 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepropylamid* (146 mg, 0.5 mmol) mit 4-Cyanobenzolsulfonylchlorid (121 mg, 0.60 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 41 mg (18%) des Produkts *5-(4-Cyanobenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepropylamid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0.76 (t, 3H), 1.31-1.43 (m, 2H), 3.11 (q, 2H), 6.96 (dd, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.27-.749 (m, 7H), 7.77 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 10.08 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).

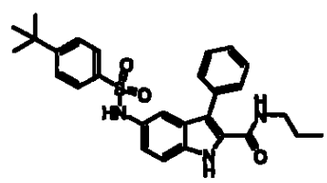
Beispiel 8 5-(4-Brombenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepropyl-amid



Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepropylamid* (146 mg, 0.5 mmol) mit 4-Brombenzolsulfonylchlorid (153 mg, 0.60 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 91 mg (35%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0.76 (t, 3H), 1.31-1.43 (m, 2H), 3.11 (q, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.26-7.49 (m, 7H), 7.53 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 9.86 (s, 1H), 11.73 (s, 1H).

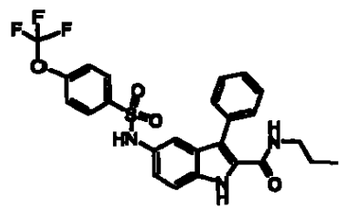
Beispiel 9 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-propylamid



Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepropylamid* (146 mg, 0.5 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (139 mg, 0.60 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 52 mg (21%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.73 (t, 3H), 1.29-1.41 (m, 11H), 3.22 (q, 2H), 5.92 (t, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.34-7.61 (m, 10H), 9.55 (s, 1H).

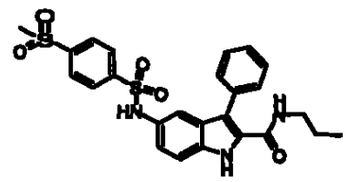
Beispiel 10 5-(4-(Trifluormethoxy)benzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepropylamid



Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepropylamid* (146 mg, 0.5 mmol) mit 4-(Trifluormethoxy)benzolsulfonylchlorid (156 mg, 0.60 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 106 mg (41%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.73 (t, 3H), 1.28-1.38 (m, 2H), 3.22 (q, 2H), 5.95 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.37-7.51 (m, 6H), 7.71 (d, 2H), 9.81 (s, 1H).

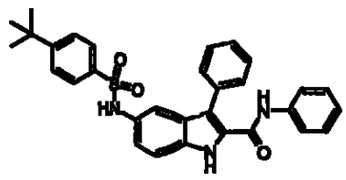
Beispiel 11 5-(4-(Methylsulfonyl)benzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbon-säurepropylamid



Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepropylamid* (146 mg, 0.50 mmol) mit 4-Methylsulfonylbenzolsulfonylchlorid (153 mg, 0.60 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 87 mg (39%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0.76 (t, 3H), 1.31-1.43 (m, 2H), 3.11 (q, 2H), 3.25 (s, 3H), 7.00 (dd, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 10.10 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).

Beispiel 12 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurephenylamid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-Nitro-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (1.27 g mg, 4.5 mmol) mit Anilin (419 mg, 1.5 mmol) das Produkt *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurephenylamid* in quantitativer Ausbeute erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt wird.

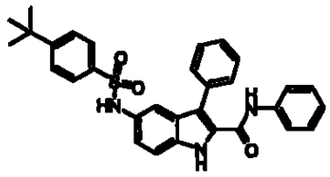
Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurephenylamid* (1.61 g, 4.5 mmol) mit Ammoniumformiat (1.42 g, 22.5 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (160 mg) 1.19 mg (81%) des Produkts *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurephenylamid* erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 4.90 (br, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.20-7.40 (m, 4H), 7.44-7.60 (m, 6H), 9.38 (s, 1H), 11.5 (s,1 H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurephenylamid* (164 mg, 0.5 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (116 mg, 0.50 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 117 mg (44%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurephenylamid* erhalten.

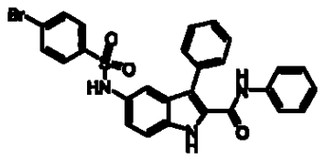
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.26 (s, 9H), 7.08 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.28-7.51 (m, 10H), 7.55 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 9.65 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 11.94 (s, 1H).

Beispiel 13 5-(4-Cyanobenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-phenylamid



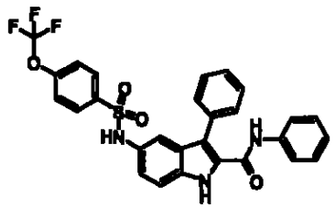
Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurephenylamid* (164 mg, 0.50 mmol) mit 4-Cyanobenzolsulfonylchlorid (100 mg, 0.50 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 35 mg (14%) des Produkts erhalten.
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.04-7.11 (m, 3H), 7.46-7.51 (m, 10H), 7.80 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 9.66 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 11.99 (s, 1H).

Beispiel 14 5-(4-Brombenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-phenylamid



Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurephenylamid* (164 mg, 0.50 mmol) mit 4-Brombenzolsulfonylchlorid (127 mg, 0.50 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 76 mg (27%) des Produkts erhalten.
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.02-7.10 (m, 3H), 7.28-7.51 (m, 10H), 7.57 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 9.67 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 11.98 (s, 1H).

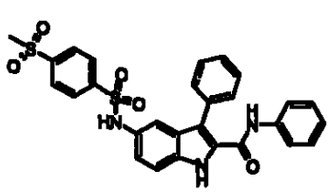
Beispiel 15 5-(4-(Trifluormethoxy)benzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbon-säurephenylamid



Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurephenylamid* (164 mg, 0.50 mmol) mit 4-(Trifluormethoxy)benzolsulfonylchlorid (130 mg, 0.50 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 161 mg (58%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.02-7.09 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28-7.57 (m, 12H), 7.77 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 9.67 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 11.98 (s, 1H).

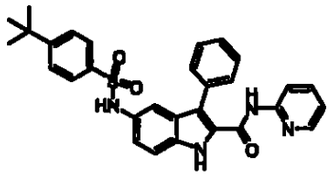
Beispiel 16 5-(4-(Methylsulfonyl)benzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbon-säurephenylamid



Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurephenylamid* (164 mg, 0.5 mmol) mit 4-Methylsulfonylbenzolsulfonylchlorid (127 mg, 0.50 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 140 mg (51%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 3.27 (s, 3H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.28-7.51 (m, 10H), 7.91 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 9.66 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 11.99 (s, 1H).

Beispiel 17 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-pyridin-2-ylamid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-Nitro-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (1.27 g, 4.5 mmol) mit 2-Aminopyridin (423 mg, 4.5 mmol) 1.46 g (90%) des Produkts erhalten *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-pyridin-2-ylamid*, das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt wird.

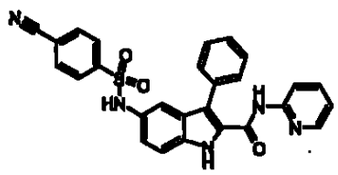
Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von erhalten *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-2-ylamid* (1.45 g, 4.05 mmol) mit Ammoniumformiat (1.27 g, 20.23 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (145 mg) 490 mg (37%) des Produkts *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-2-ylamid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 5.40 (br, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.43-7.53 (m, 5H), 7.79 (td, 1H), 8.15-8.23 (m, 2H), 9.00 (s, 1H), 11.60 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-2-ylamid* (98 mg, 0.3 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonylchlorid (70 mg, 0.3 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 72 mg (45%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-pyridin-2-ylamid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.26 (s, 9H), 7.06-7.12 (m, 3H), 7.36-7.60 (m, 10H), 7.80 (td, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 12.1 (s, 1H).

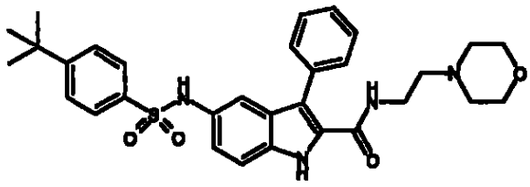
Beispiel 18 5-(4-Cyanobenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-pyridin-2-ylamid



Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-2-ylamid* (98 mg, 0.3 mmol) mit 4-Cyanobenzolsulfonylchlorid (60 mg, 0.3 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 49 mg (33%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 6.99 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.36-7.54 (m, 6H), 7.77-7.84 (m, 3H), 8.05 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.34 (s, 1H), 10.12 (s,1H), 12.09 (s, 1H).

Beispiel 19 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-Nitro-3-Phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (423 mg, 1.5 mmol) mit 4-(2-Aminoethyl)morpholin (0.197 ml, 1.5 mmol) 528 mg (89%) des Produkts *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid* erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt wird.

Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid* (521 mg, 1.32 mmol) mit

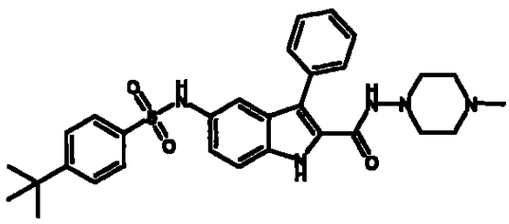
Ammoniumformiat (416 mg, 6.60 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (52 mg) 337 mg (70%) des Produkts *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 2.16-2.22 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 3.26 (q, 2H), 3.40-3.48 (m, 4H), 4.75 (br, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.80 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.32-7.56 (m, 5H), 11.28 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid* (330 mg, 0.91 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (212 mg, 0.91 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 130 mg (25%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 2.25-2.36 (m, 6H), 3.27 (q, 2H), 3.40-3.41 (m, 4H), 6.98 (t, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.29-7.51 (m, 6H), 7.53 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.79 (s, 1H), 11.73 (s, 1H).

Beispiel 20 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methylpiperazin-1-yl)amid



Gemäß Vorschrift 1 entsteht nach Umsetzung von 5-Nitro-3-Phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (423 mg, 1.5 mmol) mit 1-Amino-4-methylpiperazin (0.282 ml, 1.5 mmol) das Produkt *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methylpiperazin-1-yl)amid* nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-30% Methanol)) in quantitativer Ausbeute .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 2.60 (s, 3H), 2.85-3.10 (m, 8H), 7.40-7.60 (m, 5H), 7.64 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).

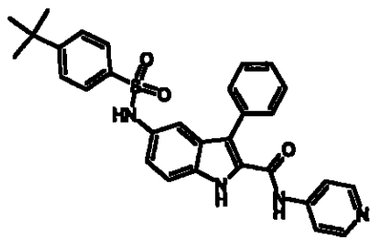
Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methylpiperazin-1-yl)amid* (830 mg, 2.19 mmol) mit Ammoniumformiat (688 mg, 10.91 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (83 mg) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-40% Methanol)) 720 mg (94%) des Produkts *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methylpiperazin-1-yl)amid* erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 2.35 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 8H), 6.60-6.70 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 4H), 8.42 (s, 1H), 11.25 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methylpiperazin-1-yl)amid* (720 mg, 2.06 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (476 mg, 2.06 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-30% Methanol)) 170 mg (15%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methyl-piperazin-1-yl)amid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 3.03-3.16 (m, 8H), 7.03 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 4H), 9.08 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 11.80 (s, 1H).

Beispiel 21 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-pyridin-4-ylamid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-Nitro-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (1.0 g, 3.54 mmol) mit 4-Aminopyridin (382 mg, 3.54 mmol) 1.16 g (91%) des Produkts *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-4-ylamid* erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Stufe umgesetzt wird.

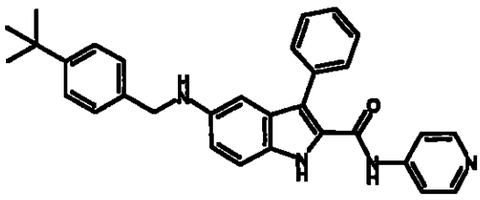
Gemäß Vorschrift 2 werden nach Umsetzung von *5-Nitro-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-4-ylamid* (280 mg, 0.75 mmol) mit Ammoniumformiat (237 mg, 3.76 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (28 mg) 110 mg (43%) des Produkts *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-4-ylamid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 5.05 (br, 2H), 6.70-6.74 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.41-7.50 (m, 6H), 8.41 (d, 2H), 9.95 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von *5-Amino-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-4-ylamid* (33 mg, 0.10 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (28 mg, 0.12 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 17 mg (32%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-pyridin-4-ylamid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.26 (s, 9H), 7.11 (dd, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.31-7.61 (m, 12H), 8.43 (d, 2H), 9.87 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 12.00 (1H).

Beispiel 22 5-(4-tert-Butylbenzylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2carbonsäurepyridin-4-ylamid



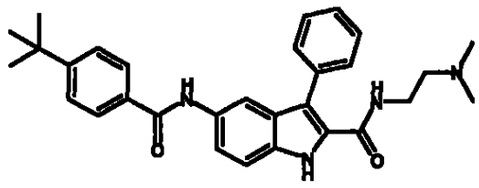
5-Amino-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepyridin-4-ylamid (270 mg, 0.82 mmol) und 4-tert-Butylbenzaldehyd (146 mg, 0.90 mmol) werden in 34 ml Xylol vorgelegt, mit Titantetraethylat (0.34 ml, 1.64 mmol) versetzt und 9 Stunden refluxiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und chromatographischer Reinigung des Rückstands (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) entstehen 130 mg (33%) des Produkts *5-[[1-(4-tert-Butylphenyl)-methyliden]-amino]-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-4-ylamid*.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.30 (s, 9H), 7.38-7.63 (m, 12H), 7.88 (d, 2H), 8.44 (d, 2H), 8.69 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 12.10 (s, 1H).

5-[[1-(4-tert-Butylphenyl)-methyliden]-amino]-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-pyridin-4-ylamid (70 mg, 0.15 mmol) wird in 5 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit Natriumborhydrid (44 mg, 1.14 mmol) versetzt. Der Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von Wasser. Nach Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und chromatographischer Reinigung des Rückstands (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) entstehen 50 mg (71%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepyridin-4-ylamid* .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.27 (s, 9H), 4.18 (d, 2H), 5.91 (t, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.20-7.45 (m, 10H), 7.48 (d, 2H), 8.43 (d, 2H), 9.90 (s, 1H), 11.56 (s, 1H).

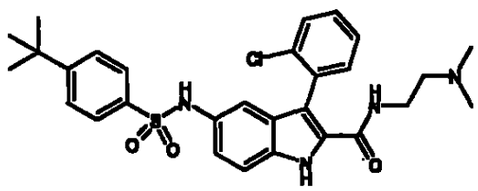
Beispiel 23 5-(4-tert-Butylbenzoylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



4-tert-Butylbenzoesäure (185 mg, 1.04 mmol) wird in 5ml DME vorgelegt und bei 0°C mit Thionychlorid (0.09 ml, 1.24 mmol) versetzt. Nach 30 Min. wird 5-Amino-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid (500 mg, 1.55 mmol) hinzugefügt und anschließend 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe 5 ml einer 10%igen wässrigen Zitronensäurelösung, anschließend wird die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung in einen basischen Bereich gebracht. Nach Extraktion mit Ethylacetat folgt die Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-10% Methanol)).beträgt die Ausbeute 22 mg (3%) an Produkt.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.31 (s, 9H), 2.00 (s, 6H), 2.22 (t, 2H), 3.38 (q, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.38-7.56 (m, 8H), 7.81 (dd, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

Beispiel 24 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-chlorophenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



Gemäß Vorschrift 2 entstehen nach Umsetzung von 5-Nitro-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (500 mg, 2.13 mmol) mit Ammoniumformiat (671 mg,

10.65 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (50 mg) 330 mg (76%) 5-Amino-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester. .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.32 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 4.70 (br, 2H), 6.64-6.72 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 11.40 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 3 werden nach Umsetzung von 5-Amino-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (160 mg, 0.78 mmol) mit 4-tert-Butylbenzolsulfonsäurechlorid (181 mg, 0.78 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 270 mg (86%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 1.32 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 9.97 (s, 1H), 11.35 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 4 werden nach der Umsetzung von *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* (270 mg, 067 mmol) mit N-Bromsuccinimid (120 mg, 0.67 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 240 mg (75%) des Produkts *3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 1.32 (t, 3H), 4.34 (q, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 10.10 (s, 1H), 12.1 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von *3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* (400 mg, 0.83 mmol) mit 2-Chlorphenylboronsäure (186 mg, 1.19 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 320 mg (70%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-chlorophenyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.02 (t, 3H), 1.25 (s, 9H), 4.10-4.20 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.46-7.58 (m, 5H), 9.80 (s, 1H), 12.08 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von (320 mg, 0.63 mmol) mit 11.5 ml einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) 290 mg (95%) des Produkts

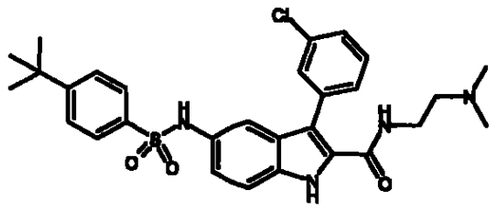
5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 6.77 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.48-7.56 (m, 5H), 9.80 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 12.75 (br, 1H).

Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* (290 mg, 0.6 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (0.066 ml, 0.6 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 180 mg (54%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid* erhalten. .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 1.96 (s, 6H), 2.19 (t, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H), 6.73-6.74 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.40-7.53 (m, 6H), 7.59 (dd, 1H), 9.75 (s, 1H), 11.80 (s, 1H).

Beispiel 25 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-chlorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von *3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* (400 mg, 0.83 mmol) mit 3-Chlorphenylboronsäure (186 mg, 1.19 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 300 mg (66%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.15 (t, 3H), 1.25 (s, 9H), 4.22 (q, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.20-7.28 (m,1H), 7.34-7.45 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 9.92 (s, 1H), 12.05 (s, 1H).

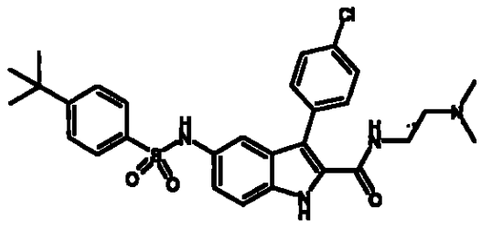
Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* (300 mg, 0.58 mmol) mit 10.9 ml einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) 240 mg (85%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.23 (s, 9H), 7.06 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.34-7.45 (m, 4H), 7.51 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 9.89 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 12.20 (br, 1H).

Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* (240 mg, 0.5 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (0.054 ml, 0.5 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 90 mg (33%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid* erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.23 (s, 9H), 2.06 (s, 6H), 2.25 (t, 2H), 3.24 (q, 2H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.45-7.59 (m, 6H), 9.86 (s, 1H), 11.82 (s, 1H).

Beispiel 26 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-chlorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von *3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* (500 mg, 1.05 mmol) mit 4-Chlorphenylboronsäure (236 mg, 1.5 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 396 mg (74%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.15 (t, 3H), 1.25 (s, 9H), 4.22 (q, 2H), 7.07 (s,1 H), 7.14 (dd, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.44-7.60 (m, 6H), 9.90 (s, 1H), 11.98 (s, 1H).

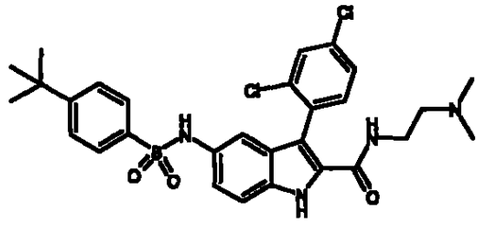
Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester* Azb SV 148 (396 mg, 0.77 mmol) mit 14.5 ml einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) 302 mg (81%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.23 (s, 9H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 9.89 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 12.90 (br, 1H).

Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* (335 mg, 0.69 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (0.08 ml, 0.69 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 112 mg (29%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-chlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.03 (s, 6H), 2.23 (t, 2H), 3.23 (q, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.51-7.60 (m, 6H), 9.83 (s, 1H), 11.78 (s, 1H).

Beispiel 27 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2,4-dichlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von *3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* (400 mg, 0.83 mmol) mit 2,4-Dichlorphenylboronsäure (227 mg, 1.19 mmol) und

chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 370 mg (81%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2,4-dichlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester* erhalten. .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.15 (t, 3H), 1.23 (s, 9H), 4,22 (q, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.42-7.56 (m, 5H), 7.70 (d, 1H), 9.89 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2,4-dichlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester* (370 mg, 0.68 mmol) mit 12.6 ml einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) 330 mg (94%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2,4-dichlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* erhalten .

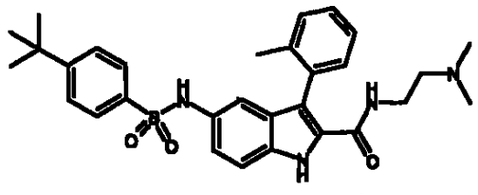
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.23 (s, 9H), 6.78 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.42-7.58 (m, 5H), 7.70 (d, 1H), 9.85 (s, 1H), 12.02 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2,4-dichlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* (330 mg, 0.64 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (0.07 ml, 0.64 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 170 mg (45%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2,4-dichlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid* erhalten

.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.00 (s, 6H), 2.21 (t, 2H), 3.21-3.24 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 5H), 7.77 (d, 1H), 9.79 (s, 1H), 11.87 (s, 1H).

Beispiel 28 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



83. 73

Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von *3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* (400 mg, 0.83 mmol) mit o-Toluylboronsäure (161 mg, 1.19 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 250 mg (55%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureethyl-ester* erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.02 (s, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.88 (s, 3H), 4.11 (q, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.45-7.53 (m, 4H), 9.80 (s, 1H), 11.90 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureethyl-ester* (250 mg, 0.51 mmol) mit 9.4 ml einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) das Produkt *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* in quantitativer Ausbeute erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.23 (s, 9H), 1.88 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 9.73 (s, 1H), 11.78 (s, 1H).

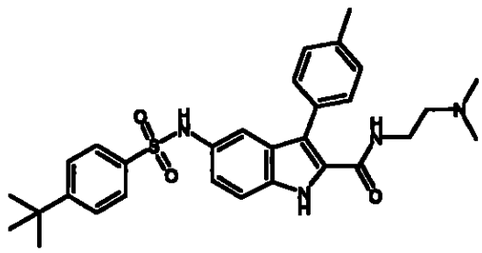
Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* (320 mg, 0.69 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (0.076 ml, 0.69 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 140 mg (38%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid* erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 1.88 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 2.08-2.12 (m, 2H), 3.13-3.18 (m, 2H), 6.42 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 3H), 7.49 (2d, 4H), 9.70 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

84

79

Beispiel 29 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von *3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* (500 mg, 1.05 mmol) mit p-Toluylboronsäure (204 mg, 1.5 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 420 mg (82%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureethyl-ester* erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.14 (t, 3H), 1.24 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 4H), 9.84 (s, 1H), 11.82 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureethyl-ester* (420 mg, 0.86 mmol) mit 16 ml einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) 340 mg (85%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* erhalten .

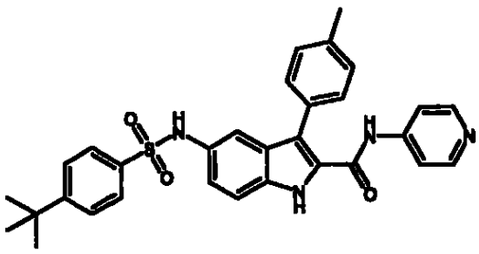
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ. 1.23 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.50-7.60 (m, 4H), 9.75 (s, 1H), 11.48 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* (340 mg, 0.74 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (0.082 ml, 0.74 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Amin-Phase, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 260 mg (66%) des Produkts *5-(4-*

tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 1.99 (s, 6H), 2.19 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 6.94-7.03 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.51 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 9.76 (s, 1H), 11.67 (s, 1H).

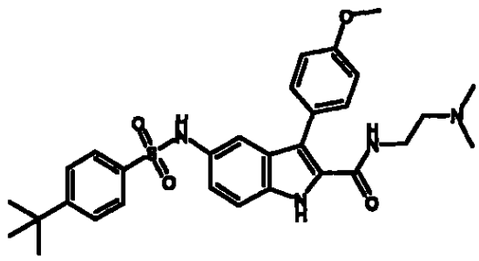
Beispiel 30 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäurepyridin-4ylamid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* (170 mg, 0.37 mmol) mit 4-Aminopyridin (35 mg, 0.37 mmol) 130 mg (65%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 7.09 (dd, 1H), 7.16-7.25 (m, 5H), 7.38 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.43 (d, 2H), 9.85 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 11.94 (s, 1H).

Beispiel 31 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von *3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* (500 mg, 1.05 mmol) mit 4-Methoxyphenylboronsäure (228 mg, 1.5 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 400 mg (75%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.14 (t, 3H), 1.24 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 9.85 (s, 1H), 11.80 (s, 1H).

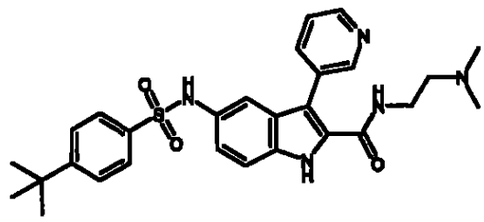
Gemäß Vorschrift 5 entsteht nach Umsetzung von *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester* (420 mg, 0.86 mmol) mit 15 ml einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) das Produkt *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* in quantitativer Ausbeute. .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 6.96 (d, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 9.80 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 12.25 (br, 1H).

Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* (390 mg, 0.82 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (0.091 ml, 0.82 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 200 mg (44%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid* erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 2.01 (s, 6H), 2.22 (t, 2H), 3.22 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.93 (t, 1H), 6.98-6.99 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 9.77 (s, 1H), 11.63 (s, 1H).

Beispiel 32 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-dimethylaminoethyl)amid



Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von *3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäureethylester* (500 mg, 1.05 mmol) mit Pyridin-3-boronsäure (184 mg, 1.5 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 280 mg (56%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1H-indol-2-carbonsäureethylester* erhalten. .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.14 (t, 3H), 1.24 (s, 9H), 4.21 (q, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.40-7.60 (m, 6H), 7.72 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 9.90 (s, 1H), 12.10 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1H-indol-2-carbonsäureethylester* (280 mg, 0.59 mmol) mit 11 ml einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) 260 mg (98%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1H-indol-2-carbonsäure* erhalten .

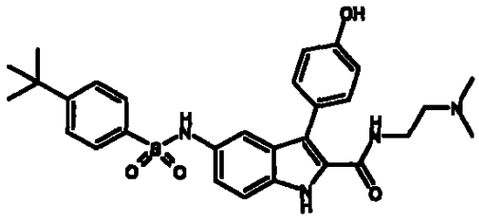
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.22 (s, 9H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.70-7.76 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.95 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1H-indol-2-carbonsäure* (260 mg, 0.58 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (0.064 ml, 0.58 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) sowie anschließender Umkristallisation aus Dichlormethan 130 mg

(43%) des Produkts *5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid* erhalten .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 2.06 (s, 6H), 2.25 (t, 2H), 3.24 (q, 2H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.44-7.58 (m, 6H), 7.68-7.71 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.82 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

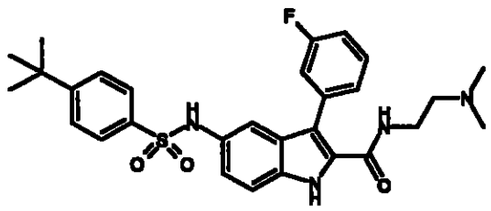
Beispiel 33: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-hydroxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid (180 mg, 0.33 mmol) wird mit 9.70 ml einer 1M Bortribromid-Lösung in Dichlormethan (9.70 mmol) versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Nach Extraktion mit Ethylacetat, werden die vereinigten organischen Phasen mit 2N Natronlauge und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels sowie chromatogaphischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-50% Methanol)) werden 60 mg (34% der Theorie) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.26 (s, 9H), 2.00 (s, 6H), 2.19 (t, 2H), 3.23 (q, 2H), 6.81-6.87 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.99-7.08 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.50-7.56 (AA`BB`, 4H), 9.58 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 11.58 (s, 1H).

Beispiel 34: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-dimethylaminoethyl)amid



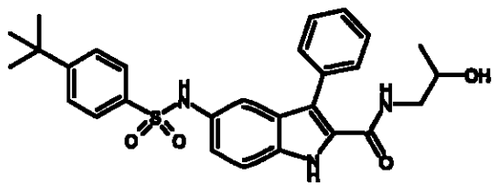
5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureethyl-ester: Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von 3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (400 mg, 0.83 mmol) mit 3-Fluorphenylboronsäure (167 mg, 1.19 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 290 mg (71%) des Produkts erhalten.
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.17 (t, 3H), 1.24 (s, 9H), 4.23 (q, 2H), 7.05-7.65 (m, 11H), 9.88 (s, 1H), 12.01 (s, 1H)

5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure: Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (280 mg, 0.59 mmol) mit 9.1 ml einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) das Produkt in quantitativer Ausbeute erhalten.
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 6.98-7.21 (m, 5H), 7.34-7.46 (m, 6H), 9.86 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.90 (br, 1H).

5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid: Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von *5-(4*-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure (240 mg, 0.51 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (0.056 mL, 0.51 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-30% Methanol)) 160 mg (59%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.06 (s, 6H), 2.26 (t, 2H), 3.25 (q, 2H), 7.04-7.13 (m, 4H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.36-7.59 (m, 5H), 9.81 (s, 1H), 11.79 (s, 1H).

Beispiel 35: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxypropyl)amid



5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester: Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von 3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (2.0 g, 4.15 mmol) mit Phenylboronsäure (725 mg, 5.9 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-50% Ethylacetat)) 1.35 g (68%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.17 (t, 3H), 1.25 (s, 9H), 4.19 (q, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.23-7.44 (m, 6H), 7.50-7.59 (m, 4H), 9.85 (s, 1H), 11.90 (s, 1H).

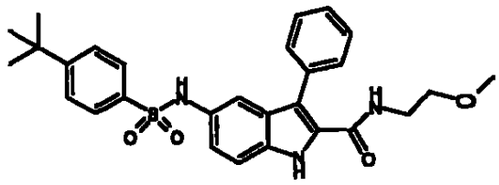
5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure: Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (1.35 g, 2.83 mmol) mit 55 mL einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) 1.17 g (92%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 7.05 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.27-7.43 (m, 6H), 7.55 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 9.82 (s, 1H), 11.80 (s,1 H), 12.5 (br, 1H).

5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-propyl)amid: Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (199 mg, 0.44 mmol) mit 1-Amino-2-propanol (0.035 mL, 0.44 mmol) und präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 95:5) 33 mg (15%) des Produkts erhalten (AP 3795).

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0.94 (d, 3H), 1.25 (s, 9H), 2.99-3.23 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 7.02-7.04 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.28-7.51 (m, 6H), 7.52 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.79 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

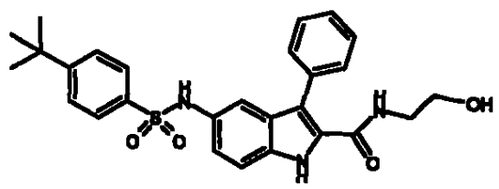
Beispiel 36: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-methoxyethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (199 mg, 0.44 mmol) mit 2-Methoxyethylamin (0.039 mL, 0.44 mmol) und präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 95:5) 20 mg (9%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.31 (m, 4H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.20 (br, 1H), 7.30-7.48 (m, 6H), 7.52 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.79 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

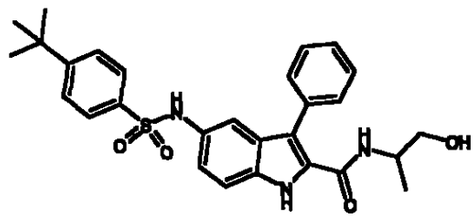
Beispiel 37: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (199 mg, 0.44 mmol) mit Ethanolamin (0.027 mL, 0.44 mmol) und präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 95:5) 23 mg (11%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 3.22 (q, 2H), 3.35-3.41 (m, 2H), 4.61 (t, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 7H), 7.52 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.79 (s,1H), 11.69 (s, 1H).

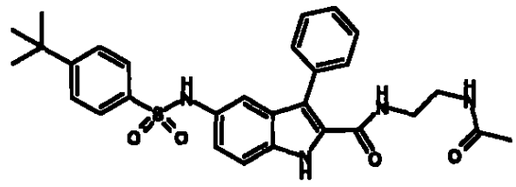
Beispiel 38: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-1-methylethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (199 mg, 0.44 mmol) mit 2-Amino-propanol (0.035 mL, 0.44 mmol) und präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 95:5) 32 mg (14%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0.96 (d, 3H), 1.25 (s, 9H), 3.16-3.33 (m, 2H), 3.87-3.96 (m, 1H), 4.63 (t, 1H), 6.95-7.06 (m, 3H), 7.28-7.47 (m, 6H), 7.52 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.79 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

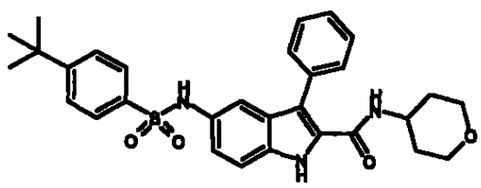
Beispiel 39: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-acetylaminoethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (199 mg, 0.44 mmol) mit N-Acetylethylendiamin (0.047 mL, 0.44 mmol) und präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 95:5) 42 mg (18%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 3.07-3.10 (m, 2H), 3.17-3.26 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.27-7.49 (m, 7H), 7.52 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.80 (t, 1H), 9.79 (s, 1H), 11.66 (s, 1H).

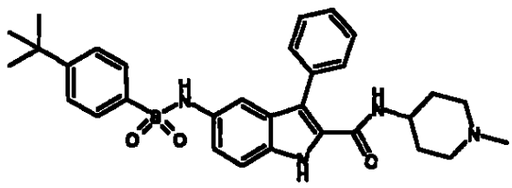
Beispiel 40: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (199 mg, 0.44 mmol) mit 4-Aminotetrahyropyran (45 mg, 0.44 mmol) und präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 95:5) 45 mg (19%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.13-1.44 (m, 11H), 1.66-1.70 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.84-3.89 (m,1 H), 7.03 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.29-7.47 (m, 7H), 7.52 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.80 (s, 1H), 11.73 (s, 1H).

Beispiel 41: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(1-methylpiperidin-4-yl)amid

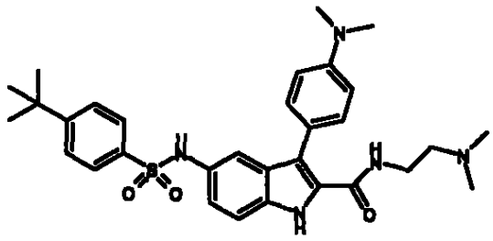


Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (199 mg, 0.44 mmol) mit 4-Amino-1-methylpiperidin (51 mg, 0.44 mmol) und chromatographischer Reinigung 154 mg (64%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 1.37-1.53 (br, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 2.60 (s, 3H) ,2.69-2.89 (br, 2H), 3.07-3.10 (br, 2H), 3.87-3.89 (br, 1H), 7.03

(dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.29-7.47 (m, 7H), 7.52 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.82 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

Beispiel 42: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester: Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von 3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (400 mg, 0.83 mmol) mit 4-*N,N*-Dimethylaminophenylboronsäure (196 mg, 1.19 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 90 mg (21%) des Produkts erhalten.
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.23 (t, 3H), 1.25 (s, 9H), 2.96 (s, 6H), 4.20 (q, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.06-7.17 (m, 4H), 7.34 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.81 (s, 1H), 11.69 (s, 1H).

5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-1H-indol-2-carbonsäure: Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-ethylester (90 mg, 0.59 mmol) mit 3.2 mL einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) das Produkts in quantitativer Ausbeute erhalten.

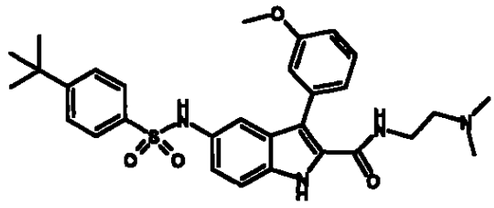
5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid: Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4, N,N-dimethylaminophenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure (220 mg, 0.45 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (0.049 mL, 0.45 mmol) und chromatographischer

95
90

Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-30% Methanol)) 22 mg (9%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.05 (s, 6H), 2.27 (t, 2H), 2.97 (s, 6H), 3.24 (q, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.50-7.57 (AA'BB', 4H), 9.74 (s, 1H), 11.54 (s, 1H).

Beispiel 43: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester: Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von 3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (400 mg, 0.83 mmol) mit 3-Methoxyphenylboronsäure (181 mg, 1.19 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 250 mg (60%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.16 (t, 3H), 1.24 (s, 9H), 3.79 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.88 (s, 1H), 11.90 (s, 1H).

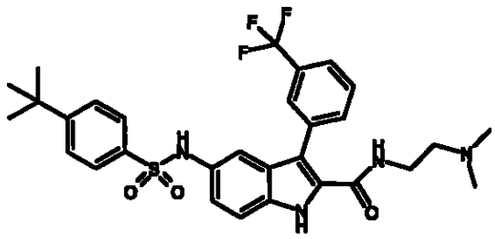
5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure: Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzol-sulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (250 mg, 0.49 mmol) mit 9.1 mL einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) 190 mg (81%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 3.78 (s, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.90-6.92 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.85 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 12.90 (br, 1H).

5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid: Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von *5-(4-*tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure (190 mg, 0.40 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (0.044 mL, 0.40 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 120 mg (55%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.02 (s, 6H), 2.23 (t, 2H), 3.23 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.83-6.97 (m, 2H), 6.96-7.09 (m, 4H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 9.80 (br, 1H), 11.71 (s, 1H).

Beispiel 44: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-trifluormethylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid



5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-trifluormethylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester: Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von 3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (400 mg, 0.83 mmol) mit 3-Trifluormethylphenylboronsäure (226 mg, 1.19 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 300 mg (66%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.16 (t, 3H), 1.22 (s, 9H), 4.21 (q, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.56-7.59 (m, 3H), 7.65-7.75 (m, 3H), 9.95 (s, 1H), 12.08 (s, 1H).

5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-trifluormethylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure: Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-trifluormethylphenyl)-1*H*-indol-2-

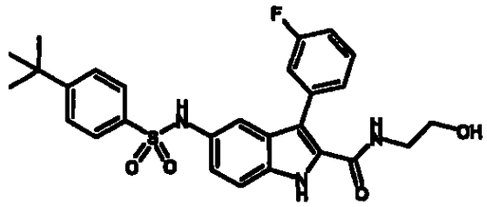
carbonsäureethyl-ester (300 mg, 0.55 mmol) mit 10.2 mL einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) 270 mg (95%) des Produkts erhalten

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.58-7.75 (m, 6H), 9.91 (s, 1H), 11.99 (s,1H), 12.40 (br, 1H).

5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-trifluormethylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid: Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von *5-(4*-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-trifluormethylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure (270 mg, 0.52 mmol) mit N,N-Dimethylethylendiamin (0.057 mL, 0.52 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 180 mg (59%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.22 (s, 9H), 2.05 (s, 6H), 2.25 (t, 2H), 3.24 (q, 2H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 4H), 7.66-7.75 (m, 2H), 9.89 (s, 1H), 11.86 (s,1 H).

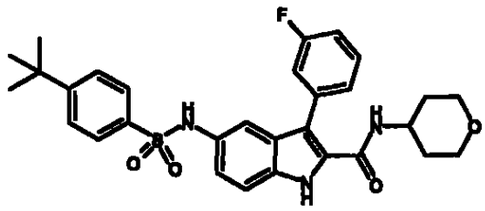
Beispiel 45: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-hydroxyethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von *5-(4*-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure (150 mg, 0.32 mmol) mit Ethanolamin (0.019 mL, 0.32 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 27 mg (16%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 3.24 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 4.64 (t, 1H), 7.05-7.21 (m, 5H), 7.34 (d, 1H), 7.42-7.61 (m, 6H), 9.83 (s, 1H), 11.79 (s, 1H).

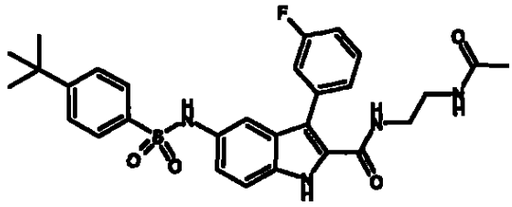
Beispiel 46: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbon-säure-(tetrahydropyran-4-yl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure (150 mg, 0.32 mmol) mit 4-Aminotetrahydropyran (33 mg, 0.32 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 57 mg (33%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 1.32-1.36 (m, 2H), 1.67-1.71 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H+H_2O), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.87-3.94 (m, 1H), 7.04-7.20 (m, 5H), 7.34 (d, 1H), 7.43-7.73 (m, 6H), 9.84 (s, 1H), 11.81 (s, 1H).

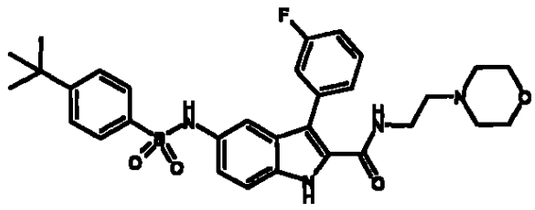
Beispiel 47: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-acetylaminoethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure (150 mg, 0.32 mmol) mit N-Acetylethylendiamin (0.03 mL, 0.32 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 45 mg (26%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 3.20 (q, 2H), 7.08-7.20 (m, 5H), 7.35 (d, 1H), 7.43-7.59 (m, 5H), 7.76 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 9.83 (s, 1H), 11.76 (s, 1H).

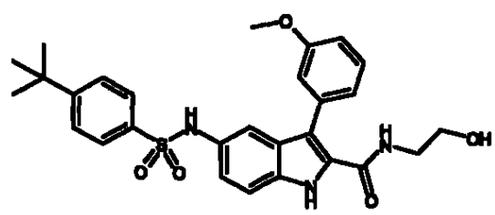
Beispiel 48: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von *5-(4-tert*-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure (150 mg, 0.32 mmol) mit 4-(2-Aminoethyl)morpholin (0.042 mL, 0.32 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 58 mg (32%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.26-2.33 (m, 6H), 3.27-3.33 (m, 2H+H_2O), 3.44-3.46 (m, 4H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.47-7.62 (m, 5H), 9.82 (s, 1H), 11.82 (s, 1H).

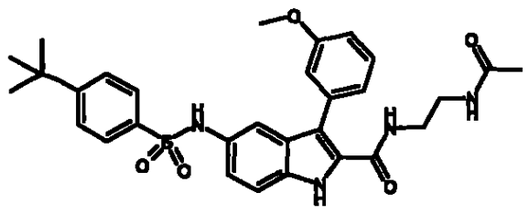
Beispiel 49: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von *5-(4-tert*-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure (200 mg, 0.42 mmol) mit Ethanolamin (0.025 mL, 0.42 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 48 mg (22%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 3.21-3.31 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.62 (t, 1H), 6.85-6.95 (m, 3H), 7.04 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.82 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

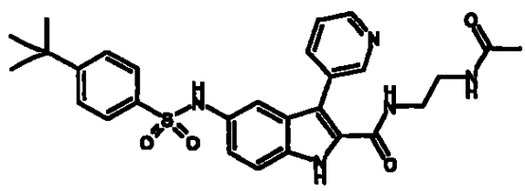
Beispiel 50: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-acetylaminoethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure (200 mg, 0.42 mmol) mit N-Acetylethylenamin (0.04 mL, 0.42 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 110 mg (47%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 3.07-3.11 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.85-6.95 (m, 3H), 7.04 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 5H), 7.81 (t, 1H), 9.83 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

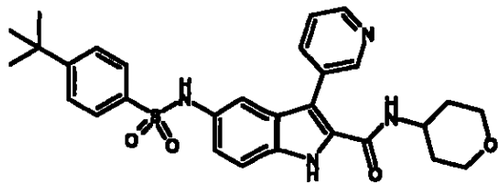
Beispiel 51: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-acetylaminoethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbonsäure (210 mg, 0.47 mmol) mit N-Acetylethylendiamin (0.045 mL, 0.47 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 66 mg (26%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.25 (s, 9H), 1.78 (s, 3H), 3.09-3.14 (m, 2H), 3.16-3.24 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.53 (dd,1H), 9.83 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

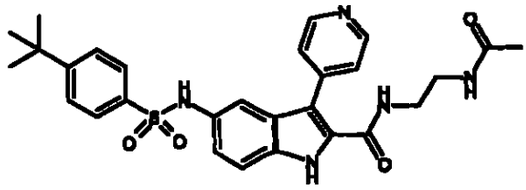
Beispiel 52: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(tetrahydropyran-4yl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbonsäure (140 mg, 0.31 mmol) mit 4-Aminotetrahydropyran (32 mg, 0.31 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-50% Methanol)) 30 mg (18%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 1.34-1.39 (m, 2H), 1.67-1.71 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H+H_2O), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.87-3.97 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.83 (s, 1H), 11.87 (s, 1H).

Beispiel 53: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-acetylaminoethyl)amid



5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1H-indol-2-carbonsäureethylester:

Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von 3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (500 mg, 1.05 mmol) mit Pyridin-4-boronsäure (184 mg, 1.5 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 310 mg (62%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.18 (t, 3H), 1.24 (s, 9H), 4.23 (q, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.62 (d, 2H), 9.95 (s, 1H), 12.17 (s, 1H).

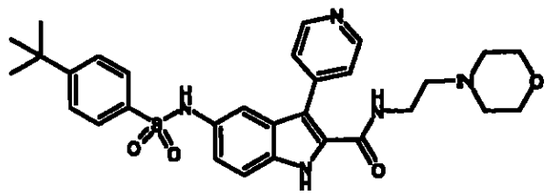
5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1H-indol-2-carbonsäure: Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (310 mg, 0.65 mmol) mit 12 mL einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) 290 mg (99%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 7.10 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.52-7.63 (m, 6H), 8.73 (d, 2H), 9.99 (s, 1H), 12.24 (s, 1H).

5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-acetyl-aminoethyl)amid: Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1H-indol-2-carbonsäure (180 mg, 0.4 mmol) mit N-Acetylethylendiamin (0.038 mL, 0.4 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 22 mg (10%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 3.12-3.16 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.89 (t, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.58 (d, 2H), 9.95 (br, 1H), 11.97 (br, 1H).

Beispiel 54: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid

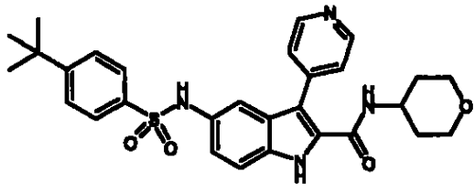


Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzol-sulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1H-indol-2-carbonsäure (145 mg, 0.32 mmol) mit 4-(2-Aminoethyl)morpholin (0.042 mL, 0.32 mmol) und chromatographischer

Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 58 mg (32%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.30-2.38 (m, 6H), 3.30-3.34 (m, 2H+H_2O), 3.45-3.47 (m, 4H), 7.05 (dd, 1H), 7.16 (d, 1 H), 7.30 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.49-7.65 (m, 5H), 8.61 (d, 2H), 9.89 (br, 1H), 11.97 (br, 1H).

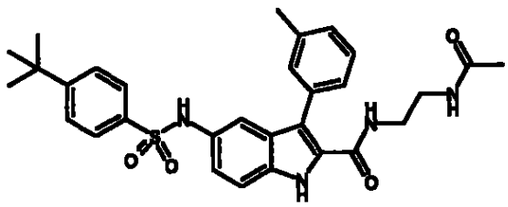
Beispiel 55: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(tetrahydropyran-4-yl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1*H*-indol-2-carbonsäure (145 mg, 0.32 mmol) mit 4-Aminotetrahydropyran (33 mg, 0.32 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 90 mg (53%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 1.31-1.49 (m, 2H), 1.69-1.74 (m, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.57 (d, 2H), 9.87 (s, 1H), 11.96 (s, 1H).

Beispiel 56: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-acetylaminoethyl)amid



5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäureethyl-ester: Gemäß Vorschrift 6 werden nach Umsetzung von 3-Brom-5-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (500

mg, 1.05 mmol) mit m-Toluylboronsäure (204 mg, 1.5 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat)) 330 mg (67%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.18 (t, 3H), 1.24 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.06-7.21 (m, 5H), 7.30 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.88 (s, 1H), 11.88 (s, 1H).

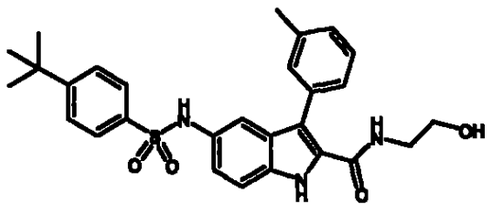
5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure: Gemäß Vorschrift 5 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (330 mg, 0.67 mmol) mit 12 mL einer 1M NaOH Lösung in Ethanol/Wasser (1/1) 300 mg (97%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.05-7.15 (m, 5H), 7.29 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.85 (s, 1H), 11.77 (s, 1H).

5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-acetylaminoethyl)amid: Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure (210 mg, 0.45 mmol) mit N-Acetylethylendiamin (0.043 mL, 0.45 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 120 mg (49%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.19-3.23 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.13-7.23 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.81 (t, 1H), 9.82 (s, 1H), 11.65 (s, 1H).

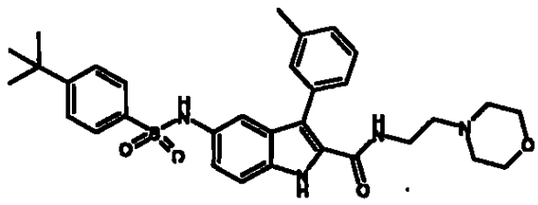
Beispiel 57: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure (210 mg, 0.45 mmol) mit Ethanolamin (0.027 mL, 0.45 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 22 mg (10%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.35-3.39 (m, 2H), 4.62 (t, 1H), 7.02-7.09 (m, 3H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.81 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

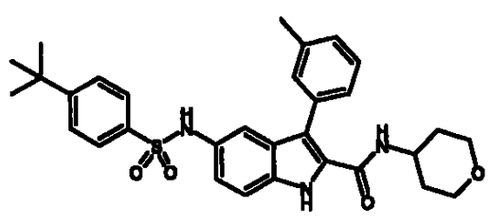
Beispiel 58: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure (150 mg, 0.32 mmol) mit 4-(2-Aminoethyl)morpholin (0.042 mL, 0.32 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 90 mg (49%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.13-2.19 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.27-3.39 (m, 2H), 3.39 (br, 4H), 6.92 (t, 1H), 7.02-7.10 (m, 3H), 7.15(s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.80 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

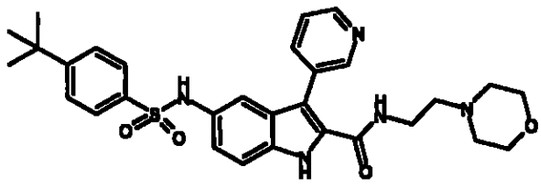
Beispiel 59: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure (150 mg, 0.32 mmol) mit 4-Aminotetrahydropyran (33 mg, 0.32 mmol) und Reinigung mittels HPLC 50 mg (29%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.20-1.35 (m,11H), 1.63-1.71 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.33-3.38 (m, 2H+H_2O), 3.68-3.72 (m, 2H), 3.87-3.99 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.83 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

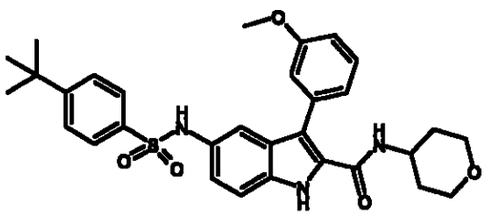
Beispiel 60: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbonsäure (140 mg, 0.31 mmol) mit 4-(2-Aminoethyl)morpholin (0.04 mL, 0.31 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-50% Methanol)) 30 mg (17%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.31-2.40 (m, 6H), 3.48 (br, 4H), 3.59-3.60 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.46-7.59 (m, 6H), 7.70 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.83 (s, 1H), 11.86 (s, 1H).

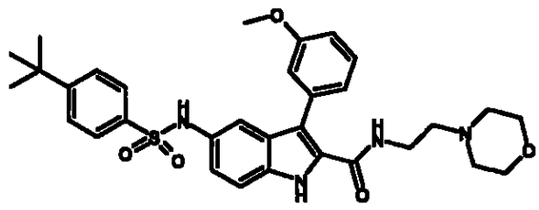
Beispiel 61: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid



Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von *5-(4-tert-Butylbenzol-sulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* (125 mg, 0.26 mmol) mit 4-Aminotetrahydropyran (29 mg, 0.29 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 110 mg (75%) des Produkts erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24-1.36 (m, 11H), 1.67-1.70 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H+H_2O), 3.69-3.79 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.86-3.98 (m, 1H), 6.86-6.96 (m, 3H), 7.04 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.51 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.83 (s, 1H), 11.73 (s, 1H).

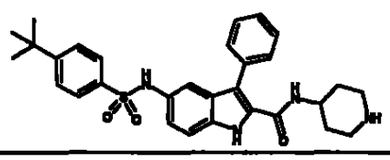
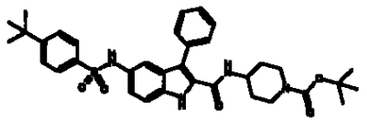
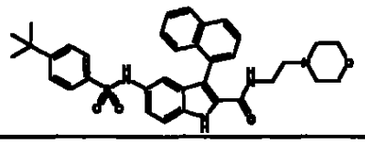
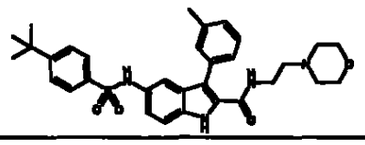
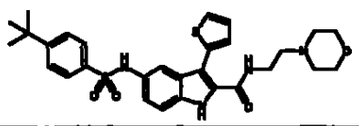
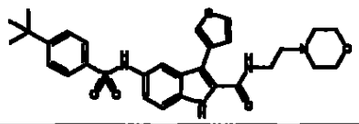
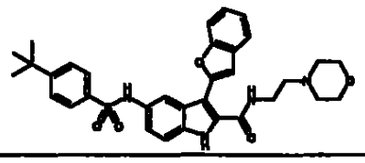
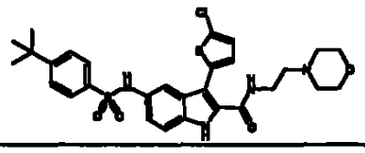
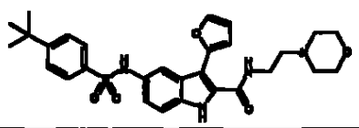
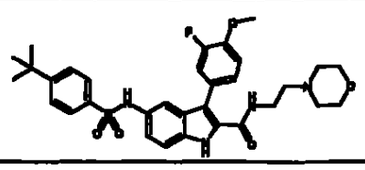
Beispiel 62: 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid

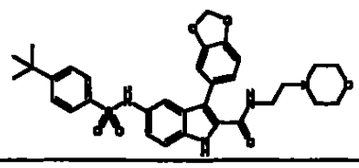
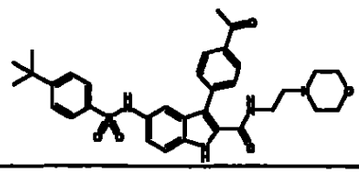
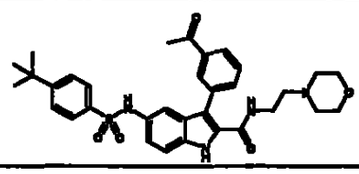
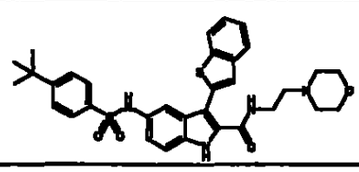
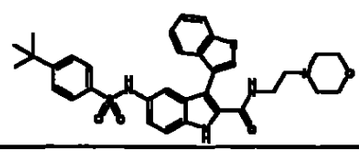
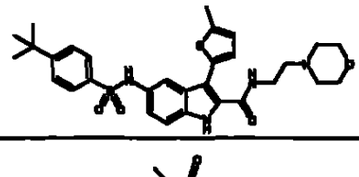
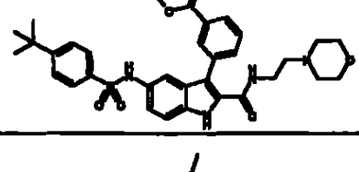
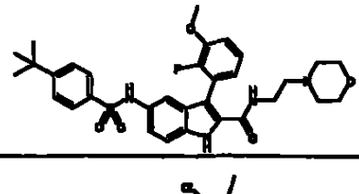
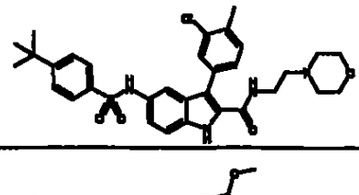
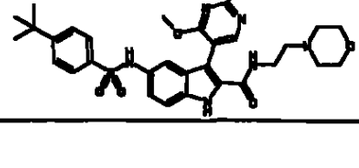


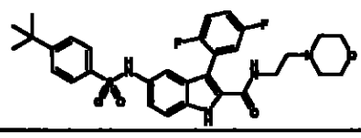
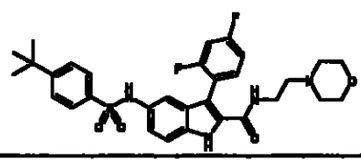
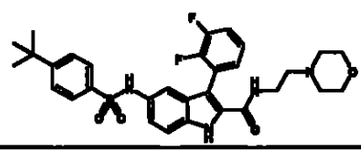
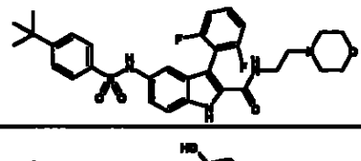
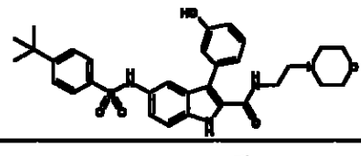
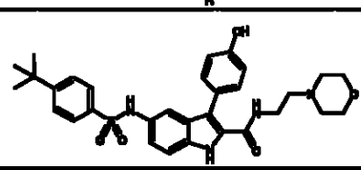
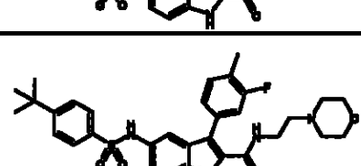
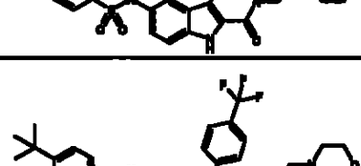
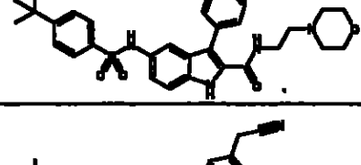
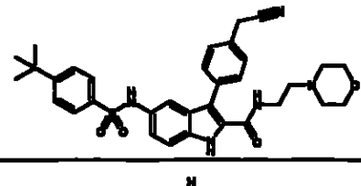
Gemäß Vorschrift 1 werden nach Umsetzung von *5-(4-tert-Butylbenzol-sulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure* (125 mg, 0.26 mmol) mit 4-(2-Aminoethyl)morpholin (0.034 mL, 0.26 mmol) und chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (0-20% Methanol)) 60 mg (39%) des Produkts erhalten.

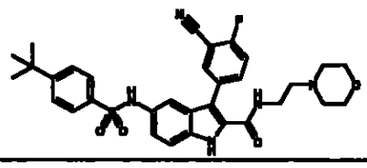
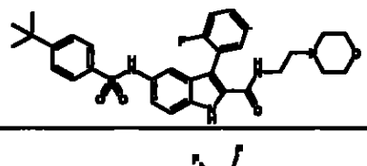
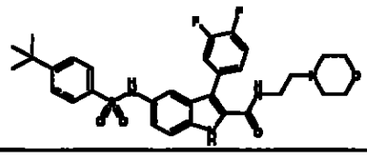
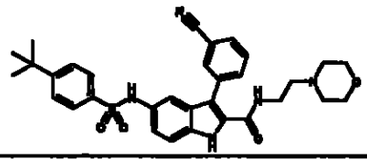
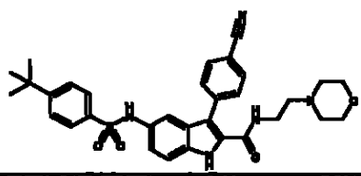
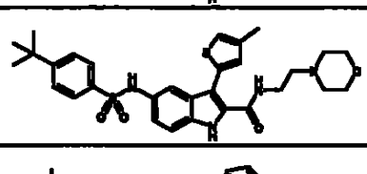
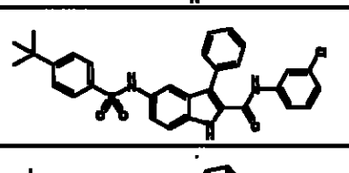
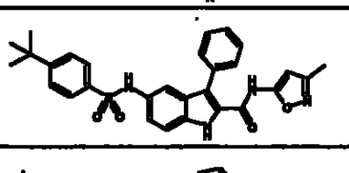
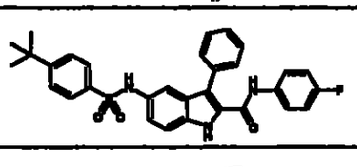
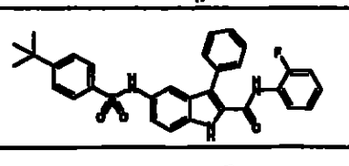
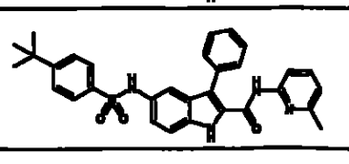
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (s, 9H), 2.21 (br, 4H), 2.28 (t, 2H), 3.26-3.30 (m, 2H+H_2O), 3.40 (br, 4H), 3.79 (s, 3H), 6.86-6.90 (m, 2H), 6.97-7.08 (m, 4H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 9.81 (d, 1H), 11.72 (s, 1H).

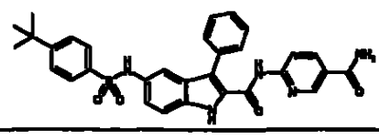
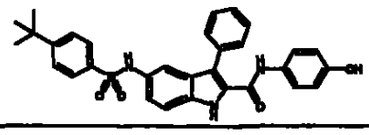
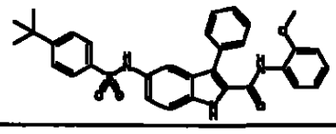
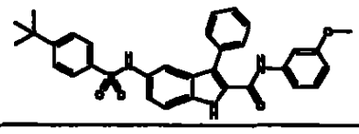
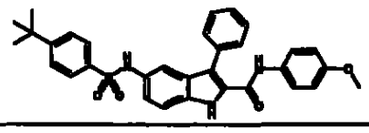
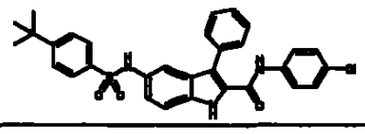
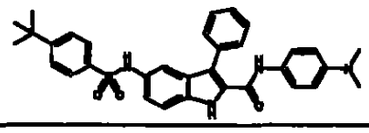
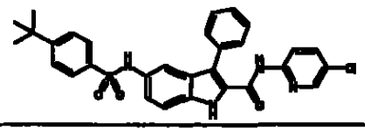
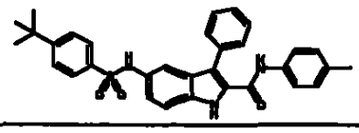
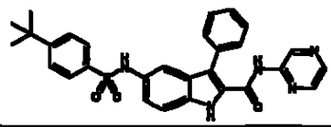
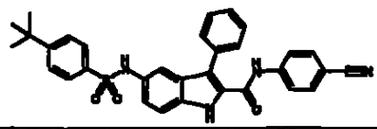
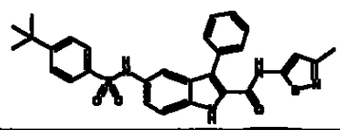
Folgende Verbindungen wurden in analoger Verfahrensweise zu den beschriebenen Beispielen hergestellt:

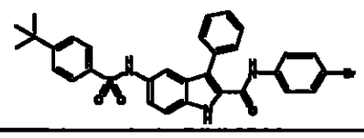
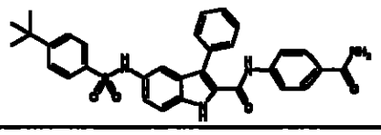
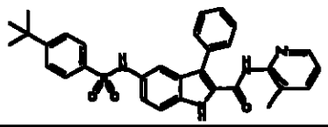
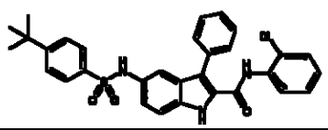
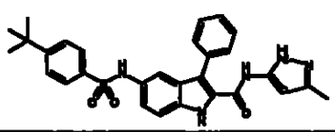
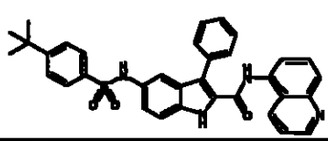
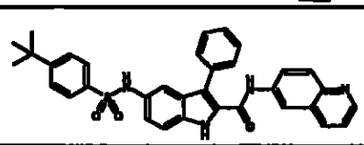
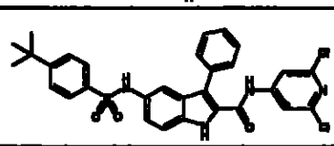
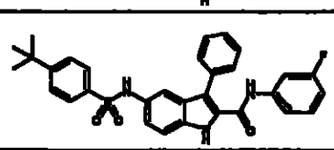
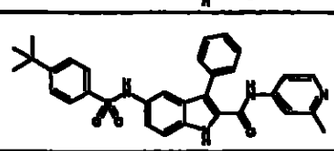
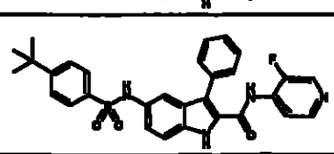
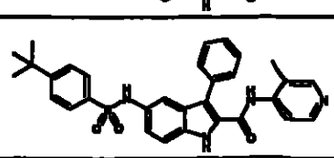
Beispiel	Struktur	Name
63		5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepiperidin-4-ylamid
64		4-{[5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2carbonyl]-amino}piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester
65		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-naphthalin-1-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
66		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-m-tolyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
67		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-thiophen-2-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
68		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-thiophen-3-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
69		3-Benzofuran-2-yl-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
70		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(5-chlor-thiophen-2-yl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
71		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-furan-2-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
72		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

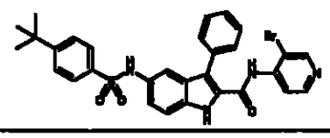
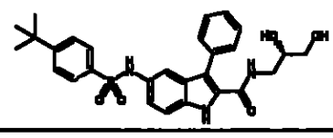
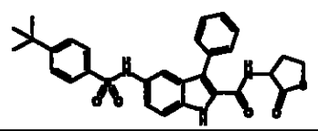
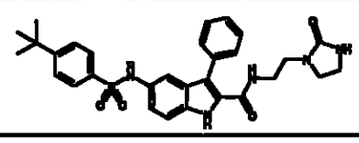
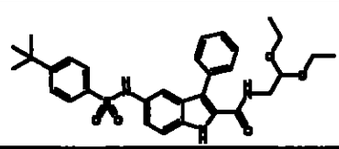
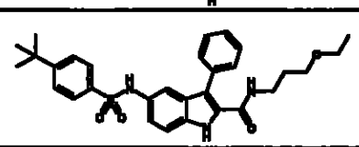
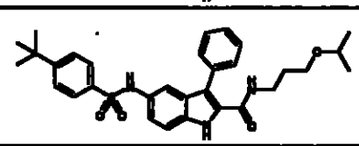
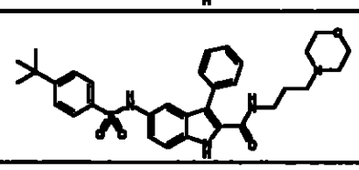
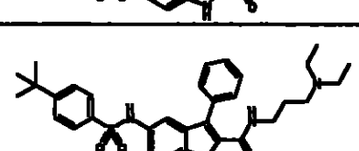
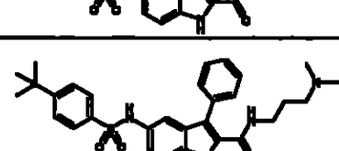
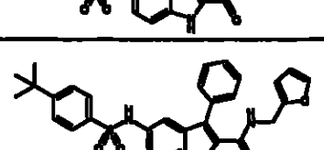
73		3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
74		3-(4-Acetyl-phenyl)-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
75		3-(3-Acetyl-phenyl)-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
76		3-Benzo[b]thiophen-2-yl-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
77		3-Benzo[b]thiophen-3-yl-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
78		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(5-methyl-thiophen-2-yl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
79		3-[5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-2-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-1H-indol-3-yl]-benzoesäure methylester
80		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2-fluor-3-methoxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
81		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
82		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

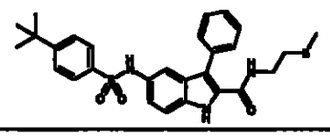
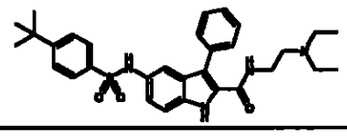
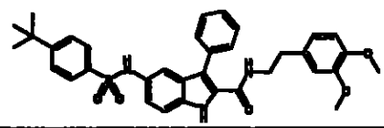
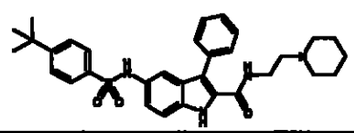
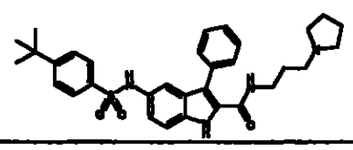
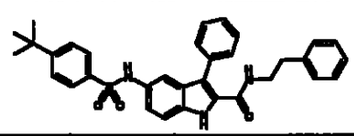
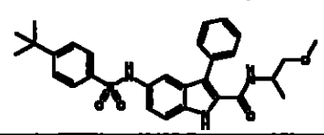
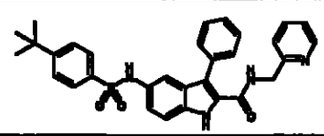
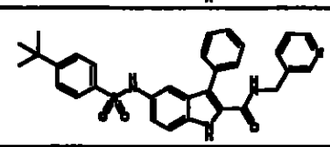
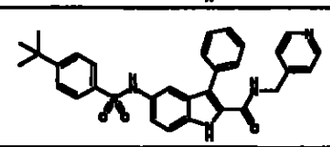
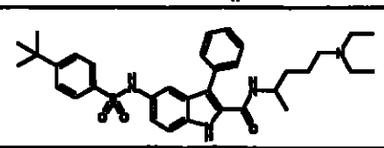
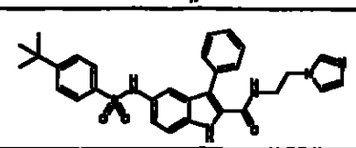
83		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,5-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
84		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,4-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
85		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,3-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
86		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,6-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
87		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-hydroxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
88		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-hydroxyphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
89		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
90		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
91		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-cyanomethyl-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
92		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-1H,1'H-[3,4']biindolyl-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

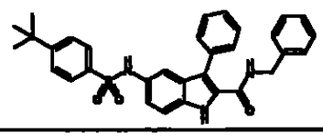
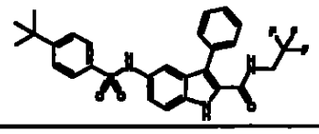
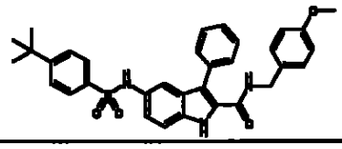
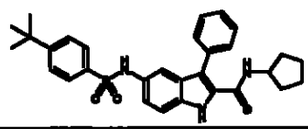
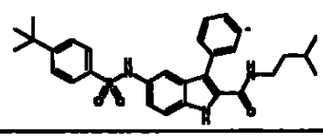
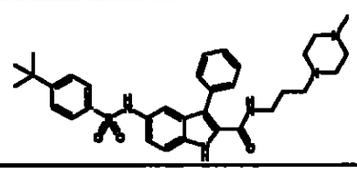
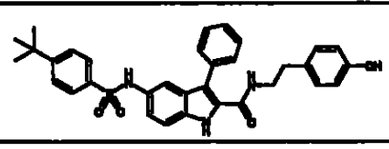
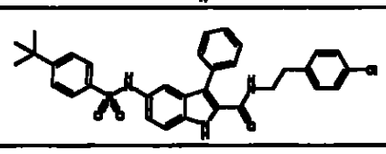
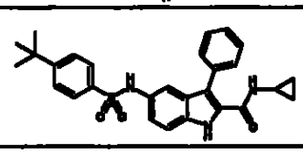
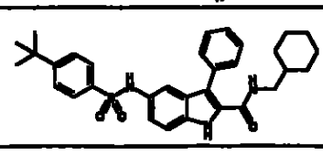
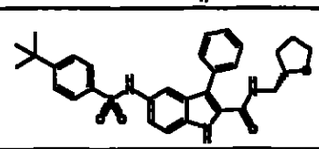
93		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-cyano-4-fluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
94		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2-fluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
95		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3,4-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
96		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-cyano-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
97		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-cyano-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
98		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-methyl thiophen-2-yl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
99		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-chloro-phenyl)-amid
100		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-amid
101		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-fluoro-phenyl)-amid
102		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-fluoro-phenyl)-amid
103		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(6-methyl-pyridin-2-yl)-amid

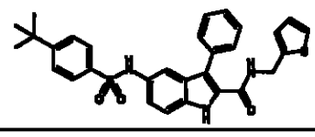
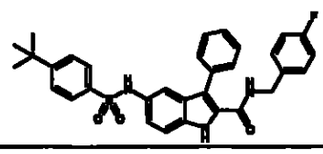
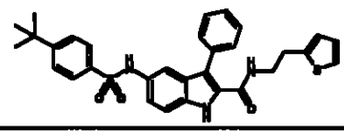
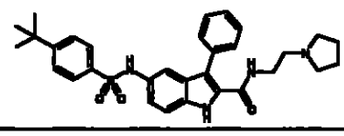
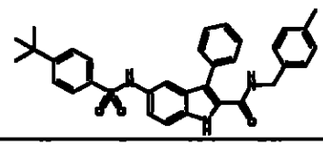
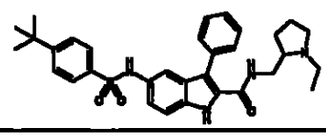
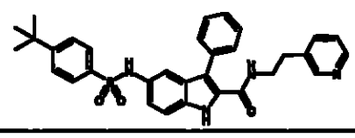
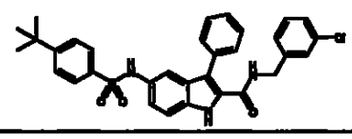
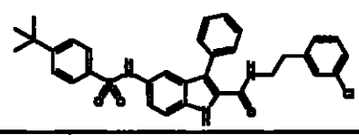
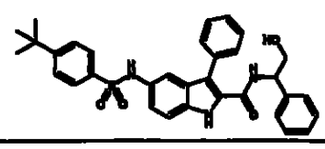
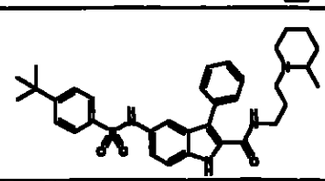
104		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(5-carbamoyl-pyridin-2-yl)-amid
105		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-hydroxy-phenyl)-amid
106		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-methoxy-phenyl)-amid
107		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methoxy-phenyl)-amid
108		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid
109		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-chloro-phenyl)-amid
110		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid
111		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(5-chlor-pyridin-2-yl)-amid
112		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-p-tolylamid
113		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-pyrazin-2-ylamid
114		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-cyano-phenyl)-amid
115		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-isothiazol-5-yl)-amid

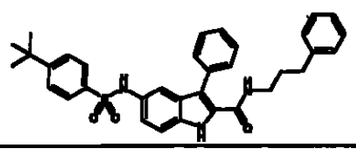
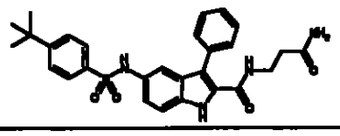
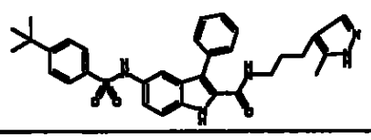
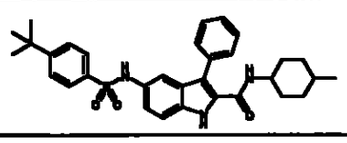
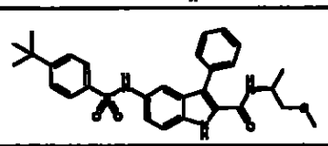
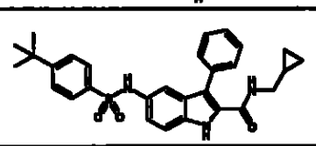
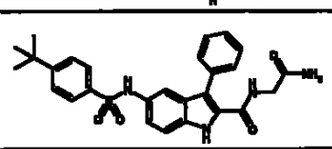
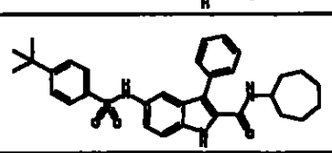
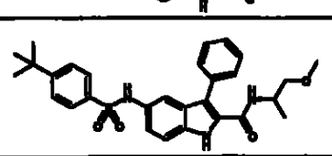
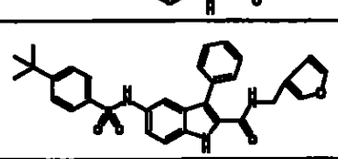
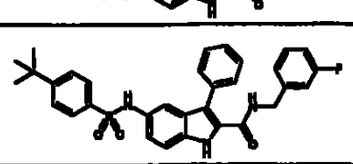
116		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-brom-phenyl)-amid
117		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-carbamoyl-phenyl)-amid
118		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-pyridin-2-yl)-amid
119		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-chlor-phenyl)-amid
120		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amid
121		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-quinolin-5-ylamid
122		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-quinolin-6-ylamid
123		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2,6-dichlor-pyridin-4-yl)-am
124		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-fluor-phenyl)-amid
125		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-methyl-pyridin-4-yl)-amid
126		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-fluor-pyridin-4-yl)-amid
127		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-pyridin-4-yl)-amid

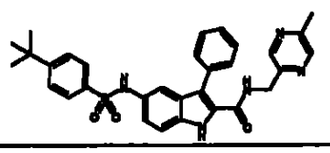
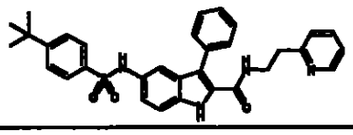
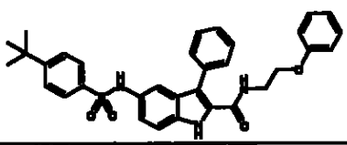
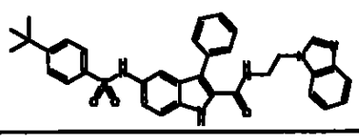
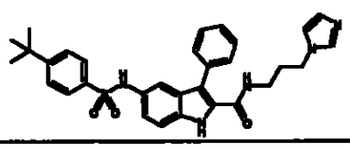
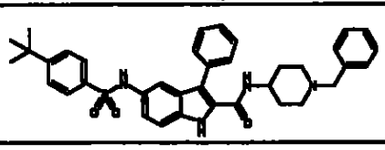
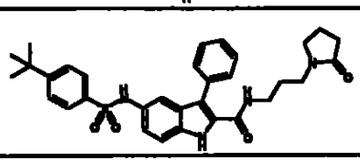
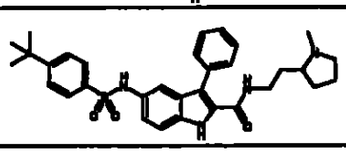
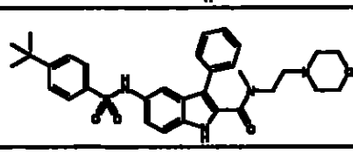
128		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-brom-pyridin-4-yl)-amid
129		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2,3-dihydroxy-propyl)-amid
130		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-oxo-tetrahydro-thiophen-3-yl)-amid
131		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl]-amid
132		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2,2-diethoxy-ethyl)-amid
133		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-ethoxy-propyl)-amid
134		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-isopropoxy-propyl)-amid
135		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amid
136		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-diethylamino-propyl)-amid
137		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid
138		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(furan-2-ylmethyl)-amid

139		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-methylsulfanyl-ethyl)-amid
140		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-diethylamino-ethyl)-amid
141		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-amid
142		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amid
143		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amid
144		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-phenethyl-amid
145		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid
146		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid
147		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(pyridin-3-ylmethyl)-amid
148		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid
149		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-diethylamino-1-methyl-butyl)-amid
150		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-amid

151		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-benzylamid
152		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
153		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid
154		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclopentylamid
155		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid
156		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-amid
157		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amid
158		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(4-chlor-phenyl)-ethyl]-amid
159		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclopropylamid
160		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclohexylmethyl-amid
161		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid

162		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
163		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-4-fluoro-benzylamid
164		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amid
165		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amid
166		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-4-methyl-benzylamid
167		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amid
168		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid
169		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-3-chlor-benzylamid
170		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(3-chlor-phenyl)-ethyl]-amid
171		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-((R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amid
172		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-amid

173		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-phenyl-propyl)-amid
174		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-carbamoyl-ethyl)-amid
175		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[3-(5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-propyl]-amid
176		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl.-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methyl-cyclohexyl)-amid
177		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-((S)-2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid
178		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclopropylmethyl-amid
179		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl.-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-carbamoylmethyl-amid
180		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cycloheptylamid
181		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-((R)-2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid
182		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(furan-3-ylmethyl)-amid
183		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-3-fluor-benzylamid

184		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(5-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amid
185		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid
186		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-phenoxy-ethyl)-amid
187		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-benzoimidazol-1-yl-ethyl)-amid
188		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amid
189		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-amid
190		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-amid
191		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amid
192		5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure methyl-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

Biologische Beispiele:

Beispiel 1: sAC-Assay

In einem geeigneten Puffersystem katalysiert die lösliche, spermienspezifische Adenylatzyklase die Umsetzung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und Pyrophosphat. Auf diese Weise generiertes, freies cAMP wird anschließend in einem kompetitiven Nachweisverfahren eingesetzt, bei dem die Bindung eines mit Europiumkryptate (Eu[K]) markierten anti-cAMP Antikörpers (anti cAMP-Eu[K]-AK) an ein mit cAMP-Molekülen markiertes, modifiziertes Allophycocyanin-1 Molekül (cAMP-XL665) verhindert wird. In Abwesenheit von exogenem cAMP kommt es nach Anregung bei 335 nm zu einem Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer (FRET) zwischen dem anti cAMP-Eu[K]-AK (FRET-Donor) und dem cAMP-XL665 Molekül (FRET-Akzeptor). Dieser Prozess wird zeitlich versetzt (time-resolved) anhand der Emission des FRET-Akzeptors XL665 (665nm und 620nm) quantifiziert. Ein Signal-Abfall (gemessen als Well-Ratio; Berechnungsformel: [(E665nm/E620nm) X 10000]) lässt sich auf das Vorhandensein von cAMP und somit auf die Aktivität der sAC zurückführen. Pro Vertiefung einer 384-Loch Testplatte (Polystyrol; 384, NV) werden zunächst 1,5 µl der Testsubstanz (in 30% DMSO) vorgelegt, bei den Lösemittelkontrollen lediglich 30% DMSO. Anschließend werden 10 µl einer verdünnten sAC Enzymlösung ausgebracht (Enzym-Stocklösung in 300 mM NaCl, 10 % Glycerin; pH 7,6; Enzym-Zwischen- und Endverdünnung a) 1:10 und b) 1:2000 jeweils in: 1.0 mM $MnCl_2$; 0.2 % BSA; 50 mM Tris pH 7,5 in H_2O). Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 5 µl der ATP-Substrat-Lösung (200 µM ATP in H_2O) gestartet und nach einer Inkubation (25 Min. bei Raumtemperatur) durch die Zugabe von 5 µl der Stop-Lösung (200 µM EDTA in PBS) beendet. Zum Schluss wird die ganze Reaktion durch die Zugabe von 70 µl PBS auf ein Gesamtvolumen von 91,5 µl eingestellt.

Anschließend werden 8 µl der Detektionslösung 1 in eine Vertiefung der 384-Loch Mess-Platte vorgelegt (Messplatte: Polystyrol; 384, SV – black; Detektionslösung 1: 50 µl cAMP-XL665; 950 µl Rekonstitutionspuffer; 2200 µl PBS; cAMP-XL665: Herstellung durch Zugabe von 5 ml H_2O zum lyophylisierten

Produkt gemäß Vorschrift Cis bio Kit: #62AMPPEC; Lagerung: aliquotiert bei -80°C). Anschließend werden 3µl aus den 91,5 µl der entsprechenden Vertiefung der Testplatte zugegeben. Zum Schluss erfolgt die Zugabe von 8 µl der Detektionslösung2 (Detektionslösung 2: 50 µl anti cAMP-Eu[K]-AK; 950 µl Rekonstitutionspuffer; 2200 µl PBS; anti cAMP-Eu[K]-AK: Herstellung gemäß Vorschrift Cis bio Kit: #62AMPPEC; Lagerung: aliquotiert bei -80°C).
Nach einer weiteren Inkubation von 90 Min. bei Raumtemperatur wird das HTRF-Ergebnis entweder am Packard Discovery oder mit dem RubiStar HTRF-Messgerät gemessen (Delay: 50 µs; Integration time: 400 µs).

Beispiel 2. Isolierung von humanen Spermien aus Ejakulaten und Kapazitation

2.1. Isolierung der Spermien:

Humane Spermien werden aus dem Ejakulat durch ein zweischichtiges Gradientensystem auf Basis von colloidalen Silica-Partikeln gereinigt (Handelsname: Percoll oder ISolate).
Pro Ejakulat werden in einem15 ml Zentrifugenröhrchen (konisch, Kunststoff) je 2,5 ml vorgewärmte untere Schicht („90% ISolate lower layer", Fa. Irvine) vorgelegt und vorsichtig mit 2,5 ml vorgewärmter oberer Schicht („50% ISolate upper layer", Fa. Irvine) überschichtet und im Wasserbad bei 37°C für < 1h vorgehalten. Der Gradient wird vorsichtig mit maxdmal 3 ml normalen (in Bezug auf Spermienanzahl, Motilität und Verflüssigung) Ejakulates überschichtet. Die Sedimentation der Spermien erfolgt bei 1000 *x g* für 25 Min bei Raumtemperatur. Mittels einer Glaskapillare werden beide Schichten bis kurz oberhalb der Spermienpellets abgesaugt. Zum Auswaschen des ISolate-Gradienten werden die in je ca. 200 µl resuspendierten Spermienpellets in ein 15 ml Kunststoffröhrchen mit 12ml mHTF Medium (4mM $NaHCO_3$; 0,01% BSA; 37°C) überführt und die Spermien werden bei 1000 *x g* für 20 Min sedimentiert. Das Medium wird bis kurz über dem Pellet abgesaugt und mit mHTF Medium Medium (4mM $NaHCO_3$; 0,01% BSA; 37°C) auf 1000 µl eingestellt. Die Anzahl der Spermien wird in einer Neubauer-Zählkammer bestimmt und für die folgende Kapazitation gegebenenfalls mit mHTF-Medium (4mM $NaHCO_3$; 0,01% BSA; 37°C) auf 4x106 Spermien/150 µl eingestellt.

122 47

2.2. Kapazitation

Falls der Einfluss von Testsubstanzen auf die akrosomale Reaktion getestet werden soll, müssen die Spermien mit den Testsubstanzen vorinkubiert werden. Diese Vorinkubation (15 min im Wärmeschrank bei 37°C) ist notwendig, um das Eindringen der Testsubstanzen in die Spermien vor Beginn der Kapazitation zu ermöglichen, d.h. eine Präsättigung der Bindungsstellen im Spermium zu erreichen, insbesondere bei Substanzen, die schlecht durch die Membran gehen. Sie ist außerdem notwendig, da die Erhöhung der BSA-Konzentration bei der Kapazitation durch die hohe Lipidbindung des BSA zur Abnahme der effektiven Testsubstanzkonzentration im Ansatz führen könnte.

Die Testsubstanzen werden in DMSO gelöst und mit mHTF-Medium (4mM $NaHCO_3$; 0,01% BSA; 37°C) verdünnt, so dass im finalen Kapazitationsansatz von 400 µl die DMSO-Konzentration 0.5% beträgt. Je 150 µl der temperierten obigen Testsubstanzlösung werden zu jeweils 150 µl Spermiensuspension pipettiert und für 15 min bei 37°C vorinkubiert. Die Kapazitation der Spermien wird gestartet durch Zugabe von 100 µl mHTF-Medium (88mM $NaHCO_3$; 4% BSA; 37°C). In dem finalen 400 µl Kapazitationsansatz beträgt die Spermienkonzentration 10x106/ml, die Bicarbonatkonzentration 4 mM und die BSA-Konzentration 1%. Die Kapazitation erfolgt bei 37°C für 3 Stunden im Wärmeschrank.

Zum Beenden der Kapazitation werden die Ansätze (je 400 µl) komplett in jeweils ein 15 ml Probenröhren mit 1,5 ml mHTF (4mM $NaHCO_3$; 37°C) überführt, 5 min bei 1000 *x g* zentrifugiert und der Überstand abgenommen. Mit diesem Schritt werden sowohl die hohe Proteinmenge als auch die Test-Substanzen entfernt.

Beispiel 3. Flow cytometrische Bestimmung der akrosomalen Reaktion

3.1. Einleitung der akrosomalen Reaktion durch Ionophorbehandlung und gleichzeitige CD46-FITC-Färbung

Die akrosomale Reaktion (AR) des Spermiums wird durch die Bindung des Spermiums an die Zona pellucida (ZP) ausgelöst. Dabei werden aus dem Akrosom Enzyme freigesetzt, die es dem Spermium ermöglichen, durch die ZP

bis zur Eizelle vorzudringen. Bei der AR kommt es beim Spermium zu einer teilweisen Verschmelzung der Plasmamembran mit der äußeren akrosomalen Membran (OAM). Der Spermienkopf wird am Ende nur noch durch die innere akrosomale Membran (IAM) begrenzt. Nur an der IAM ist das CD46-Antigen nachweisbar.

In vitro lässt sich mit einer geeigneten Konzentration des Calcium-Ionophors A23187 an kapazitierten, aber nicht an unkapazitierten bzw. an durch Testsubstanzen an der Kapazitation gehemmten Spermien die akrosomale Reaktion induzieren. Mit Hilfe des FITC markierten Anti-CD46 Antikörpers (Fa. Pharmingen) gegen die IAM können die Akrosom -reagierten Spermien von den Akrosom -intakten Spermien, bei denen die IAM nicht exponiert ist, im Flow Cytometer unterschieden werden. Durch die gleichzeitige Färbung der Spermien mit dem DNA-Farbstoff Ethidium Homodimer (EhD), der nur die DNA membran-defekter, also toter Zellen färbt, können die toten von den lebenden Spermien unterschieden werden.

Weil die Ionophorverdünnungen zum Auslösen der AR sehr instabil zu sein scheinen und für die gleichzeitige Färbung mit der CD46-FITC Lösung gemischt werden müssen, können die Lösungen nicht vor Versuchsbeginn angesetzt werden, sondern müssen während der Aufarbeitung der Kapazitationsansätze hergestellt werden.

Die Spermienpellets werden im Restüberstand resuspendiert und im Wasserbad (37°C) mit 450 µl mHTF (4mM $NaHCO_3$; 0,01% BSA; 37°C) verdünnt. 100 µl Aliquots der Spermiensuspensionen werden in vorbereitete Proben-FACS-Flow-Röhrchen pipettiert (im Wasserbad). Zu den Spermien werden 150 µl einer Lösung mit Ionophor und FITC-markiertem Anti-CD46 Antikörper pipettiert. Die Endkonzentration beträgt 800nM Ionophor und eine 1:125 Verdünnung des Anti-CD46-Antikörpers in mHTF (4mM $NaHCO_3$; 0,01% BSA; 37°C). Die Spermien werden darin für 30 min lichtgeschützt im Wasserbad bei 37°C inkubiert.

Die Inkubation wird durch Zugabe von 3,5 ml PBS [0,1% BSA] / Ansatz gestoppt, gefolgt von einer Zentrifugation für 5 min bei 700 *x g* (Raumtemperatur) und anschließendem Absaugen der Überstände. Nach der

Zentrifugation werden die Proben bis zur Messung auf der Wärmeplatte warmgehalten.

3.2. EhD-Färbung (zur Differenzierung der toten/lebenden akrosomal reagierten Spermien).

Die Spermienpellets werden nach dem Absaugen mit je 500 µl frisch angesetzter EhD-Lösung (1 50 nM EhD in PBS [w/o BSA]; 37°C) versetzt. Die Proben können anschließend am Flow Cytometer (BD Facs Calibur) vermessen werden. Die Messung erfolgt bei einer Anregungswellenlänge des Lasers von 488nm, es werden 10000 Spermien pro Messung erfasst. Akrosomreagierte Spermien werden über CD46-FITC im Filter FL-1 bei 530nm gemessen. Tote Spermien werden mittels der EhD - DNA-Färbung im Filter FL-2 bei 634nm gemessen. Die Messkanäle werden zuvor entsprechend gegeneinander kompensiert.

3.3 Auswertung:

Die Spermien werden als sehr einheitliche Zellpopulation in einem FSC-H (forward scatter) gegen SSC-H (sideward scatter) Dotblot ausgewählt. Da eine Zweifarbenfluoreszenzfärbung genutzt wird, erfolgt die Auswertung mit Hilfe der Quadrantenanalyse in einem FL-1 (EhD, X-Achse) vs. FL-2 (FITC-CD46, Y-Achse) Dotblot mit der ausgewählten Spermienpopulation aus dem FSC vs SSC Dotblot:

	Quadrant im FL-1 vs. FL-2 Dotblot	Färbung	Analyse
Q1 = UL	upper left	nur EhD	tote, nicht akrosom reagierte Spermien
Q2 = UR	upper right	EhD und FITC-CD46	tote, akrosom reagierte Spermien
Q3 = LL	lower left	ungefärbt	lebende, nicht akrosom reagierte Spermien
Q4 = LR	lower right	nur FITC-CD46	lebende, akrosom reagierte Spermien

Zur Berechnung der % induziert akrosomal reagierter Spermien (= „IAR[%]") werden nur die lebenden Spermien aus Q3 und Q4 herangezogen und ihre Gesamtzahl gleich 100% gesetzt. IAR berechnet sich dann wie folgt:

$$IAR[\%] = \frac{LR \times 100}{LL + LR}$$

Ein Teil der Spermien reagiert bereits ohne Ionophorzugabe spontan akrosomal (= „SAR[%]"). Daher erfolgt immer auch eine Kontrollmessung gleichbehandelter Spermien ohne Ionophorzugabe. Die SAR berechnet analog zur IAR. Die wirklich durch das Ionophor ausgelöste akrosomale Reaktion (= „ARIC[%]") berechnet sich als Differenz: ARIC = IAR - SAR

Für die folgende Analyse des Einflusses unserer Inhibitoren auf die sAC vermittelte Kapazitation (gemessen als Fähigkeit des Spermiums zur Ionophor-induzierten akrosomalen Reaktion) wird der Prozentsatz akrosomal reagierter Spermien in der positiven Kapazitationskontrolle (= Inkubation mit mHTF-Medium mit 25mM NaHCO3; 1% BSA ohne Prüfsubstanzen) = 100% gesetzt. Die Fähigkeit der mit den Prüfsubstanzen versetzten Spermien zur akrosomalen Reaktion wird relativ zu dieser maximalen akrosomalen Reaktion angegeben.

Verwendete Materialien:

mHTF = modif. Human tubular fluid (Fa. Irvine Scientific), Dulbeccos's Phosphate-Buffered-Saline (Fa. Gibco) (mit Ca^{2+}, Mg^{2+}, 1 g/L D-Glucose, 36 mg/L Na-Pyruvate, w/o Phenolrot, w/o $NaHCO_3$); Rinderserumalbumin, Fraktion V (Fa. Fluka); Dimethylsulfoxid (DMSO), wasserfrei (Fa. Merck);

Sodium Bicarbonate 7,5%ige Lsg.(893mM) (Fa. Irvine Scientific); Isolate-Gradient (Fa. Irvine Scientific); Ionophor-A23187 free acid, (Fa. Calbiochem); Ethidium Homodimer (EhD) (Fa. Molecular Probe), Mouse Anti Human CD46:FITC (Fa. Pharmingen).

Literaturzitat:

J. W. Carver-Ward, Human Reproduction Vol. 11, No. 9, pp:1923 ff, 1996
High fertilization prediction by flow cytometric analysis of the CD46 antigen on the inner acrosomal membrane of spermatozoa

O. J. D'Cruz, G. G. Haas, Fertility and Sterility Vol. 65, No. 4, pp: 843 ff, 1996
Fluorescence-labeled fucolectins are superior markers for flow cytometric quantitation of the sperm acrosome reaction

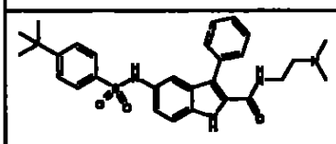
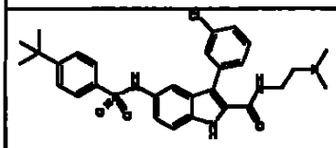
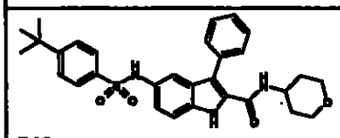
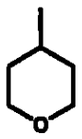
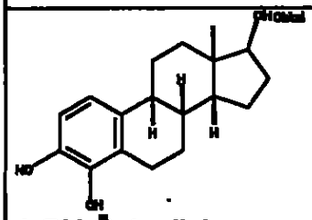
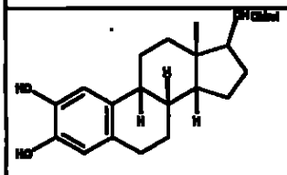
E. Nieschlag, H.M. Behre, Andrologie, Springer Verlag 1996

Biologische Daten

#	IC_{50} [M]	Löslichkeit (g/l)
1	3,4E-6	0,001
2	4,9E-6	0,001
3	2,0E-6	0,001
6	3,7E-7	0,0001
9	5,3E-6	0,0015
10	2,2E-6	0,0021
19	1.5E-7	0.004
20	2,6E-6	
21	3,4E-6	0.0001
24	1,6E-6	0,008
25	6,3E-7	0,005
26	9,9E-6	0,003
28	2,7E-6	0,005
29	2E-6	0,007
31	1,2E-6	0,007
32	1,3E-6	0,055
37	7E-8	0,013
40	8,6E-8	0,005

Vergleich mit bekannten Verbindungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mit bekannten Verbindungen im Enzymtest verglichen. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

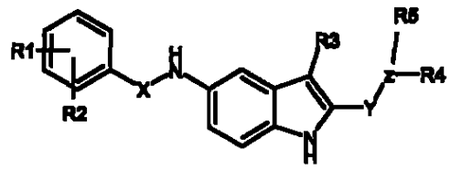
Beispiel	R4	R3	IC50 [M]	Löslichkeit (g/l)
 #6	$(CH_2)_2N(CH_3)_2$	Phenyl	3,7E-7	0,0001
 #25	$CH_2)_2N(CH_3)_2$	Cl-Phenyl	6,3E-7	0,005
 #40		Phenyl	8,6E-8	0.005
 4-OH-Östradiol			1,3E-5	
 2-OH-Östradiol			1.1E-5	

Aus der Tabelle ist zu erkennen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in bezug auf die Inhibition der löslichen Adenylatzyklase, ausgedrückt durch den IC_{50}-Wert, eine zum Teil 150 fach höhere Aktivität aufweisen als die bereits bekannten Catecholöstrogene (OH-Östradiole). Die Catacholöstrogene sind

toxisch, daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen den bekannten Verbindungen weit überlegen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch etwa 100 fach potenter als die von Zippin vorgestellten Verbindungen.

Ansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel 1



In der

R^1 für Wasserstoff, Halogen, CF_3, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl oder C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_8-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^2 für Halogen, CF_3, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl oder C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_8-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Acyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann, oder mit C_1-C_6-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, CO_2-(C_1-C_6-Alkyl), N-(C_1-C_6-Alkyl)$_2$, CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, CO_2-(C_1-C_6-Alkyl), N-(C_1-C_6-Alkyl)$_2$, CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann oder für C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, CF_3, Hydroxy, Cyano, CO_2-(C_1-C_6-Alkyl), C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, N-(C_1-C_6-Alkyl)$_2$, CO-NR^4R^5 oder C_1-C_6-Alkoxy substituiert sein kann, steht

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist,

oder für C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, stehen und

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht, und

n für 0 – 4 steht.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R^1 für Wasserstoff, Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^2 Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die

Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder

Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, steht,

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht, und

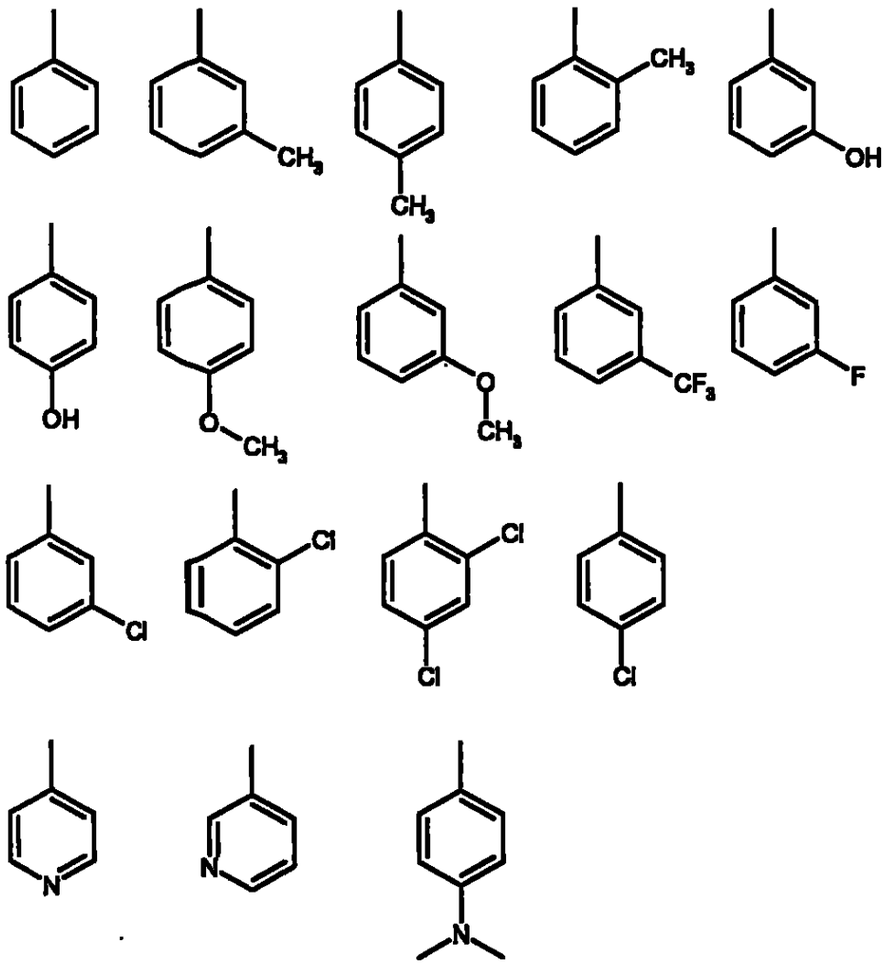
n für 0 – 2 steht.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 wobei

R^1 für Wasserstoff steht,

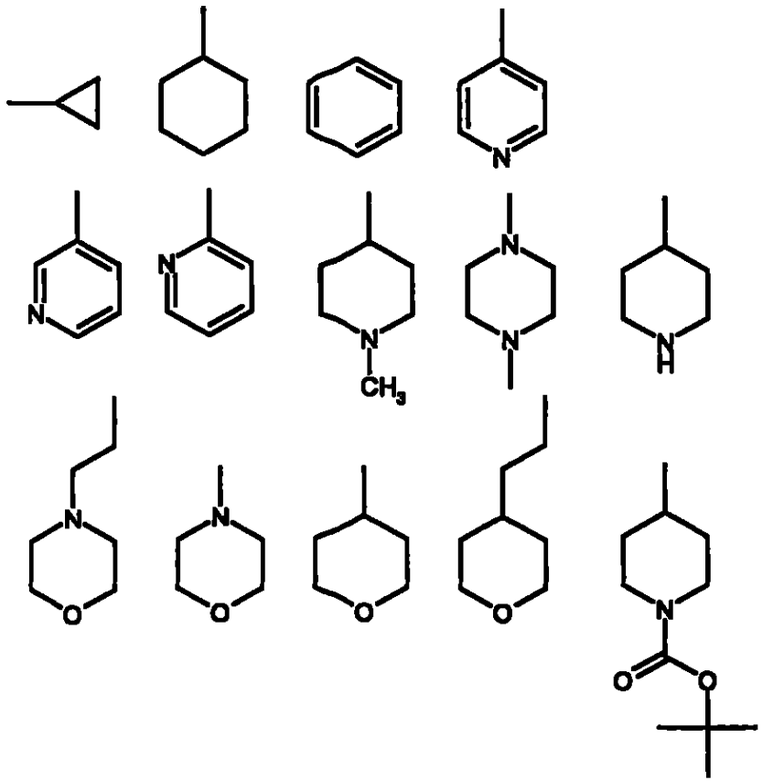
R^2 für tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder für die Gruppe -O-CF_3, -SO_2-CH_3 steht und in para-Stellung steht,

R^3 für die Gruppe



steht,

R^4 für Wasserstoff oder für die Gruppe $-(CH_2)_n-N-(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-(CH_2)_2-NH-COCH_3$, $-(CH_2)-CHCH_3-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-(CH_2)_2-OH$, $-CHCH_3-CH_2-OH$,



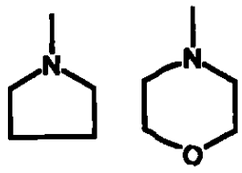
steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

X für Sulfonyl, Carbonyl oder für die Gruppe CH_2 steht,

Y für Carbonyl oder für die Gruppe $(CH_2)n$ steht,

Z für Stickstoff bzw. für



steht, und

n 1-2 steht.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, in denen

R^1 für Wasserstoff, tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder für die Gruppe -O-CF_3, -SO_2-CH_3 steht,

R^2 für tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder für die Gruppe -O-CF_3, -SO_2-CH_3 steht, und

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-

Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl- C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_8-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, steht,

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht, und

n für 0 – 2 steht.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, in denen

R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder für die Gruppe -O-CF_3, -SO_2-CH_3 steht, und in para steht, und

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy,

Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, steht,

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht, und

n für 0 – 2 steht.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R^1 für Wasserstoff, Halogen, CF_3, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl oder C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_8-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^2 für Halogen, CF_3, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl oder C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können,

oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl- C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-

Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkoxy, N-C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, stehen und

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht, und

n für 0 – 4 steht.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

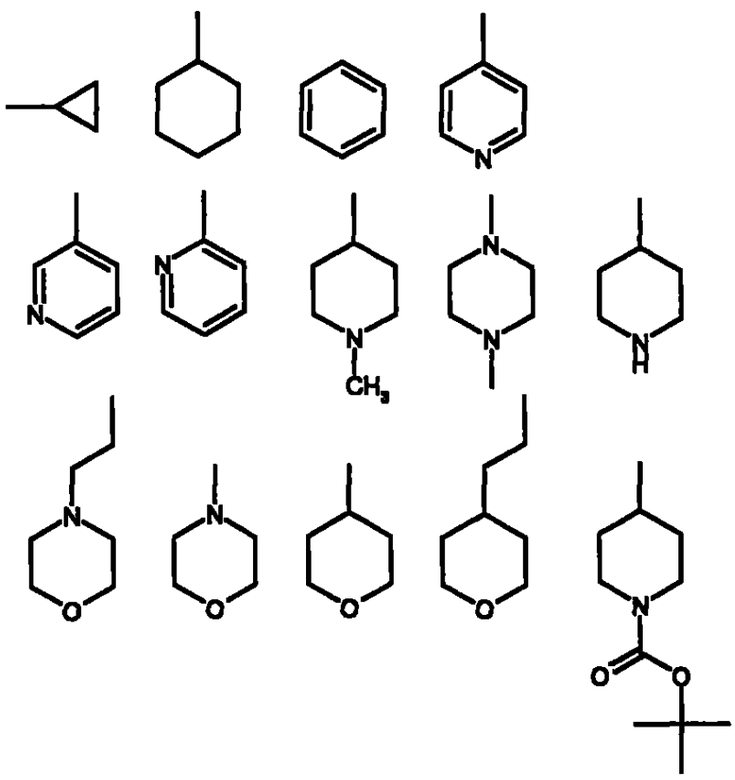
R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder für die Gruppe -O-CF_3, -SO_2-CH_3 steht und in para-Stellung steht, und

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit

Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff oder für die Gruppe $-(CH_2)_n$-N-$(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2$-CH_3, $-(CH_2)_2$-NH-$COCH_3$, $-(CH_2)$-$CHCH_3$-OH, $-(CH_2)_2$-O-CH_3, $-(CH_2)_2$-OH, $-CHCH_3$-CH_2-OH,



steht,

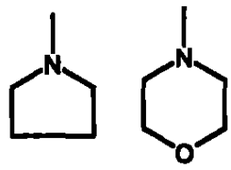
R^5 für Wasserstoff steht,

X für Sulfonyl, Carbonyl oder für die Gruppe CH_2 steht,

Y für Carbonyl oder für die Gruppe $(CH_2)_n$ steht,

143
138

Z für Stickstoff bzw. für



steht, und

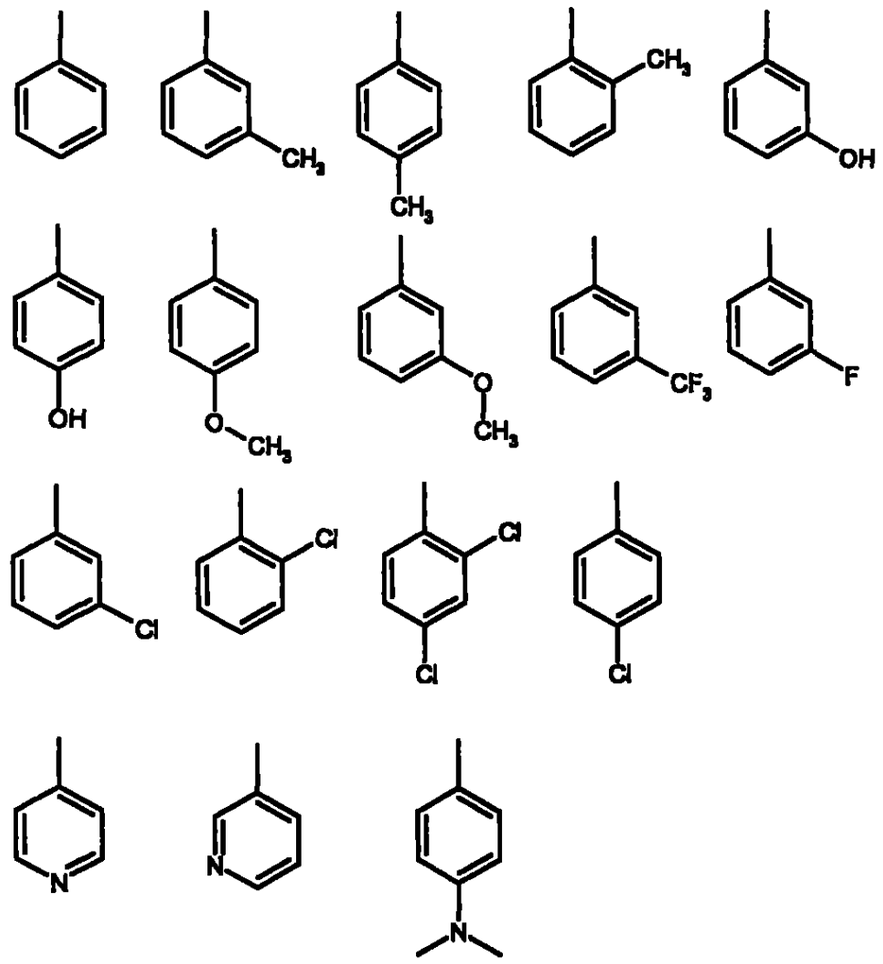
n 1-2 steht.

8. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R^1 für Wasserstoff, Halogen, CF_3, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl oder C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_8-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^2 Halogen, CF_3, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl oder C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_8-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^3 für die Gruppe



steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder

Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, steht,

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht, und

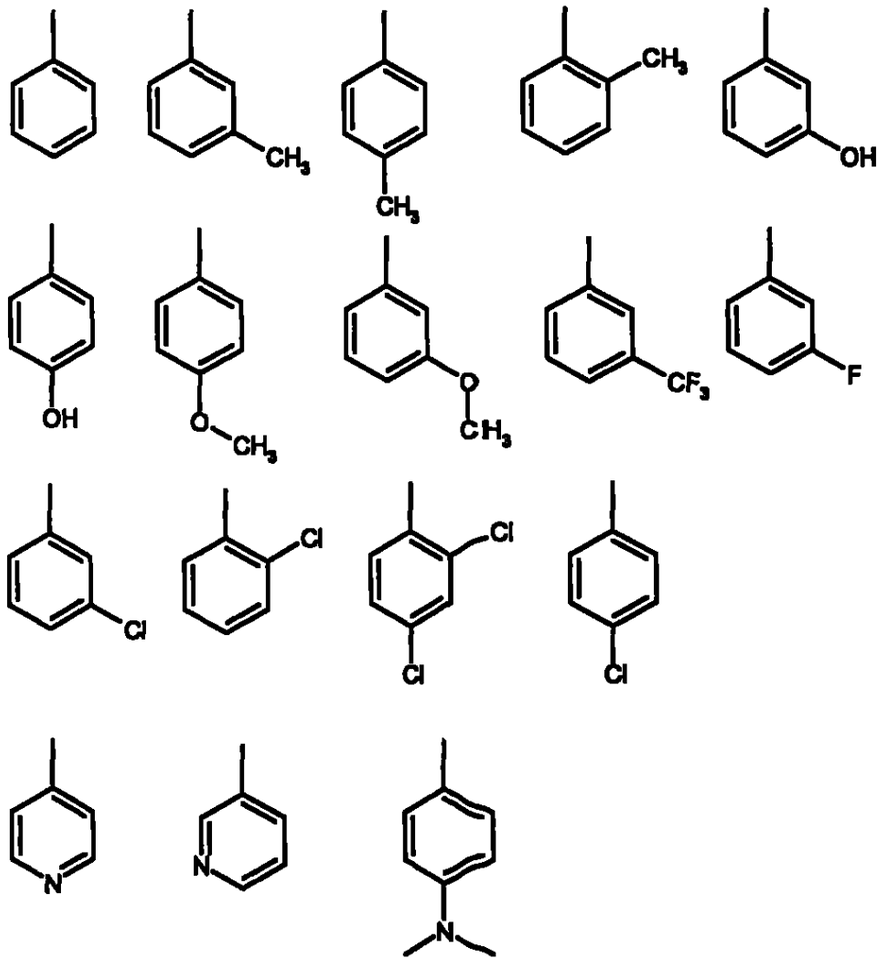
n für 0 — 2 steht.

9. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für tertiär Butyl, Cyano, Brom, oder für die Gruppe -O-CF_3, -SO_2-CH_3 steht und in para-Stellung steht, und

R^3 für die Gruppe



steht,

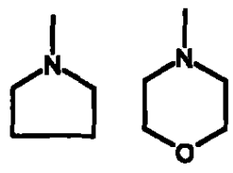
R^4 für Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^5 für Wasserstoff, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_6-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_8-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

X für Sulfonyl, Carbonyl oder für die Gruppe CH_2 steht,

Y für Carbonyl oder für die Gruppe $(CH_2)n$ steht,

Z für Stickstoff bzw. für



steht, und

n 1-2 steht.

10. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R^1 für Wasserstoff, Halogen, CF_3, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Aryl, C_1-C_8-Acyl, Halo-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Alkyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Acyl-C_1-C_8-Acyl, C_1-C_8-Alkyl-C_1-C_8-Aryl oder C_1-C_8-Aryl-C_1-C_8-Alkyl

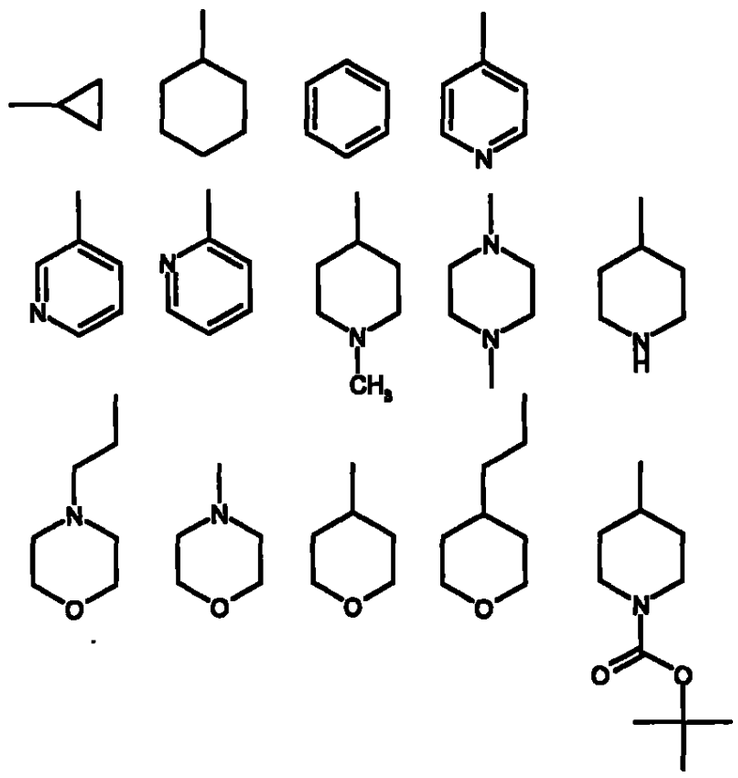
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^2 Halogen, CF_3, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff oder für die Gruppe $-(CH_2)_n$-N-$(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2$-CH_3, $-(CH_2)_2$-NH-$COCH_3$, $-(CH_2)$-$CHCH_3$-OH, $-(CH_2)_2$-O-CH_3, –

$(CH_2)_2$-OH, $-CHCH_3-CH_2$-OH,



steht,

R^5 für Wasserstoff steht

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff steht, und

n für 0 – 2 steht.

11. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R^1 für Wasserstoff, Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach

substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^2 Halogen, CF_3, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls mehrfach gesättigt und gegebenenfalls mehrfach substituiert ist, oder für die Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl oder CF_3, in der C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Aryl, C_1-C_6-Acyl, Halo-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Acyl-C_1-C_6-Acyl, C_1-C_6-Alkyl-C_1-C_6-Aryl oder C_1-C_6-Aryl-C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein können, oder für die Gruppe Sulfonyl-C_1-C_6-Alkyl, Sulfonamid, oder Cyano steht,

R^3 für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, mit C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, Cyano, Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder mit CF_3 substituiert sein kann, C_3-C_6-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Chlor und / oder Fluor, CF_3, Cyano, C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl,

Hydroxy, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(C_1-C_3-Alkyl), CO-NR^4R^5 oder C_1-C_3-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R^4 für Wasserstoff, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

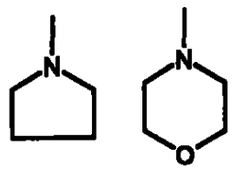
R^5 für Wasserstoff, C_3-C_8-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy oder CF_3 substituiert ist, für C_6-C_{12}-Aryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano substituiert ist, oder für C_5-C_{12}-Heteroaryl, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, mit C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Acyl, C_1-C_3-Alkoxy, N-C_1-C_3-Alkyl-C_1-C_3-Alkyl, CF_3 oder Cyano, substituiert ist, oder für C_1-C_6-Alkyl, welches beliebig substituiert sein kann, steht,

R^4 und R^5 gemeinsam einen 5-8 gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, steht,

X für die Gruppen Sulfonyl, $(CH_2)_n$ oder Carbonyl steht,

Y für Carbonyl oder $(CH_2)_n$ steht,

Z für Stickstoff bzw. für



steht und

n für 0 – 2 steht.

12. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1- 11 ausgewählt aus der Gruppe, die folgende Verbindungen enthalten:

1. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-cyclopropylamid
2. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-pyridin-3-ylamid
3. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-cyclohexylamid
4. 4-tert-Butyl-N-[3-phenyl-2-(pyrrolidin-1-carbonyl)-1*H*-indol-5-yl]-benzolsulfonamid
5. 4-tert-Butyl-N-[2-(morpholin-4-carbonyl)-3-phenyl-1*H*-indol-5yl]-benzolsulfonamid
6. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
7. 5-(4-Cyanobenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepropylamid
8. 5-(4-Brombenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepropylamid
9. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-propylamid
10. 5-(4-(Trifluormethoxy)benzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepropylamid
11. 5-(4-(Methylsulfonyl)benzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurepropylamid

12. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäurephenylamid
13. 5-(4-Cyanobenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-phenylamid
14. 5-(4-Brombenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-phenylamid
15. 5-(4-(Trifluormethoxy)benzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbon-säurephenylamid
16. 5-(4-(Methylsulfonyl)benzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbon-säurephenylamid
17. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-pyridin-2-ylamid
18. 5-(4-Cyanobenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-pyridin-2-ylamid
19. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid
20. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methylpiperazin-1-yl)amid
21. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-pyrindin-4-ylamid
22. 5-(4-tert-Butylbenzylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2carbonsäurepyridin-4-ylamid
23. 5-(4-tert-Butylbenzoylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
24. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-chlorophenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
25. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-chlorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
26. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-chlorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
27. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2,4-dichlorphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid
28. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(2-methylphenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid

29. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid

30. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäurepyridin-4ylamid

31. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid

32. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-dimethylaminoethyl)amid

33. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-hydroxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid

34. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid

35. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxypropyl)amid

36. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-methoxyethyl)amid

37. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)amid

38. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-1-methylethyl)amid

39. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-acetylaminoethyl)amid

40. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid

41. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-(1-methylpiperidin-4-yl)amid

42. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid

43. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid

44. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-trifluormethylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)amid

45. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)amid
46. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid
47. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-acetylaminoethyl)amid
48. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-fluorphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid
49. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)amid
50. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-acetylaminoethyl)amid
51. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-acetylaminoethyl)amid
52. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(tetrahydropyran-4yl)amid
53. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-acetylaminoethyl)amid
54. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid
55. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-4-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(tetrahydropyran-4-yl)amid
56. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-acetylaminoethyl)amid
57. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)amid
58. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid
59. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid
60. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-pyridin-3-yl-1*H*-indol-2-carbon-säure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid

61. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-4-yl)amid

62. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-ylethyl)amid

63. 5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäurepiperidin-4-ylamid

64. 4-{[5-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-phenyl-1H-indol-2carbonyl]-amino}piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester

65. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-naphthalin-1-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

66. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-m-tolyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

67. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-thiophen-2-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

68. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-thiophen-3-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

69. 3-Benzofuran-2-yl-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

70. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(5-chlor-thiophen-2-yl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

71. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-furan-2-yl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

72. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

73. 3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

74. 3-(4-Acetyl-phenyl)-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

75. 3-(3-Acetyl-phenyl)-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

76. 3-Benzo[b]thiophen-2-yl-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

77. 3-Benzo[b]thiophen-3-yl-5-(4-tert-butyl-phenylsulfonylamino)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
78. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(5-methyl-thiophen-2-yl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
79. 3-[5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-2-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-1H-indol-3-yl]-benzoesäure methylester
80. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2-fluor-3-methoxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
81. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
82. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
83. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,5-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
84. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,4-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
85. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,3-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
86. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2,6-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
87. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-hydroxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
88. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-hydroxy-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
89. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-fluor-4-methyl-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
90. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
91. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-cyanomethyl-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid
92. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-1H,1'H-[3,4']bindolyl-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

93. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-cyano-4-fluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

94. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(2-fluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

95. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3,4-difluor-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

96. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(3-cyano-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

97. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-cyano-phenyl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

98. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-(4-methyl-thiophen-2-yl)-1H-indol-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

99. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-chloro-phenyl)-amid

100. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-amid

101. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-fluoro-phenyl)-amid

102. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-fluoro-phenyl)-amid

103. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(6-methyl-pyridin-2-yl)-amid

104. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(5-carbamoyl-pyridin-2-yl)-amid

105. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-hydroxy-phenyl)-amid

106. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-methoxy-phenyl)-amid

107. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methoxy-phenyl)-amid

108. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid

109. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-chloro-phenyl)-amid

110. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid

111. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(5-chlor-pyridin-2-yl)-amid

112. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-p-tolylamid

113. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-pyrazin-2-ylamid

114. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-cyano-phenyl)-amid

115. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-isothiazol-5-yl)-amid

116. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-brom-phenyl)-amid

117. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-carbamoyl-phenyl)-amid

118. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-pyridin-2-yl)-amid

119. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-chlor-phenyl)-amid

120. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amid

121. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-quinolin-5-ylamid

122. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-quinolin-6-ylamid

123. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2,6-dichlor-pyridin-4-yl)-amid

124. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-fluor-phenyl)-amid

125. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-methyl-pyridin-4-yl)-amid

126. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-fluor-pyridin-4-yl)-amid

127. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-pyridin-4-yl)-amid

128. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-brom-pyridin-4-yl)-amid

129. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2,3-dihydroxy-propyl)-amid

130. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-oxo-tetrahydro-thiophen-3-yl)-amid

131. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl]-amid

132. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2,2-diethoxy-ethyl)-amid

133. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-ethoxy-propyl)-amid

134. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-isopropoxy-propyl)-amid

135. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amid

136. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-diethylamino-propyl)-amid

137. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid

138. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(furan-2-ylmethyl)-amid

139. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-methylsulfanyl-ethyl)-amid

140. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-diethylamino-ethyl)-amid

156
161

141. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-amid

142. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amid

143. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amid

144. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-phenethyl-amid

145. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid

146. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid

147. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(pyridin-3-ylmethyl)-amid

148. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid

149. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-diethylamino-1-methyl-butyl)-amid

150. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-amid

151. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-benzylamid

152. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

153. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-4-methoxy-benzylamid

154. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclopentylamid

155. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid

156. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-amid

157. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amid

158. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(4-chlor-phenyl)-ethyl]-amid

159. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclopropylamid

160. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclohexylmethyl-amid

161. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid

162. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid

163. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-4-fluoro-benzylamid

164. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amid

165. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amid

166. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-4-methyl-benzylamid

167. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amid

168. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid

169. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-3-chlor-benzylamid

170. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(3-chlor-phenyl)-ethyl]-amid

171. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-((R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amid

172. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-amid

157
163

173. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-phenyl-propyl)-amid

174. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-carbamoyl-ethyl)-amid

175. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[3-(5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-propyl]-amid

176. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl.-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(4-methyl-cyclohexyl)-amid

177. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-((S)-2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid

178. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cyclopropylmethyl-amid

179. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl.-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-carbamoylmethyl-amid

180. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-cycloheptylamid

181. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-((R)-2-methoxy-1-methyl-ethyl)-amid

182. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(furan-3-ylmethyl)-amid

183. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-3-fluor-benzylamid

184. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(5-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amid

185. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid

186. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-phenoxy-ethyl)-amid

187. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(2-benzoimidazol-1-yl-ethyl)-amid

188. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amid

189. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-amid

190. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-amid

191. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amid

192. 5-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl-amino)-3-phenyl-1H-indol-2-carbonsäure methyl-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid

13. Arzneimittel, die mindestens eine der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1- 12 enthalten.

14. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 in der die Verbindung der allgemeinen Formel 1 in einer wirksamen Dosis enthalten ist.

15. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1-12 für die Herstellung von Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die verursacht werden durch Störungen im cAMP Stoffwechsel.

16. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1-12 für die Herstellung von Arzneimittels für die nicht hormonelle Kontrazeption.

17. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1-12 für die Herstellung von Arzneimittels zur Inhibition der löslichen Adenylatzyklase.

18. Verbindungen gemäß Anspruch 1-12 als Arzneimittel gemäß Anspruch 13 und 14 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

19. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1-12 in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale, vaginale und orale Applikation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/010629

166
160

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D209/42 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D403/04
C07D405/04 C07D405/14 C07D405/12 C07D409/12 C07D409/04
C07D417/12 A61K31/404 A61P15/16

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, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/041782 A (AKZO NOBEL N.V; HERMKENS, PEDRO, HAROLD, HAN; STOCK, HERMAN, THIJS; TE) 21 May 2004 (2004-05-21) page 1, line 10; claim 1	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document 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, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 December 2005	15/12/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/010629

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004041782 A	21-05-2004	AU 2003301853 A1	07-06-2004
		BR 0316020 A	20-09-2005
		CA 2504907 A1	21-05-2004
		HR 20050396 A2	30-06-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/010629

160
162

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES.
C07D209/42 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D403/04
C07D405/04 C07D405/14 C07D405/12 C07D409/12 C07D409/04
C07D417/12 A61K31/404 A61P15/16

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff 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, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/041782 A (AKZO NOBEL N.V; HERMKENS, PEDRO, HAROLD, HAN; STOCK, HERMAN, THIJS; TE) 21. Mai 2004 (2004-05-21) Seite 1, Zeile 10; Anspruch 1	1-19

☐ 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 bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres 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
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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 naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
7. Dezember 2005	15/12/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, I

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/010629

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004041782 A	21-05-2004	AU 2003301853 A1	07-06-2004
		BR 0316020 A	20-09-2005
		CA 2504907 A1	21-05-2004
		HR 20050396 A2	30-06-2005

DERIVADOS DE INDOL COMO INHIBIDORES DE LA ADENILATO CICLASA SOLUBLE

La presente invención se refiere a inhibidores de la adenilato ciclasa soluble, a su preparación y a su uso para la preparación de un medicamento para la contracepción.

Actualmente se encuentran a disposición de las mujeres una gran cantidad de métodos de contracepción mientras que se dispone de muy pocos métodos para el control de la fertilidad masculina (condón y esterilización). El desarrollo de nuevos medios confiables para el control de la fertilidad masculina es imprescindible. En estos, la infertilidad provocada por una „píldora masculina" debería ser completamente reversible e igualmente efectiva que los métodos que se encuentran a disposición de la mujer. La infertilidad debería instalarse con relativa rapidez y durar un tiempo lo más prolongado posible. Un método anticonceptivo de este tipo no deberá tener efectos secundarios, pudiendo tratarse de enfoques hormonales y también no-hormonales. Un punto de partida posible es la regulación de la actividad de una enzima que desempeña un papel importante en la fecundación del óvulo, la adenilato ciclasa soluble (sAC). Esta enzima se expresa principalmente en las células madres testiculares y se encuentra presente en el espermatozoide maduro.

165
12

En 1999, los autores Levin y Buck (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 (1): 79-84) lograron purificar y clonar una isoforma de la sAC a partir del testículo de la rata.

La enzima recombinante de la rata puede ser estimulada con bicarbonato. Por medio de anticuerpos se pudo demostrar que el dominio catalítico de la enzima se localiza en los testículos, el esperma, los riñones y el plexo coroideo. Estas revelaciones son objeto de la solicitud WO01/85753, que ha sido otorgada en los Estados Unidos (US6544768).

En la WO01/21829 (Conti et al.) se reivindican secuencias de polinucleótido aisladas que codifican para la isoforma humana de la sAC, polipéptidos sAC aislados y sistemas de ensayo con cuya ayuda se pueden identificar sustancias que inhiben la actividad de la sAC. Se revela la posibilidad de usar estas sustancias para reducir la cantidad de espermatozoides móviles en forma reversible y su uso como medio para controlar la fertilidad masculina.

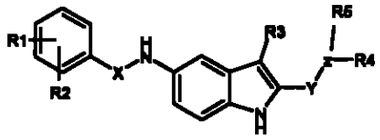
El grupo de John Herr mostró el aislamiento y la caracterización de la isoforma humana de la sAC de esperma. En la WO 02/20745 se reivindican, además de ácidos nucléicos que codifican para la sAC, también sistemas de ensayo con cuya ayuda se pueden identificar sustancias que modulan la expresión o la actividad de la sAC humana. Tales compuestos pueden, por ejemplo, inhibir selectivamente la actividad de la sAC, lo que tendría como consecuencia que las células semi-

nales pierdan la capacidad de fertilizar un óvulo. De allí que estos inhibidores de la sAC podrían servir como medicamento para la contracepción no hormonal.

Sin embargo, los inhibidores de sAC conocidos presentan problemas específicos: los estrógenos de catecol (T. Braun, Proc Soc Exp Biol Med 1990, 194(1): 58ff) y el gosipol (KL Olgiati Arch Biochem Biofys 1984, 231(2): 411ff) son inherentemente tóxicos, mientras que los análogos de adenosina sólo tienen un efecto inhibidor débil (MA Brown y ER Casillas J Androl 1984, 5:361ff). Algo más potentes son los inhibidores ($IC_{50} \leq 10$ µM) de sAC recombinante humana, descritos por Zippin et al. (JH Zippin et al. J Cell Biol 2004, 164(4): 527ss).

Para poder ofrecer un medio para el control de la fertilidad masculina existe una demanda creciente de sustancias que producen infertilidad en forma reversible, rápida y exitosa.

Este objeto se logra por medio de los compuestos de la fórmula general I



en la cual

R^1 es hidrógeno, halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisusti-

tuido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxigeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^2 es halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6 , sulfonamida o ciano,

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o

polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6 o acilo-C_1-C_6, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido o que puede estar sustituido con alcoxi-C_1-C_6, hidroxi, ciano, CO_2-(alquilo-C_1-C_6), N-(alquilo-C_1-C_6)$_2$, CO-NR^4R^5 o con CF_3, es heteroarilo-C_3-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6-, hidroxi, ciano, CO_2-(alquilo-C_1-C_6), N-(alquilo-C_1-C_6)$_2$, CO-NR^4R^5 o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, CF_3, hidroxi, ciano, CO_2-(alquilo-C_1-C_6), alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, N-(alquilo-C_1-C_6)$_2$, CO-NR^4R^5 o alcoxi-C_1-C_6

R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustitui-

do de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno, y

n es 0 - 4,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales, que superan las desventajas conocidas y presentan propiedades mejores, es decir un buen efecto, buena solubilidad y estabilidad.

Los compuestos de la invención inhiben la adenilato ciclasa soluble e impiden de esta manera la capacitación del

170
126

espermatozoide y sirven así para el control de la fertilidad masculina.

Se entiende por alquilo, en cada caso un radical alquilo lineal o ramificado, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terbutilo, pentilo, isopentilo y hexilo.

Se entiende por alcoxi, en cada caso un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada, como p.ej. metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, iso-propoxi-, n-butoxi-, sec-butoxi-, isobutoxi-, ter- butiloxi-, pentoxi-, iso-pentoxi- y hexoxi-.

Se entiende por acilo, en cada caso un radical de cadena lineal o ramificada, como por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butiroilo, iso-butiroilo, valeroilo y benzoilo.

Se entienden por cicloalquilo los anillos alquilo monocíclicos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Los radicales cicloalquilo pueden contener, en lugar de los átomos de carbono, uno o varios heteroátomos como oxígeno, azufre y/o nitrógeno. Se prefieren aquellos heterocicloalquilos con 3 a 6 átomos en el anillo. Entre los sistemas de anillo que pueden contener en el anillo opcionalmente una o varias uniones dobles posibles se encuentran, por ejemplo cicloalquenilos como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, donde la unión puede realizarse tanto en la unión

doble como también en las uniones simples.

Se entiende por halógeno, en cada caso, flúor, cloro, bromo o yodo.

El radical arilo comprende, en cada caso 6 - 12 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, benzocondensado. A modo de ejemplo mencionaremos fenilo, tropilo, ciclooctadienilo, indenilo, naftilo, bifenilo, florenilo, antracenilo etc.

El radical heteroarilo comprende en cada caso 5-16 átomos en el anillo y puede contener en el anillo, en lugar de carbono, uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, como oxígeno, azufre o nitrógeno y puede ser mono-, bi- o tricíclico y además puede ser, en cada caso, benzocondensado.

A modo de ejemplo mencionaremos:
tienilo, furanilo, pirrolilo oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, etc. y benzoderivados de los mismos como p. ej. benzofuranilo, benzotienilo, benzooxazolilo, benzimdazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc; o piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc. y benzoderivados de los mismos como p. ej. quinolilo, isoquinolilo, etc; o azocinilo, indolizinilo, purinilo, etc. y benzoderivados de los mismos; o quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo oxepinilo, etc.

178
172

El radical heteroarilo puede ser, en cada caso, benzocondensado. A modo de ejemplos de heteroaromáticos de anillo-5 mencionaremos: tiofeno, furano oxazol, tiazol, imidazol, pirazol y benzoderivados de los mismos y de heteroaromáticos de anillo-6, piridina, pirimidina, triazina, quinolina, isoquinolina y benzoderivados.

Se entiende por heteroátomos, átomos de oxígeno, azufre- o nitrógeno.

Si está contenida una función ácida, son apropiadas como sales, las sales fisiológimente aceptables de bases orgánicas e inorgánicas, como p.ej. las sales alcalinas o alcalino-térreas bien solubles y N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-amino-metano, aminopropandiol, base Sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol.

Si está contenida una función básica, son apropiadas las sales fisiológicamente aceptables de ácidos orgánicos e inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, entre otros.

Se prefieren especialmente aquellos compuestos de la fórmula general (I)

en la que

R^1 es hidrógeno, halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisusti-

tuido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^2 es halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6-, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6- o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6 o sulfonamida o ciano,

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o

polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6 o acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_{1-3}), CO-NR^4R^5 o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, hidroxi, ciano, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3, ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o alcoxi-C_1-C_3,

R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12} que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede

estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno, y

n es 0 - 2,

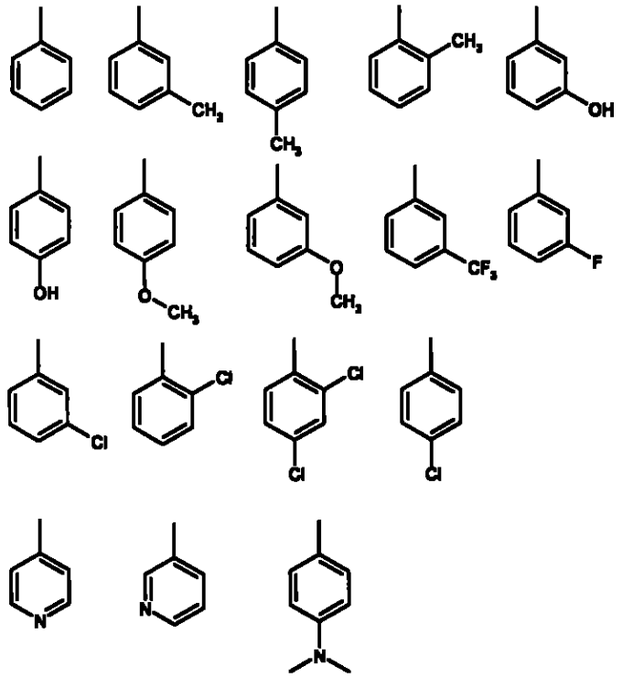
y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

Muy particularmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula general I, en la cual

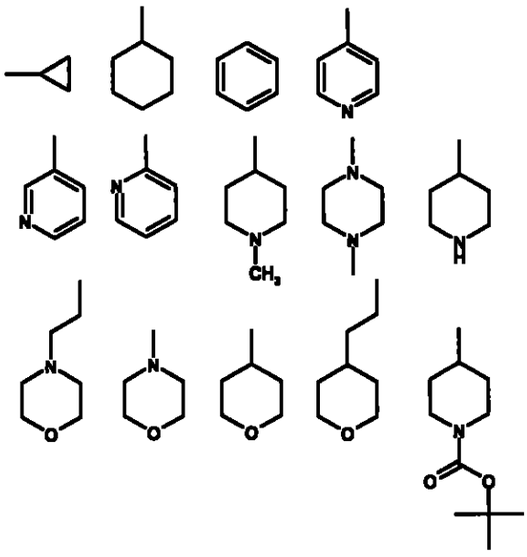
R^1 es hidrógeno,

R^2 es butilo terciario, ciano, bromo o es el grupo -O-CF_3, -SO_2-CH_3 y se encuentra en posición para,

R^3 es el grupo



R^4 es hidrógeno o es el grupo $-(CH_2)_n-N-(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-(CH_2)_2-NH-COCH_3$, $-(CH_2)-CHCH_3-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-(CH_2)_2-OH$, $-CHCH_3-CH_2-OH$,

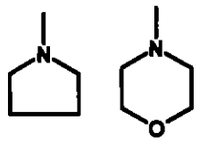


R^5 es hidrógeno,

X es sulfonilo, carbonilo o es el grupo CH_2 ,

Y es carbonilo o es el grupo $(CH_2)n$,

Z es nitrógeno o es



y

n es 1-2,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

Igualmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula general I en la cual

R^1 es hidrógeno, butilo terciario, ciano, bromo o es el grupo $-O-CF_3$, $-SO_2-CH_3$,

R^2 es butilo terciario, ciano, bromo o es el grupo -O-

178
184

CF_3, $-SO_2-CH_3$ y

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, hidroxi, ciano, $N(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3, ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o alcoxi-C_1-C_3

R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3 , acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustitui-

185
179

do de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno, y

n es 0 - 2,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

Igualmente son preferidos aquellos compuestos de la fórmula general I en la cual

R^1 es hidrógeno,

R^2 es butilo terciario, ciano, bromo o es el grupo -O-CF_3, -SO_2-CH_3 y se encuentra en posición para, y

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6 , acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, hidroxi, ciano, $N(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3, ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o alcoxi-C_1-C_3,

R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3 , acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno, y

n es 0 - 2,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

Igualmente se prefieren aquellos compuestos de la fórmula general I en la cual

R^1 es hidrógeno, halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6,

alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxigeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^2 es halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxigeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6 , sulfonamida o ciano,

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, hidroxi,

ciano, $N-(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano, hidroxi, $N-(alquilo-C_1-C_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3, es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3 ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, $N-(CH_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con alcoxi-C_1-C_3,

R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6 , acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6 o CF_3, es

arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno, y

n es 0 - 4,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales, que superan las

Igualmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula general I en la cual

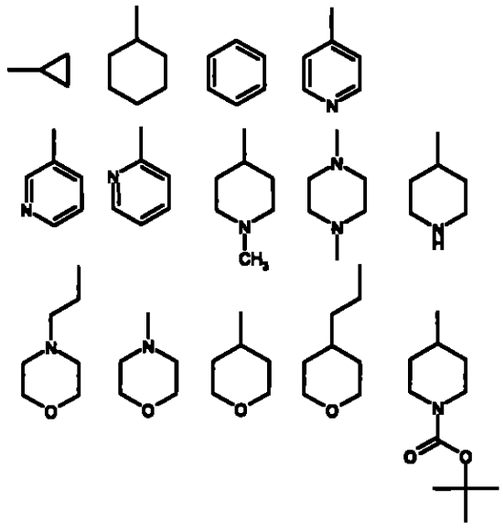
R^1 es hidrógeno,

R^2 es butilo terciario, ciano, bromo o es el grupo -O-CF_3, -SO_2-CH_3 y se encuentra en posición para, y

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano,

hidroxi, $N-(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, hidroxi, ciano, $N(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3, ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, $N-(CH_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o alcoxi-C_1-C_3

R^4 es hidrógeno o es el grupo $-(CH_2)_n-N-(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-(CH_2)_2-NH-COCH_3$, $-(CH_2)-CHCH_3-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-(CH_2)_2-OH$, $-CHCH_3-CH_2-OH$,

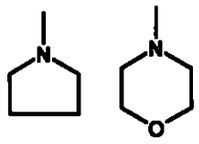


R^5 es hidrógeno,

X es sulfonilo, carbonilo o es el grupo CH_2 ,

Y es carbonilo o es el grupo $(CH_2)n$,

Z es nitrógeno o es



y

n es 1-2,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

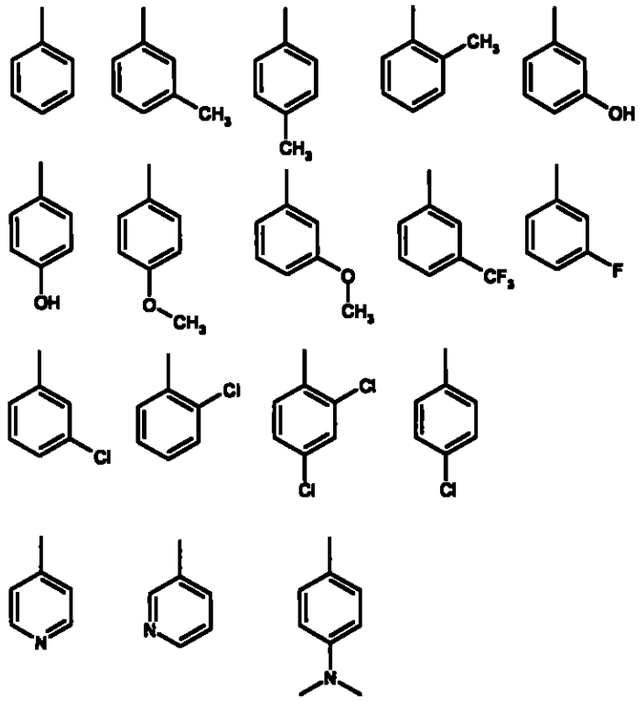
Igualmente son preferidos aquellos compuestos de la fórmula general I en la cual

R^1 es hidrógeno, halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^2 es halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el

grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6 - arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^3 es el grupo



R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3 , acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustitui-

do de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno, y

n es 0 - 2,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

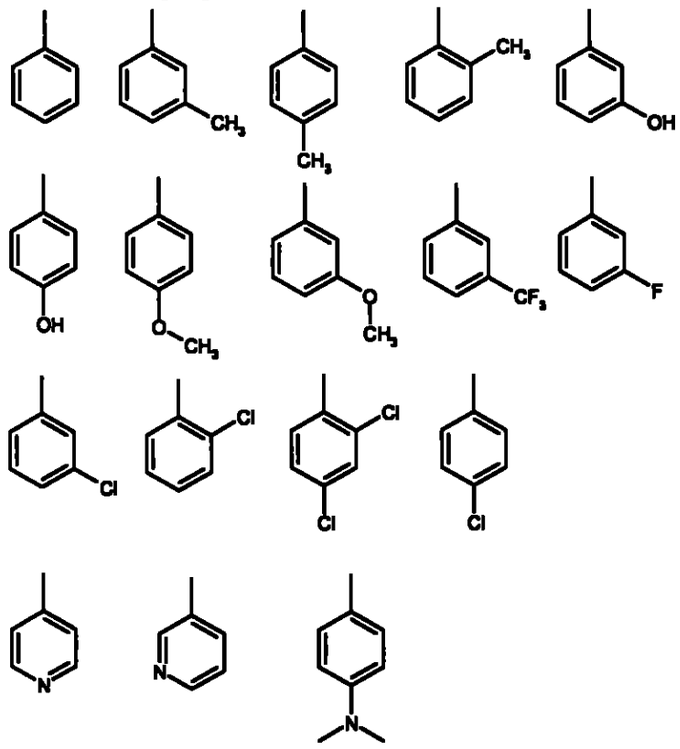
Igualmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula general I en la cual

R^1 es hidrógeno,

R^2 es butilo terciario, ciano, bromo o es el grupo -O-CF_3, -SO_2-CH_3 y se encuentra en posición para, y

189/96

R^3 es el grupo



R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3 ,

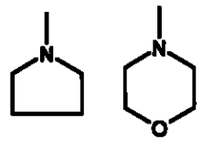
acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

X es sulfonilo, carbonilo o es el grupo CH_2,

Y es carbonilo o es el grupo $(CH_2)n$,

Z es nitrógeno o es



y

n es 1-2,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

Igualmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula general I en la cual

192 198

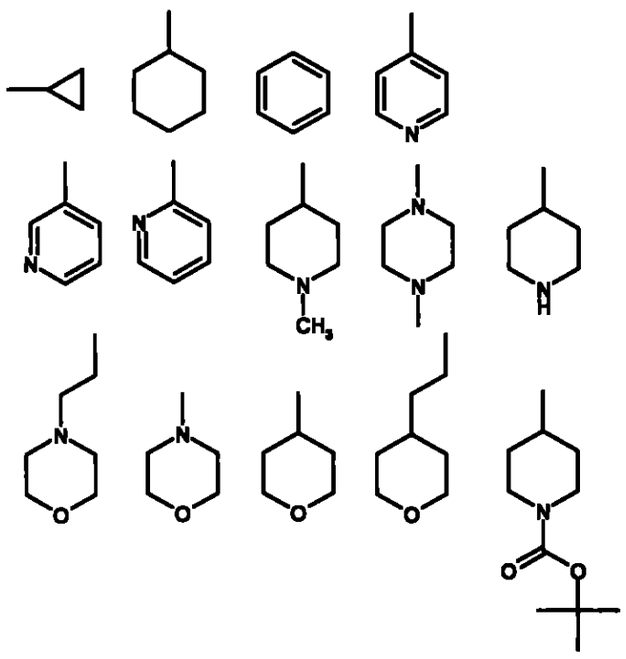
R^1 es hidrógeno, halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^2 es halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-

alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, hidroxi, ciano, $N(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3, ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o alcoxi-C_1-C_3

R^4 es hidrógeno o es el grupo $-(CH_2)_n$-N-$(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-(CH_2)_2$-NH-$COCH_3$, $-(CH_2)$-$CHCH_3$-OH, $-(CH_2)_2$-O-CH_3, $-(CH_2)_2$-OH, $-CHCH_3-CH_2$-OH,



R^5 es hidrógeno,

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno y

n es 0 - 2,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

Igualmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula general I en la cual

R^1 es hidrógeno, halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6,

alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^2 es halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6 - arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano,

hidroxi, $N-(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, hidroxi, ciano, $N(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3, ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, $N-(CH_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o alcoxi-C_1-C_3

R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3 , acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es

203
197

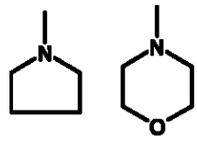
arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12} que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno o es



y

n es 0 - 2,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sales.

Los siguientes compuestos que responden a la presente invención son particularmente preferidos:

1. Ciclopropilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

2. Piridin-3-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensul-

204
198

fonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

3. Ciclohexilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

4. 4-ter-butil-N-[3-fenil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-5-il]-bencen- sulfonamida

5. 4-ter-butil-N-[2-(morfolin-4-carbonil)-3-fenil-1H-indol-5yl]-bencen-sulfonamida

6. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

7. Propil-amida del ácido 5-(4-cianobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

8. Propil-amida del ácido 5-(4-bromobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

9. Propilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

10. Propilamida del ácido 5-(4-(trifluorometoxi)bencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

11. Propilamida del ácido 5-(4-(metilsulfonil)bencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

12. Fenilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

13. Fenilamida del ácido 5-(4-cianobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

14. Fenilamida del ácido 5-(4-bromobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

15. Fenilamida del ácido 5-(4-(trifluormetoxi)bencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

16. Fenilamida del ácido 5-(4-(metilsulfonil)bencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

17. Piridin-2-ilamida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

18. Piridin-2-ilamida del ácido 5-(4-cianobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

19. (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

20. (4-metil-piperazin-1-il)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

21. Pirindin-4-ilamida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

22. Piridin-4-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

23. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbenzoiloamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

24. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(2-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

25. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

26. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(4-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

27. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilben-

206
-200

censulfonilamino)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

28. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

29. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(4-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

30. Piridin-4-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(4-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

31. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

32. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-il-1H-indol-2-carboxílico

33. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

34. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

35. (2-hidroxipropil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

36. (2-metoxietil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

37. (2-hidroxietil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

38. (2-hidroxi-1-metiletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

39. (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-

207
201

butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

40. (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

41. (1-metilpiperidin-4-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

42. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-1H-indol-2-carboxílico

43. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

44. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-trifluormetilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

45. (2-hidroxietil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

46. (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorfenil)-1H-indol-2-carboxílico

47. (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorfenil)-1H-indol-2-carboxílico

48. (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorfenil)-1H-indol-2-carboxílico

49. (2-hidroxietil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

50. (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

208
202

51. (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-il-1H-indol-2-carboxílico

52. (tetrahidropiran-4yl)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-il-1H-indol-2-carboxílico

53. (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-il-1H-indol-2-carboxílico

54. (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-il-1H-indol-2-carboxílico

55. (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-il-1H-indol-2-carboxílico

56. (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

57. (2-hidroxietil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

58. (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

59. (Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

60. (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-il-1H-indol-2-carboxílico

61. (Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

62. (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

209
203

63. Piperidin-4-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

64. Éster ter-butílico del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carbonil}-piperidin-1-carboxílico

65. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-naftalen-1-il-1H-indol-2-carboxílico

66. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-m-tolil-1H-indol-2-carboxílico

67. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-tiofen-2-il-1H-indol-2-carboxílico

68. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-tiofen-3-il-1H-indol-2-carboxílico

69. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-benzofuran-2-il-5-(4-ter-butilo-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

70. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-indol-2-carboxílico

71. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-furan-2-il-1H-indol-2-carboxílico

72. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

73. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-

benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(4-ter-butilo-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

74. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-(4-acetil-fenil)-5-(4-ter-butilo-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

75. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-(3-acetil-fenil)-5-(4-ter-butilo-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

76. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-benzo[b]tiofen-2-il-5-(4-ter-butilo-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

77. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-benzo[b]tiofen-3-il-5-(4-ter-butilo-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

78. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-2-carboxílico

79. Éster metílico del ácido 3-[5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-2-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-1H-indol-3-il]-benzoico

80. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

81. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-1H-indol-2-

carboxílico

82. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1H-indol-2-carboxílico

83. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,5-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

84. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,4-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

85. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,3-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

86. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,6-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

87. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-hidroxi-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

88. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

89. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

90. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

91. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-cianometil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

92. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-1H,1'H-[3,4']biindolil-2-carboxílico

93. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

94. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

95. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3,4-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

96. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-ciano-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

97. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-ciano-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

98. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-2-

213
209

carboxílico

99. (3-cloro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

100. (3-metil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

101. (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

102. (2-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

103. (6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

104. (5-carbamoil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

105. (4-hidroxi-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

106. (2-metoxi-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

107. (3-metoxi-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

108. (4-metoxi-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

109. (4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

110. (4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

2008214

111. (5-cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

112. p-tolilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

113. Pirazin-2-ilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

114. (4-ciano-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

115. (3-metil-isotiazol-5-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

116. (4-bromo-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

117. (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

118. (3-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

119. (2-cloro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

120. (5-metil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

121. Quinolin-5-ilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

122. Quinolin-6-ilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

123. (2,6-dicloro-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-

butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

124. (3-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

125. (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

126. (3-fluoro-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

127. (3-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

128. (3-bromo-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

129. (2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

130. (2-oxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

131. [2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

132. (2,2-dietoxi-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

133. (3-etoxi-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

134. (3-isopropoxi-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

135. (3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

136. (3-dietilamino-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

137. (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

138. (Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

139. (2-metilsulfanil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

140. (2-dietilamino-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

141. [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

142. (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

143. (3-pirrolidin-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

144. Fenetil-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

145. (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

146. (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

147. (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-

fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

148. (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

149. (4-dietilamino-1-metil-butilo)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

150. (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

151. Benzilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

152. (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

153. 4-metoxi-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

154. Ciclopentilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

155. (3-metil-butilo)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

156. [3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

157. [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

158. [2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

159. Ciclopropilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

160. ciclohexilmetil-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

161. (Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

162. (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

163. 4-fluoro-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

164. (2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

165. (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

166. 4-metil-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

167. (1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

168. (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

169. 3-cloro-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

170. [2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

171. ((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-

219
223

butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

172. [3-(2-metil-piperidin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

173. (3-fenil-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

174. (2-carbamoil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

175. [3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-propil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

176. (4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil.-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

177. ((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

178. Ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

179. Carbamoilmetil-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil.-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

180. Cicloheptilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

181. ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

182. (Furan-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

220
2X4

183. 3-fluoro-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

184. (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

185. (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

186. (2-fenoxi-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

187. (2-benzoimidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

188. (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

189. (1-bencil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

190. [3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

191. [2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

192. metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

Los compuestos de la invención inhiben la adenilato ciclasa soluble, efecto en el cual se basa por ejemplo el control de la fertilidad masculina.

Las adenilato ciclasas son las moléculas efectoras para una de las vías de transducción de señales más aprovechadas, ya que sintetizan la segunda molécula mensajera (second messenger), monofosfato de adenosina cíclica (AMPc) a partir de trifosfato de adenosina (ATP) con separación de pirofosfato (PP). El AMPc interviene en numerosas respuestas celulares de una multiplicidad de neurotransmisores y hormonas.

La adenilato ciclasa soluble, específica de espermatozoides (ACs, Secuencia ARNm humana (GenBank) NM_018417, Gen humano ADCY X) es una de diez adenilato ciclases del genoma humano que se han descrito. La ACs presenta algunas propiedades específicas que la diferencia de las otras adenilato ciclasas. Contrariamente a todas las demás adenilato ciclasas, la ACs es estimulada por la concentración de bicarbonato en su medio circundante y no por G-proteínas. La ACs no posee regiones transmembranosas en su secuencia de aminoácido, no es inhibida por forscolina, se puede estimular mucho más con manganeso que con magnesio y sólo presenta escasas homologías de secuencia con las otras adenilato ciclasas ($\leq$ 26% de identidad de los dominios catalíticos I y II de ACs con otras adenilato ciclasas, en el plano de aminoácidos).

La actividad específica, dependiente de manganeso de la ACs fue descrita por primera vez por T. Braun et al. (1975, PNAS 73:1097ff) en testículos y espermatozoides de ratas. N. Okamura et al. (1985, J. Biol. Chem 260(17):9699ss) demostró

que la sustancia que estimula la actividad de la ACs en el líquido seminal de verracos era el bicarbonato. También se pudo demostrar que solamente en el testículo y los espermatozoides de ratas, pero no en otros tejidos se podía comprobar que la actividad de AC se estimula con bicarbonato. La ACs de testículo de rata fue purificada y secuenciada por primera vez por el grupo Buck y Levin (J. Buck et al. 1999 PNAS 96:79ss, WO 01/85753). Las propiedades esperadas (p. ej. capacidad de estimulación con bicarbonato y magnesio) fueron confirmadas en la proteína expresada recombinante (Y. Chen et al. 2000 Science 289:625ss).

Los datos sobre la distribución del ARNm de la ACs y sobre la actividad de la ACs que se estimula con bicarbonato permiten inferir una expresión de la enzima específica del testículo y los espermatozoides (ML Sinclair et al. 2000 Mol Reprod Develop 56:6ff; N Okamura et al. 1985 J. Biol. Chem 260(17):9699ss; J. Buck et al. 1999 PNAS 96:79ss). el ARNm de la ACs sólo se expresa en el testículo en estadios posteriores de las células germinales que se convierten en espermatozoides, pero no en células somáticas (ML Sinclair et al. 2000 Mol Reprod Develop 56:6ss).

Para la función de la ACs en los espermatozoides de los mamíferos existe una serie de análisis farmacológicos. Antes de poder atravesar la zona pelúcida del óvulo para fundirse a continuación con la oolema del óvulo, los espermatozoides

223
217

deben estar preparados para esta funcionalidad. Este proceso, la capacitación de los espermatozoides, ha sido bien estudiado. Un espermatozoide capacitado se caracteriza por un patrón de movimiento modificado y por la capacidad de recorrer, gracias a un estímulo apropiado, el proceso de la reacción acrosómica (secreción de enzimas líticas que probablemente sirven para que el espermatozoide atraviese la zona pelúcida). La capacitación espermática se lleva a cabo *in vivo* e *in vitro*, entre otros por un aumento de la concentración de bicarbonato en el medio (PE Visconti & GS Kopf (1998) Biol Reprod 59:1ss; E de Lamirande et al. 1997 Mol Hum Reprod 3(3):175ss). La capacitación espermática también puede ser estimulada agregando análogos de AMPc apropiados que atraviesan la membrana, p. ej. db-AMPc, y un inhibidor que inhibe su desintegración (p. ej. IBMX). La probable dependencia de la función del espermatozoide de la ACs sólo se confirmó hace poco tiempo por medio de un modelo genético de deleción, denominado "ratón noqueado" (G Esposito et al. 2004 PNAS 101(9):2993ss). Los ratones macho que carecen del gen para la ACs, presentan una espermatogénesis normal, pero no son infértiles. Los espermatozoides presentan defectos de movimiento y no están en condiciones de fertilizar un óvulo. Los animales no presentan otros defectos o anormalidades, lo cual contradice otras funciones hipotéticas de la ACs (JH Zippin et al 2003 FASEB 17:82ss)).

248
224

La ACs posee una secuencia de tipo único y sólo presenta escasa homología con otras adenilato ciclasas somáticas. Es la única adenilato ciclasa presente en el esperma de los mamíferos y la actividad es esencial para la movilidad y la capacitación de los espermatozoides. De allí que los inhibidores específicos de la ACs ofrecen una posibilidad importante para regular la fertilidad masculina.

Por esta razón, los medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de las reivindicaciones 1-3, son objeto de la presente invención.

También es objeto de la presente invención el uso de los compuestos de las reivindicaciones 1-3

Para usar los compuestos de la invención como medicamentos se los convierte en un preparado farmacéutico que para la aplicación enteral o parenteral contiene, además de la sustancia activa, vehículos farmacéuticos orgánicos o inorgánicos inertes apropiados, como por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, azúcar de leche, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles etc.. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser sólidas, p. ej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, supositorios, cápsulas o líquidas, p. ej. en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones. Opcionalmente contienen además, sustancias auxiliares como conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes; sales para modificar la

presión osmótica o amortiguadores.

Estos preparados farmacéuticos también son objeto de la presente invención.

Para aplicación parenteral son apropiadas particularmente las soluciones o suspensiones inyectables, especialmente las soluciones acuosas de los compuestos activos en aceite de ricino polihidroxietoxilado.

Como vehículo también se pueden usar sustancias auxiliares tensioactivas como sales de ácidos biliares o fosfolípidos animales o vegetales, aunque también mezclas de los mismos y liposomas o sus componentes.

Para la aplicación oral son apropiadas, especialmente comprimidos, comprimidos recubiertos o cápsulas con talco y/o vehículos o fijadores de hidrocarburos y/o como p. ej. lactosa, almidón de maíz o papa. La aplicación también puede realizarse en forma líquida como p. ej. en forma de jugo opcionalmente con edulcorante.

Para la aplicación vaginal son apropiados y habituales los supositorios.

Las aplicaciones enterales, parenterales, vaginales y orales son igualmente objeto de la presente invención.

La dosis de las sustancias activas puede variar según la vía de administración, la edad y el peso del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad a tratar y factores similares. La dosis diaria es de 0,5-1000 mg, preferentemente

50-200 mg, pudiendo administrarse la dosis como dosis única o dividida en dos o más dosis diarias.

Los compuestos de la fórmula general I de la invención son, entre otros, excelentes inhibidores de la adenilato ciclasa soluble. Los inhibidores de la adenilato ciclasa soluble provocan una reducción de la señal de la AMPc. El nivel de la AMPc es determinante para el control de los procesos que desempeñan un papel importante en la proliferación celular, la diferenciación celular y la apóptosis. Las enfermedades como p. ej. el cáncer, en las cuales es decisiva la disminución del nivel de AMPc, pueden ser moduladas por medio de inhibidores de la adenilato ciclasa soluble. Esta modulación puede tener efectos profilácticos y terapéuticos para los pacientes que sufren tales enfermedades.

Actualmente, las enfermedades como el cáncer, que vienen acompañadas de una proliferación celular, se tratan p. ej. con terapia de rayos y quimioterapia. Estos procedimientos no son específicos y tienen un elevado potencial de efectos secundarios. De allí que la puesta a disposición de nuevas sustancias que actúan directamente en el objetivo son ventajosas. Son objeto de la presente invención, sustancias que modulan la producción de AMPc por inhibición de la adenilato ciclasa soluble. De esta manera es posible, por ejemplo, reducir o inhibir la proliferación celular anormal por medio de una regulación o inhibición de la producción de

AMPc. Usando las sustancias de la invención es posible inhibir la adenilato ciclasa soluble, lo cual tiene por consecuencia una disminución de la proliferación celular. Son objeto de la presente invención, medicamentos para el tratamiento de enfermedades que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I y medicamentos con sustancias de formulación y vehículos apropiados. Las enfermedades se caracterizan porque son provocadas por trastornos del metabolismo de AMPc del „second messenger".

Una disminución de la concentración de AMPc por inhibición de la adenilato ciclasa soluble puede poner a disposición medios para la modulación de la capacitación espermática. Es objeto de la presente invención, el uso de las sustancias de la invención para reducir y/o inhibir la fertilidad de la célula germinal masculina por reducción o inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa soluble y la capacitación de espermatozoides resultante de la misma.

Mediante la administración de una cantidad efectiva de una sustancia que produce la inhibición de la producción de AMPc se puede impedir la fertilización del óvulo. También es objeto de la presente invención, el uso de los compuestos de la fórmula general I para la preparación de un medicamento no hormonal para la contracepción.

Si no se describe la preparación de los compuestos de partida, se trata de compuestos conocidos o análogos de com-

puestos conocidos o que pueden prepararse con procedimientos que se describen en la presente. Igualmente es posible llevar a cabo todas las reacciones que se describen en la presente en reactores paralelos o por medio de técnicas de trabajo combinatorias.

Las mezclas de isómeros se pueden separar para obtener los enantiómeros o isómeros E/Z con métodos habituales como p.ej., cristalización, cromatografía o formación de sales.

La preparación de las sales se lleva a cabo de manera habitual mezclando una solución de los compuestos de la fórmula I con la cantidad equivalente o un exceso de una base o un ácido, que opcionalmente está en solución y separando el precipitado o elaborando la solución de manera habitual.

Preparación de los compuestos de la invención

Los siguientes ejemplos explican la preparación de los compuestos de la

fórmula general (I) de la invención sin limitar a estos ejemplos el alcance de los compuestos reivindicados.

Los compuestos de la fórmula general (I) de la invención se pueden obtener como se describe a continuación.

Paso 1 Acoplamiento de amida

Se disuelve un ácido carboxílico (1,0 equivalente) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml/1 mmol), se mezcla con N-oxid de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridin-1-ilmetilen]-N-metilmetanaluminiohexafluorofosfato (HATU) (1,1

equivalente) y la amina que se desea acoplar (1,0 equivalente). A continuación se adiciona etildiisopropilamina (1,1 equivalente) a 0°C y la mezcla se agita 22 horas a temperatura ambiente. Luego se mezcla la mezcla con agua helada (35 ml/1 mmol ácido carboxílico), y se agita 30 min a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se absorben y se secan al aire. El producto se usa en la etapa siguiente sin otra purificación o se purifica cromatográficamente.

Paso 2: Reducción del grupo nitro:

Se coloca el compuesto nitro (1,0 equivalente) en metanol (10 ml/1 mmol) y agua (0,03 ml/1 mmol), se mezcla con formiato de amonio (5 equivalentes) y con cantidades catalíticas de paladio sobre carbón (10%) y se cuece 3 horas a 90°C al reflujo. A continuación se absorbe sobre Celite y se lava con metanol hirviendo. Después de eliminar el solvente se mezcla el residuo con agua (7 ml/1 mmol amida) y los cristales resultantes se absorben. Si no se forman cristales, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo o diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio.A continuación se retira el solvente a presión reducida.

Paso 3: Acoplamiento con cloruros de arilsulfonilo:

La amina formada (1,0 equivalente) se disuelve en DMF (10 ml/1 mmol), se mezcla a 0°C con etildiisopropilamina (1,5 equivalentes) y cloruro de ácido arilsulfónico (1,0

equivalente) y se agita una hora a temperatura ambiente. El solvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía.

Paso 4: Bromación:

Se disuelve éster etílico del ácido 5-nitroindol-2-carboxílico (1,0 equivalente) en tetrahidrofurano (5 ml/1 mmol) y se mezcla con N-bromosuccinimida (1,0 equivalente). Después de 30 min se agrega agua y 20 min más tarde se absorben los cristales formados. Si no se forman cristales, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente se realiza la purificación cromatográfica del residuo.

Paso 5 Saponificación:

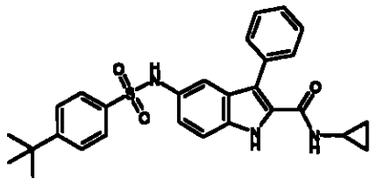
Los compuestos de éster (1,0 equivalente) se mezclan con 19 equivalentes de una solución 1M de hidróxido de sodio en etanol/agua (1/1). Al cabo de 6 horas a temperatura ambiente se retira el etanol a presión reducida, se diluye con agua y se ajusta a pH 2 con ácido sulfúrico acuoso al 10%. A continuación se absorben los cristales formados.

Paso 6 Acoplamiento con ácidos arilborónicos:

Se suspende éster del ácido 3-bromoindol-2-carboxílico (1,0 equivalente) con ácido arilborónico (1,5 equivalente) en toluenol/etanol 1:1 (40 ml/1 mmol éster) y se mezcla con solución 1M de carbonato de sodio (2,5 equivalentes) y clo-

ruro de litio (2,8 equivalentes). Después de adicionar tetrakis(trifenilfosfin)-paladio (0,08 equivalente), la mezcla de reacción se somete 8 horas al reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye con acetato de etilo (70 ml/ 1mmol éster) y 10 min más tarde se absorbe sobre Celite. El filtrado se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente se realiza la purificación cromatográfica del residuo.

Ejemplo 1: Ciclopropilamida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (423 mg, 1,5 mmol) con ciclopropilamina (0,105 ml, 1,5 mmol) se obtienen 445 mg (93%) del producto ciclopropilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico, que se hace reaccionar en la etapa siguiente sin otra purificación.

Según el paso 2, después de hacer reaccionar ciclopropilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (445mg, 1,39 mmol) con formiato de amonio (438 mg, 6,95 mmol) en presencia de paladio sobre carbón (44mg) se obtie-

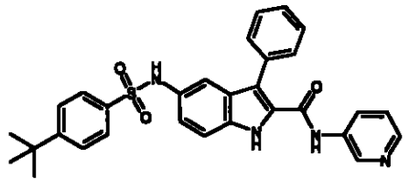
nen 289 mg (72%) del producto ciclopropilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico..

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0,28-0,36 (m, 2H), 0,60-0,68 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 5,00 (br, 2H), 6,60-6,68 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,22-7,38(m, 2H), 7,40-7,50 (m, 4H), 11,19 (s, 1H).

Según el paso 3, después de hacer reaccionar ciclopropilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (145 mg, 0,5 mmol) con cloruro del ácido 4-ter-butilbencensulfónico (116 mg, 0,5 mmol) y purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 190 mg (78%) del producto ciclopropilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0,32-0,37 (m,2H), 0,59-0,65 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 2,67-2,76 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 5H), 9,79 (s, 1H), 11,66 (s, 1H).

Ejemplo 2: Piridin-3-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (423 mg, 1,5 mmol) con

227
233

3-aminopiridina (141 mg, 1,5 mmol) se obtienen 494 mg (93%) del producto piridin-3-ilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico, que se hace reaccionar en la etapa siguiente sin otra purificación.

Según el paso 2, después de hacer reaccionar piridin-3-ilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (494mg, 1,39 mmol) con formiato de amonio (435 mg, 6,90 mmol) en presencia de paladio sobre carbón (49 mg) se obtienen 257 mg (72%) del producto piridin-3-ilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico..

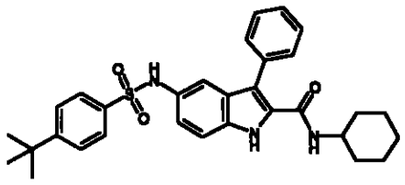
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 4,98 (br, 2H), 6,70-6,78 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,40-7,58 (m, 4H), 8,00 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).

Según el paso 3, después de hacer reaccionar (128 mg, 0,39 mmol) con cloruro del ácido 4-ter-butilbencensulfónico (90 mg, 0,39 mmol) y purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 140 mg (68%) del producto piridin-3-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,26 (s, 9H), 7,09 (dd, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 7H), 7,54 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,95-7,97 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 11,97 (s, 1H).

228
234

Ejemplo 3: Ciclohexilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (423 mg, 1,5 mmol) con ciclohexilamina (149 mg, 1,5 mmol) se obtienen 504 mg (93%) del producto ciclohexilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico, que se hace reaccionar en la etapa siguiente sin otra purificación.

Según el paso 2, después de hacer reaccionar ciclohexilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (504mg, 1,39 mmol) con formiato de amonio (438 mg, 6,95 mmol) en presencia de paladio sobre carbón (50 mg) se obtienen 367 mg (79%) del producto ciclohexilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0,92-1,16 (m, 3H), 1,18-1,31 (m, 2H), 1,38-1,55 (m, 3H), 1,62-1,76 (m, 2H), 3,61-3,78 (m, 1H), 4,82 (br, 2H), 6,58-6,74 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,43-7,54 (m, 4H), 11,25 (s, 1H).

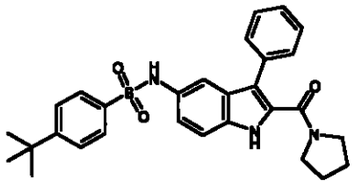
Según el paso 3, después de hacer reaccionar ciclohexilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (183 mg, 0,55 mmol) con cloruro del ácido 4-ter-

229
235

butilbencensulfónico (128 mg, 0,55 mmol) y purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 231 mg (79%) del producto ciclohexilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0,98-1,09 (m, 3H), 1,19-1,32 (m, 11H), 1,50-1,53 (m, 3H), 1,66-1,70 (m, 2H), 3,65-3,74 (m, 1H), 6,97-7,06 (m, 3H), 7,29-7,48 (m, 6H), 7,51 (d, 2H), 7,57(d, 2H), 9,79 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

Ejemplo 4: 4-ter-butil-N-[3-fenil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-5-il]-bencen- sulfonamida



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (423 mg, 1,5 mmol) con pirrolidina (0,124 mg, 1,5 mmol) se obtienen 430 mg (85%) del producto 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-il-metanona que se hace reaccionar en la etapa siguiente sin otra purificación.

Según el paso 2, después de hacer reaccionar 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-il-metanona (430 mg, 1,28 mmol) con formiato de amonio (404 mg, 6,41 mmol) en presencia de paladio sobre carbón (43 mg) se obtienen 255 mg (65%)

230
236

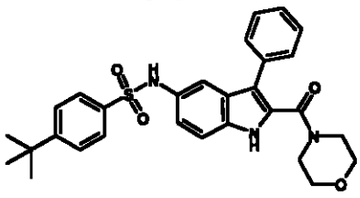
del producto (5-amino-3-fenil-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-il-metanona.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,44-1,60 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 4,90 (br, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,38-7,50 (m, 4H), 11,25 (s, 1H).

Según el paso 3, después de hacer reaccionar (5-amino-3-fenil-1H-indol-2-il)pirrolidin-1-il-metanona (128 mg, 0,42 mmol) con cloruro del ácido 4-ter-butilbencensulfónico (98 mg, 0,42 mmol) y purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 160 mg (76%) del producto 4-ter-butil-N-[3-fenil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-5-il]-bencen, sulfonamida..

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 1,49-1,55 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 7,01 (dd, 1H), 7,24-7,34 (m, 5H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,85 (s, 1H), 11,72 (s, 1H).

Ejemplo 5: 4-ter-butil-N-[2-(morfolin-4-carbonil)-3-fenil-1H-indol-5yl]-bencen-sulfonamida



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (423 mg, 1,5 mmol) con

231
237

morfolina (0,131 ml, 1,5 mmol) se obtienen 487 mg (92%) del producto morfolin-4-il-(5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-il)-metanona, que se hace reaccionar en la etapa siguiente sin otra purificación.

Según el paso 2, después de hacer reaccionar morfolin-4-il-(5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-il)-metanona (487 mg, 1,39 mmol) con formiato de amonio (438 mg, 6,95 mmol) en presencia de paladio sobre carbón (49 mg) se obtienen 393 mg (88%) del producto (5-amino-3-fenil-1H-indol-2yl)-morfolin-4-ilmetanona.

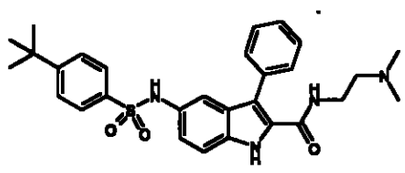
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 2,78-3,70 (m, 8H), 4,70 (br, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,29-7,51 (m, 5H), 11,30 (s, 1H).

Según el paso 3, después de hacer reaccionar (5-amino-3-fenil-1H-indol-2-il)-morfolin-4-ilmetanona (196 mg, 0,61 mmol) con cloruro del ácido 4-ter-butilbencensulfónico (142 mg, 0,61 mmol) y purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 280 mg (88%) del producto 4-ter-butil-N-[2-(morfolin-4-carbonil)-3-fenil-1H-indol-5-il]-bencen, sulfonamida.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,75-3,10 (br, 4H), 3,30-3,60 (br, 4H), 7,02 (dd, 1H), 7,21-7,30 (m, 5H), 7,42-7,61 (m, 6H), 9,85 (s, 1H), 11,78 (s, 1H).

Ejemplo 6: (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

232
238



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (1,0 g, 3,54 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (312 mg, 3,54 mmol) se obtienen 557 mg (44%) del producto (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico, que se hace reaccionar en la etapa siguiente sin otra purificación.

Según el paso 2, después de hacer reaccionar (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico- (557 mg, 1,58 mmol) con formiato de amonio (498 mg, 7,90 mmol) en presencia de paladio sobre carbón (87 mg) se obtienen 386 mg (75%) del producto (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico. NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 2,03 (s, 6H), 2,21 (t, 2H), 3,24 (q, 2H), 4,95 (br, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,34-7,50 (m, 5H), 11,25 (s, 1H).

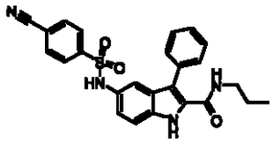
Según el paso 3, después de hacer reaccionar (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (229 mg, 0,71 mmol) con cloruro del ácido 4-ter-butilbencensulfónico (165 mg, 0,71 mmol), de purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-10% metanol)) se obtienen 300 mg de sólido que se disuelve en diclorometano y se lava con solución acuosa 1N KOH. Después

233
239

de secar sobre sulfato de sodio y retirar el solvente se obtienen 90 mg (24%) del producto (2-dimetilamino-etil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 2,00 (s, 6H), 2,25 (t, 2H), 3,24 (q, 2H), 7,00-7,10 (m, 3H), 7,21-7,60 (m, 10H), 9,80 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

Ejemplo 7 Propil-amida del ácido 5-(4-cianobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (423 mg, 1,5 mmol) con propilamina (89 mg, 1,5 mmol) se obtienen 450 mg (93%) del producto propilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico que se hace reaccionar en la etapa siguiente sin otra purificación.

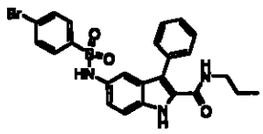
Según el paso 2, después de hacer reaccionar propilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (400 mg, 1,24 mmol) con formiato de amonio (390 mg, 6,18 mmol) en presencia de paladio sobre carbón (40 mg) se obtienen 281 mg (77%) del producto propilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0,76 (t, 3H), 1,33-1,40 (m, 2H),

3,11 (q, 2H), 4,64 (br, 2H), 6,62-66 (m, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 4H), 11,19 (s, 1H).

Según el paso 3, después de hacer reaccionar propilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (146 mg, 0,5 mmol) con cloruro 4-cianobencensulfónico (121 mg, 0,60 mmol) y purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 41 mg (18%) del producto propilamida del ácido 5-(4-cianobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0,76 (t, 3H), 1,31-1,43 (m, 2H), 3,11 (q, 2H), 6,96 (dd, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,27-,749 (m, 7H),7,77 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 10,08 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

Ejemplo 8 Propil-amida del ácido 5-(4-bromobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

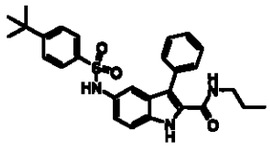


Según el paso 3, después de hacer reaccionar propilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (146 mg, 0,5 mmol) con cloruro 4-bromobencensulfónico (153 mg, 0,60 mmol) y purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtie-

nen 91 mg (35%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0,76 (t, 3H), 1,31-1,43 (m, 2H), 3,11 (q, 2H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,26-7,49 (m, 7H), 7,53 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 9,86 (s, 1H), 11,73 (s, 1H).

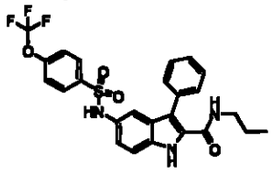
Ejemplo 9 Propilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico



Según el paso 3, después de hacer reaccionar propilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (146 mg, 0,5 mmol) con cloruro del ácido 4-ter-butilbencensulfónico (139 mg, 0,60 mmol) y purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 52 mg (21%) del producto.

NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,73 (t, 3H), 1,29-1,41 (m, 11H), 3,22 (q, 2H), 5,92 (t, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,34-7,61 (m, 10H), 9,55 (s, 1H).

Ejemplo 10 Propilamida del ácido 5-(4-(trifluorme-toxi)bencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico



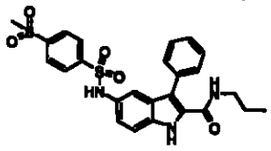
Según el paso 3, después de hacer reaccionar propilamida del

242
236

ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (146 mg, 0,5 mmol) con cloruro del ácido 4-(trifluormetoxi)bencensulfonílico (156 mg, 0,60 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo), se obtienen 106 mg (41%) del producto.

NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,73 (t, 3H), 1,28-1,38 (m, 2H), 3,22 (q, 2H), 5,95 (t, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,37-7,51 (m, 6H), 7,71 (d, 2H), 9,81 (s, 1H).

Ejemplo 11 Propilamida del ácido 5-(4-(metilsulfonilo)bencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico



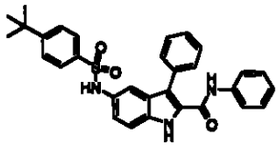
Según el paso 3, después de hacer reaccionar propilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (146 mg, 0,50 mmol) con cloruro de 4-metilsulfonilbencensulfonilo (153 mg, 0,60 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)), se obtienen 87 mg (39%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0,76 (t, 3H), 1,31-1,43 (m, 2H), 3,11 (q, 2H), 3,25 (s, 3H), 7,00 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,10 (d, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

Ejemplo 12 Fenilamida del ácido 5-(4-terbutilbencensul-

243
237

fonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico



Según el paso 1, después de hacer reaccionar el ácido 5-nitro-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico (1,27 g mg, 4,5 mmol) con anilina (419 mg, 1,5 mmol) se obtiene con rendimiento cuantitativo el producto fenilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico, el cual se hace reaccionar en la siguiente fase sin purificación alguna.

Según el paso 2, después de hacer reaccionar fenilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (1,61 g, 4,5 mmol) con formiato de amonio (1,42 g, 22,5 mmol) en presencia de paladio sobre carbono (160 mg) se obtienen 1,19 mg (81%) del producto fenilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 4,90 (br, 2H), 6,68-6,72 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,20-7,40 (m, 4H), 7,44-7,60 (m, 6H), 9,38 (s, 1H), 11,5 (s,1 H).

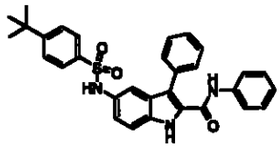
Según el paso 3, después de hacer reaccionar fenilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (164 mg, 0,5 mmol) con cloruro del ácido 4-terbutilbencensulfónico (116 mg, 0,50 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 117 mg (44%) del producto fenilamida del ácido

244
258

5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,26 (s, 9H), 7,08 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,28-7,51 (m, 10H), 7,55 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,65 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,94 (s, 1H).

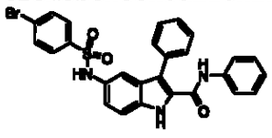
Ejemplo 13 Fenilamida del ácido 5-(4-cianobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico



Según el paso 3, después de hacer reaccionar fenilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (164 mg, 0,50 mmol) con cloruro de 4-cianobencensulfonilo (100 mg, 0,50 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 35 mg (14%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,04-7,11 (m, 3H), 7,46-7,51 (m, 10H), 7,80 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 9,66 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 11,99 (s, 1H).

Ejemplo 14 Fenilamida del ácido 5-(4-bromobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico



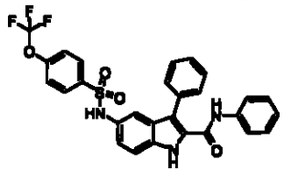
Según el paso 3, después de hacer reaccionar fenilamida

245
239

del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (164 mg, 0,50 mmol) con cloruro de 4-bromobencensulfonilo (127 mg, 0,50 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 76 mg (27%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,02-7,10 (m, 3H), 7,28-7,51 (m, 10H), 7,57 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 9,67 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,98 (s, 1H).

Ejemplo 15 Fenililamida del ácido 5-(4-(trifluormetoxi)bencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

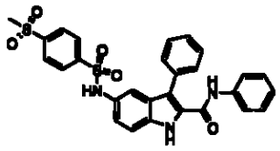


Según el paso 3, después de hacer reaccionar fenilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (164 mg, 0,50 mmol) con cloruro de 4-(trifluormetoxi)bencensulfonilo (130 mg, 0,50 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo), se obtienen 161 mg (58%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,02-7,09 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28-7,57 (m, 12H), 7,77 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 9,67 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 11,98 (s, 1H).

Ejemplo 16 Fenilamida del ácido 5-(4-(metilsulfonilo)bencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

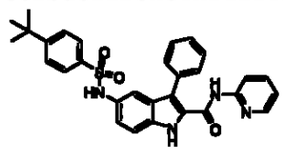
240 246



Según el paso 3, después de hacer reaccionar fenilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (164 mg, 0,5 mmol) con cloruro de 4-metilsulfonilbencensulfonilo (127 mg, 0,50 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 140 mg (51%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 3,27 (s, 3H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,28-7,51 (m, 10H), 7,91 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 9,66 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 11,99 (s, 1H).

Ejemplo 17 Piridin-2-ilamida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (1,27 g, 4,5 mmol) con 2-aminopiridina (423 mg, 4,5 mmol) se obtienen 1,46 g (90%) del producto piridin-2-ilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico, el cual se hace reaccionar en la siguiente fase sin purificación alguna.

Según el paso 2, después de hacer reaccionar piridin-2-ilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

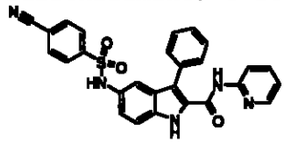
(1,45 g, 4,05 mmol) con formiato de amonio (1,27 g, 20,23 mmol) en presencia de paladio sobre carbono (145 mg) se obtienen 490 mg (37%) del producto piridin-2-ilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 5,40 (br, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,43-7,53 (m, 5H), 7,79 (td, 1H), 8,15-8,23 (m, 2H), 9,00 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

Según el paso 3, después de hacer reaccionar piridin-2-ilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (98 mg, 0,3 mmol) con cloruro de 4-terbutilbencensulfonilo (70 mg, 0,3 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato etílico (0-100% acetato etílico)) 72 mg (45%) del producto piridin-2-ilamida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,26 (s, 9H), 7,06-7,12 (m, 3H), 7,36-7,60 (m, 10H), 7,80 (td, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 12,1 (s,1 H).

Ejemplo 18 Piridin-2-ilamida del ácido 5-(4-cianobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

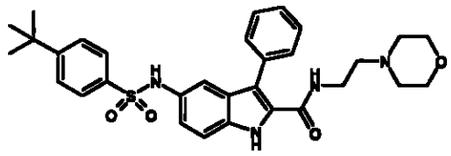


Según el paso 3, después de hacer reaccionar piridin-2-ilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (98

mg, 0,3 mmol) con cloruro de 4-terbutilbencensulfonilo (60 mg, 0,3 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato etílico (0-100% acetato etílico)) se obtienen 49 mg (33%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 6,99 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,36-7,54 (m, 6H), 7,77-7,84 (m, 3H), 8,05 (d, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 9,34 (s, 1H), 10,12 (s,1H), 12,09 (s, 1H).

Ejemplo 19 (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (423 mg, 1,5 mmol) con 4-(2-aminoetil)morfolina (0,197 ml, 1,5 mmol) se obtienen 528 mg (89%) del producto (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico,el cual se hace reaccionar en la siguiente fase sin purificación alguna.

Según el paso 2, después de hacer reaccionar (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (521 mg, 1,32 mmol) con formiato de amonio (416 mg, 6,60 mmol) en presencia de paladio sobre carbono (52 mg) se obtienen 337 mg (70%) del producto (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-

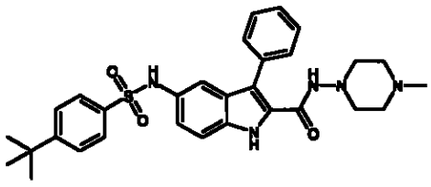
carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 2,16-2,22 (m, 4H), 2,25 (t, 2H), 3,26 (q, 2H), 3,40-3,48 (m, 4H), 4,75 (br, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,32-7,56 (m, 5H), 11,28 (s, 1H).

Según el paso 3, después de hacer reaccionar (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (330 mg, 0,91 mmol) con cloruro del ácido 4-terbutilbencensulfónico (212 mg, 0,91 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) 130 mg (25%) del producto (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 2,25-2,36 (m, 6H), 3,27 (q, 2H), 3,40-3,41 (m, 4H), 6,98 (t, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,29-7,51 (m, 6H), 7,53 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,79 (s, 1H), 11,73 (s, 1H).

Ejemplo 20 (4-metilpiperazin-1-il)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.



Según el paso 1, después de hacer reaccionar el ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (423 mg, 1,5 mmol)

con 1-amino-4-metilpiperazina (0,282 ml, 1,5 mmol) se obtiene con rendimiento cuantitativo el producto (4-metilpiperazin-1-il)amida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico, y después de una purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-30% metanol)).

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 2,60 (s, 3H), 2,85-3,10 (m, 8H), 7,40-7,60 (m, 5H), 7,64 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 12,60 (s, 1H).

Según el paso 2, después de hacer reaccionar (4-metilpiperazin-1-il)amida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (830 mg, 2,19 mmol) con formiato de amonio (688 mg, 10,91 mmol) en presencia de paladio sobre carbono (83 mg) y de purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-40% metanol)) se obtienen 720 mg (94%) del producto (4-metilpiperazin-1-il)amida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 2,35 (s, 3H), 2,60-2,80 (m, 8H), 6,60-6,70 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,38-7,50 (m, 4H), 8,42 (s, 1H), 11,25 (s, 1H).

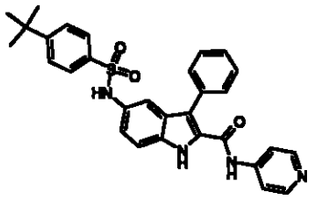
Según el paso 3, después de hacer reaccionar (4-metilpiperazin-1-il)amida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (720 mg, 2,06 mmol) con cloruro del ácido 4-terbutilbencensulfónico (476 mg, 2,06 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-30% metanol)) 170 mg (15%) del producto (4-

245
251

metil-piperazin-1-il)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 2,65 (s, 3H), 3,03-3,16 (m, 8H), 7,03 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 4H), 9,08 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,80 (s, 1H).

Ejemplo 21 Piridin-4-ilamida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (1,0 g, 3,54 mmol) con 4-aminopiridina (382 mg, 3,54 mmol) se obtienen 1,16 g (91%) del producto piridin-4-ilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico, el cual se hace reaccionar en la siguiente fase sin purificación alguna.

Según el paso 2, después de hacer reaccionar piridin-4-ilamida del ácido 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (280mg, 0,75 mmol) con formiato de amonio (237 mg, 3,76 mmol) en presencia de paladio sobre carbono (28 mg) se obtienen 110 mg (43%) del producto piridin-4-ilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 5,05 (br, 2H), 6,70-6,74 (m, 2H),

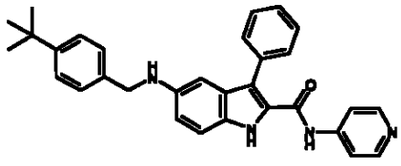
246
252

7,24 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,41-7,50 (m, 6H), 8,41 (d, 2H), 9,95 (s, 1H), 11,16 (s, 1H).

Según el paso 3, después de hacer reaccionar piridin-4-ilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (33 mg, 0,10 mmol) con cloruro del ácido 4-terbutilbencensulfónico (28 mg, 0,12 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) 17 mg (32%) del producto piridin-4-ilamida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,26 (s, 9H), 7,11 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,31-7,61 (m, 12H), 8,43 (d, 2H), 9,87 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 12,00 (1H).

Ejemplo 22 Piridin-4-ilamida del ácido 5-(4-terbutilbencilamino)-3-fenil-1H-indol-2carboxílico



Se introduce piridin-4-ilamida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (270 mg, 0,82 mmol) y 4-terbutilbenzaldehído (146 mg, 0,90 mmol) en 34 ml xilol, se mezcla con tetraetilato de titanio (0,34 ml, 1,64 mmol) y se cuece al reflujo durante 9 horas. Después de extraer el solvente y de purificar por cromatografía el sedimento (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo))

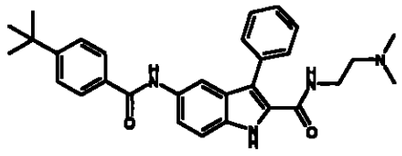
se obtienen 130 mg (33%) del producto piridin-4-ilamida del ácido 5-{[1-(4-terbutilfenil)-metiliden]-amino}-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,30 (s, 9H), 7,38-7,63 (m, 12H), 7,88 (d, 2H), 8,44 (d, 2H), 8,69 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).

Se disuelve piridin-4-ilamida del ácido 5-{[1-(4-terbutilfenil)-metiliden]-amino}-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (70 mg, 0,15 mmol) en 5 ml metanol y se mezcla a 0°C con borhidruro de sodio (44 mg, 1,14 mmol). Se interrumpe la reacción añadiendo agua. Tras la extracción con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas unificadas con solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato de sodio. Después de extraer el solvente y de purificar por cromatografía el sedimento (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 50 mg (71%) del producto piridin-4-ilamida del ácido 5-(4-terbutilbencilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,27 (s, 9H), 4,18 (d, 2H), 5,91 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,20-7,45 (m, 10H), 7,48 (d, 2H), 8,43 (d, 2H), 9,90 (s, 1H), 11,56 (s, 1H).

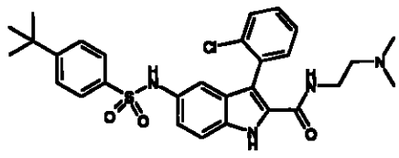
Ejemplo 23 (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbenzoilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico



Se introduce ácido 4-terbutilbenzoico (185 mg, 1,04 mmol) en 5ml DME y se mezcla a 0°C con cloruro de tionilo (0,09 ml, 1,24 mmol). 30 min. Después, se añade (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-amino-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico (500 mg, 1,55 mmol) y seguidamente se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Se interrumpe la reacción añadiendo 5 ml de una solución acuosa al 10% del ácido cítrico, seguidamente, se lleva la solución a un ámbito básico con solución saturada de bicarbonato de sodio. Tras la extracción con acetato de etilo, se secan las fases orgánicas unificadas sobre sulfato de sodio. Tras extraer el solvente bajo presión reducida y purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-10% metanol)).el rendimiento del producto es de 22 mg (3%).

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,31 (s, 9H), 2,00 (s, 6H), 2,22 (t, 2H), 3,38 (q, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,38-7,56 (m, 8H), 7,61 (dd, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

Ejemplo 24 (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2-clorofenil-1H-indol-2-carboxílico



Según el paso 2, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico (500 mg, 2,13 mmol) con formiato de amonio (671 mg, 10,65 mmol) en presencia de paladio sobre carbono (50 mg) se obtienen 330 mg (76%) de éster etílico del ácido 5-amino-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,32 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 4,70 (br, 2H), 6,64-6,72 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 11,40 (s, 1H).

Según el paso 3, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 5-amino-1H-indol-2-carboxílico (160 mg, 0,78 mmol) con cloruro del ácido 4-terbutilbencensulfónico (181 mg, 0,78 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 270 mg (86%) del producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 1,32 (t, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 9,97 (s, 1H), 11,35 (s, 1H).

Según el paso 4, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico (270 mg, 067 mmol) con N-bromosuccinimida (120

250
256

mg, 0,67 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 240 mg (75%) del producto éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 1,32 (t, 3H), 4,34 (q, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 10,10 (s, 1H), 12,1 (s, 1H).

Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico (400 mg, 0,83 mmol) con ácido 2-clorofenilborónico (186 mg, 1,19 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 320 mg (70%) del producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,02 (t, 3H), 1,25 (s, 9H), 4,10-4,20 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,46-7,58 (m, 5H), 9,80 (s, 1H), 12,08 (s, 1H).

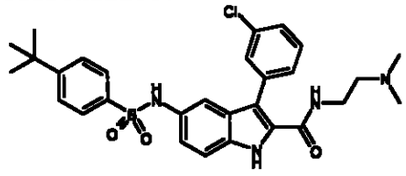
Según el paso 5, después de hacer reaccionar (320 mg, 0,63 mmol) con 11,5 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtienen 290 mg (95%) del producto ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 6,77 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,48-7,56 (m, 5H), 9,80 (s, 1H), 11,90 (s, 1H), 12,75 (br, 1H).

Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico (290 mg, 0,6 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,066 ml, 0,6 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 180 mg (54%) del producto (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 1,96 (s, 6H), 2,19 (t, 2H), 3,18-3,23 (m, 2H), 6,73-6,74 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40-7,53 (m, 6H), 7,59 (dd, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,80 (s, 1H).

Ejemplo 25 (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.



Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico (400 mg, 0,83 mmol) con ácido 3-

clorofenilborónico (186 mg, 1,19 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 300 mg (66%) del producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,15 (t, 3H), 1,25 (s, 9H), 4,22 (q, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,20-7,28 (m,1H), 7,34-7,45 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,92 (s, 1H), 12,05 (s, 1H).

Según el paso 5, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico (300 mg, 0,58 mmol) con 10,9 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtienen 240 mg (85%) del producto ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.

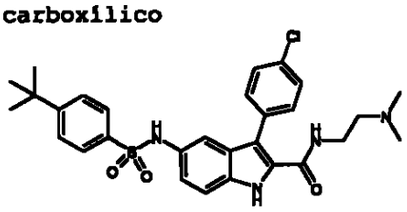
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,23 (s, 9H), 7,06 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,34-7,45 (m, 4H), 7,51 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 9,89 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 12,20 (br, 1H).

Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico (240 mg, 0,5 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,054 ml, 0,5 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 90 mg (33%) del producto (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-clorofenil)-1H-

indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,23 (s, 9H), 2,06 (s, 6H), 2,25 (t, 2H), 3,24 (q, 2H), 7,04-7,07 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,32-7,35 (m, 3H), 7,45-7,59 (m, 6H), 9,86 (s, 1H), 11,82 (s, 1H).

Ejemplo 26 (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico



Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico (500 mg, 1,05 mmol) con ácido 4-clorofenilborónico (236 mg, 1,5 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 396 mg (74%) del producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,15 (t, 3H), 1,25 (s, 9H), 4,22 (q, 2H), 7,07 (s,1 H), 7,14 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,44-7,60 (m, 6H), 9,90 (s, 1H), 11,98 (s, 1H).

Según el paso 5, después de hacer reaccionar el producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfo-

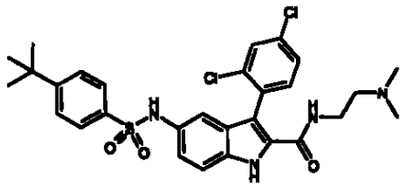
nilamino)-3-(4-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico Azb SV 148 (396 mg, 0,77 mmol) con 14,5 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtienen 302 mg (81%) del producto ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,23 (s, 9H), 7,14 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,89 (s, 1H), 11,90 (s, 1H), 12,90 (br, 1H).

Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico (335 mg, 0,69 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,08 ml, 0,69 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 112 mg (29%) del producto (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,03 (s, 6H), 2,23 (t, 2H), 3,23 (q, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,51-7,60 (m, 6H), 9,83 (s, 1H), 11,78 (s, 1H).

Ejemplo 27 (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.



Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico (400 mg, 0,83 mmol) con ácido 2,4-diclorofenilborónico (227 mg, 1,19 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 370 mg (81%) del producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,15 (t, 3H), 1,23 (s, 9H), 4,22 (q, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,42-7,56 (m, 5H), 7,70 (d, 1H), 9,89 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

Según el paso 5, después de hacer reaccionar el producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-indol-2-carboxílico (370 mg, 0,68 mmol) con 12,6 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtienen 330 mg (94%) del producto ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,23 (s, 9H), 6,78 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,42-7,58 (m, 5H),

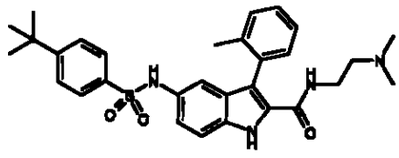
256
262

7,70 (d, 1H), 9,85 (s, 1H), 12,02 (s, 1H).

Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-indol-2-carboxílico (330 mg, 0,64 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,07 ml, 0,64 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 170 mg (45%) del producto (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,00 (s, 6H), 2,21 (t, 2H), 3,21-3,24 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 5H), 7,77 (d, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,87 (s, 1H).

Ejemplo 28 (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico. .



Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico (400 mg, 0,83 mmol) con ácido o-toluilborónico (161 mg, 1,19 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 250 mg (55%) del producto és-

ter etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,02 (s, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,88 (s, 3H), 4,11 (q, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,12-7,24 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,45-7,53 (m, 4H), 9,80 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

Según el paso 5, después de hacer reaccionar el producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico (250 mg, 0,51 mmol) con 9,4 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtiene el producto ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico en rendimiento cuantitativo.

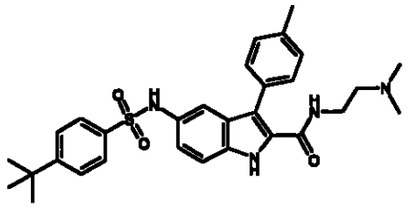
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,23 (s, 9H), 1,88 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 9,73 (s, 1H), 11,78 (s, 1H).

Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico (320 mg, 0,69 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,076 ml, 0,69 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 140 mg (38%) del producto (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico.

258
264

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 1,88 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 2,08-2,12 (m, 2H), 3,13-3,18 (m, 2H), 6,42 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,49 (2d, 4H), 9,70 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

Ejemplo 29 (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico.



Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico (500 mg, 1,05 mmol) con ácido p-toluilborónico (204 mg, 1,5 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 420 mg (82%) del producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,14 (t, 3H), 1,24 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 4H), 9,84 (s, 1H), 11,82 (s, 1H).

Según el paso 5, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-

259
265

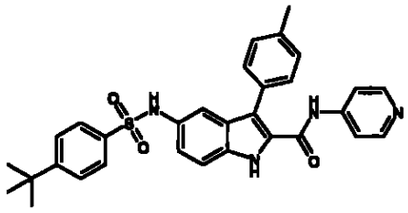
metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico (420 mg, 0,86 mmol) con 16 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtienen 340 mg (85%) del producto ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ. 1,23 (s, 9H), 2,34 (s, 3H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,50-7,60 (m, 4H), 9,75 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).

Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico (340 mg, 0,74 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,082 ml, 0,74 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, fase amina, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 260 mg (66%) del producto (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 1,99 (s, 6H), 2,19 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,21 (q, 2H), 6,94-7,03 (m, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 9,76 (s, 1H), 11,67 (s, 1H).

Ejemplo 30 Piridin-4-ilamida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

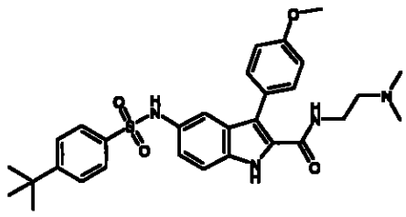


260
260

Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico (170 mg, 0,37 mmol) con 4-aminopiridina (35 mg, 0,37 mmol) se obtienen 130 mg (65%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,16-7,25 (m, 5H), 7,38 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 8,43 (d, 2H), 9,85 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 11,94 (s, 1H).

Ejemplo 31 (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico



Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico (500 mg, 1,05 mmol) con ácido 4-metoxifenilborónico (228 mg, 1,5 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 400 mg (75%) del producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,14 (t, 3H), 1,24 (s, 9H), 3,82 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,24

(d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 9,85 (s, 1H), 11,80 (s, 1H).

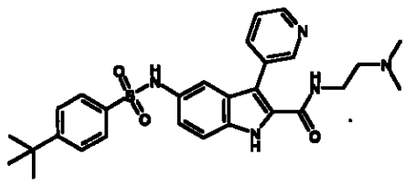
Según el paso 5, después de hacer reaccionar el producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico (420 mg, 0,86 mmol) con 15 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtiene el producto ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico en rendimiento cuantitativo.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 3,82 (s, 3H), 6,96 (d, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,80 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 12,25 (br, 1H).

Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico (390 mg, 0,82 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,091 ml, 0,82 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 200 mg (44%) del producto (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 2,01 (s, 6H), 2,22 (t, 2H), 3,22 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,93 (t, 1H), 6,98-6,99 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 9,77 (s, 1H), 11,63 (s, 1H).

Ejemplo 32 (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-ilo-1H-indol-2-carboxílico.



Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico (500 mg, 1,05 mmol) con ácido piridin-3-borónico (184 mg, 1,5 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 280 mg (56%) del producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-ilo-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,14 (t, 3H), 1,24 (s, 9H), 4,21 (q, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,40-7,60 (m, 6H), 7,72 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).

Según el paso 5, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-ilo-1H-indol-2-carboxílico (280 mg, 0,59 mmol) con 11 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtienen 260 mg (98%) del producto ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-ilo-1H-indol-2-carboxílico.

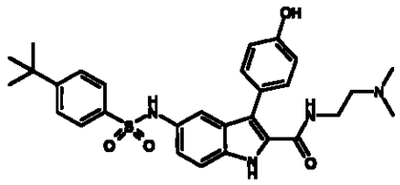
263
269

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,22 (s, 9H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,70-7,76 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-ilo-1H-indol-2-carboxílico (260 mg, 0,58 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,064 ml, 0,58 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) y de recristalizar seguidamente de diclorometano se obtienen 130 mg (43%) del producto (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-ilo-1H-indol-2-carboxílico.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 2,06 (s, 6H), 2,25 (t, 2H), 3,24 (q, 2H), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,44-7,58 (m, 6H), 7,68-7,71 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

Ejemplo 33: (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indol-2-carboxílico.

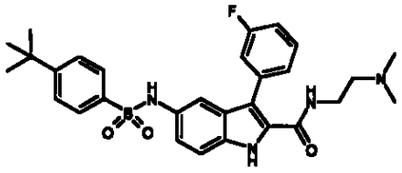


Se mezcla (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-

tert-butilbencensulfonilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico (180 mg, 0,33 mmol) con 9,70 ml de una solución de 1M tribromuro de boro en diclorometano (9,70 mmol) y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Se interrumpe la reacción añadiendo una solución saturada de bicarbonato de sodio Tras la extracción con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas unificadas con lejía de sosa 2N y una solución saturada de cloruro sódico. Tras secar sobre sulfato de sodio, de extraer el solvente y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-50% metanol)) se obtienen 60 mg (34% de la teoría) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,26 (s, 9H), 2,00 (s, 6H), 2,19 (t, 2H), 3,23 (q, 2H), 6,81-6,87 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,99-7,08 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,50-7,56 (AA`BB`, 4H), 9,58 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,58 (s, 1H).

Ejemplo 34: (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.



Éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-carboxílico:

Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etí-

lico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1*H*-indol-2-carboxílico (400 mg, 0,83 mmol) con ácido 3-fluorofenilborónico (167 mg, 1,19 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo))se obtienen 290 mg (71%)del producto. NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,17 (t, 3H), 1,24 (s, 9H), 4,23 (q, 2H), 7,05-7,65 (m, 11H), 9,88 (s, 1H), 12,01 (s, 1H)

Ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-carboxílico:

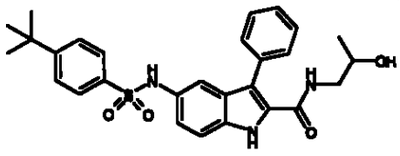
Según el paso 5, después de hacer reaccionar el producto éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (280 mg, 0,59 mmol) con 9,1 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtiene el producto en rendimiento cuantitativo. NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 6,98-7,21 (m, 5H), 7,34-7,46 (m, 6H), 9,86 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 12,90 (br, 1H).

(2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-carboxílico.

Según el paso 1, después de hacer reaccionar *ácido* 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (240 mg, 0,51 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,056 ml, 0,51 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-30% metanol)) se obtienen 160 mg (59%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,06 (s, 6H), 2,26 (t, 2H), 3,25 (q, 2H), 7,04-7,13 (m, 4H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,36-7,59 (m, 5H), 9,81 (s, 1H), 11,79 (s, 1H).

Ejemplo 35: (2-hidroxipropil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico.



Éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico;

Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1*H*-indol-2-carboxílico (2,0 g, 4,15 mmol) con ácido fenilborónico (725 mg, 5,9 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-50% acetato de etilo)) se obtienen 1,35 mg (68%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,17 (t, 3H), 1,25 (s, 9H), 4,19 (q, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,23-7,44 (m, 6H), 7,50-7,59 (m, 4H), 9,85 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

Ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

Según el paso 5, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico (1,35 g, 2,83 mmol) con 55 ml de una so-

273
267

lución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtienen 1,17 mg (92%) del producto.

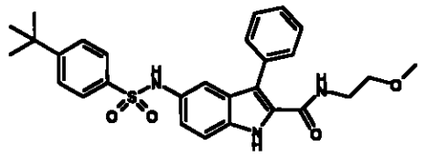
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 7,05 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,27-7,43 (m, 6H), 7,55 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,82 (s, 1H), 11,80 (s,1 H), 12,5 (br, 1H).

(2-hidroxipropil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico:

Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico (199 mg, 0,44 mmol) con 1-amino-2-propanol (0,035 mL, 0,44 mmol) y de realizar una cromatografía preparatoria de capa delgada (gel de sílice, diclorometano/metanol 95:5) se obtienen 33 mg (15%) del producto (AP 3795).

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0,94 (d, 3H), 1,25 (s, 9H), 2,99-3,23 (m, 2H), 3,54-3,66 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 7,02-7,04 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,28-7,51 (m, 6H), 7,52 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,79 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

Ejemplo 36: (2-metoxietil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico

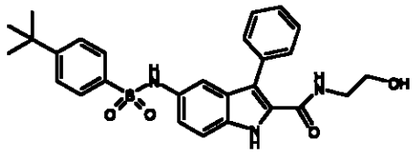


Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico (199 mg, 0,44 mmol) con 2-metoxietilamina (0,039

mL, 0,44 mmol) y de realizar una cromatografía preparatoria de capa delgada (gel de sílice, diclorometano/metanol 95:5) se obtienen 20 mg (9 %) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 3,16 (s, 3H), 3,31 (m, 4H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,20 (br, 1H), 7,30-7,48 (m, 6H), 7,52 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,79 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

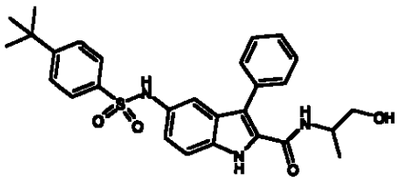
Ejemplo 37: (2-hidroxietil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico (199 mg, 0,44 mmol) con etanolamina (0,027 mL, 0,44 mmol) y de realizar una cromatografía preparatoria de capa delgada (gel de sílice, diclorometano/metanol 95:5) se obtienen 23 mg (11%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 3,22 (q, 2H), 3,35-3,41 (m, 2H), 4,61 (t, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,30-7,47 (m, 7H), 7,52 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,79 (s,1H), 11,69 (s, 1H).

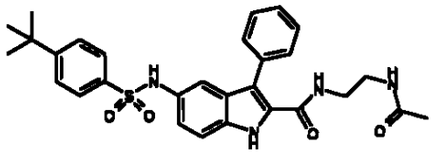
Ejemplo 38: (2-hidroxi-1-metiletil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico (199 mg, 0,44 mmol) con 2-aminopropanol (0,035 mL, 0,44 mmol) y de realizar una cromatografía preparatoria de capa delgada (gel de sílice, diclorometano/metanol 95:5) se obtienen 32 mg (14%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 0,96 (d, 3H), 1,25 (s, 9H), 3,16-3,33 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 1H), 4,63 (t, 1H), 6,95-7,06 (m, 3H), 7,28-7,47 (m, 6H), 7,52 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,79 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

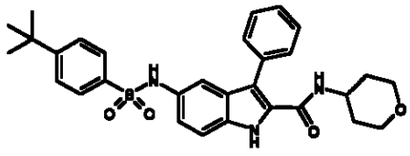
Ejemplo 39: (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico (199 mg, 0,44 mmol) con N-acetiletilendiamina (0,047 mL, 0,44 mmol) y de realizar una cromatografía preparatoria de capa delgada (gel de sílice, diclorometano/metanol 95:5) se obtienen 42 mg (18%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 1,76 (s, 3H), 3,07-3,10 (m, 2H), 3,17-3,26 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,27-7,49 (m, 7H), 7,52 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,80 (t, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,66 (s, 1H).

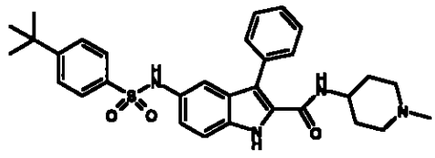
Ejemplo 40: (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico.



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico (199 mg, 0,44 mmol) con 4-aminotetrahidropirano (45 mg, 0,44 mmol) y de realizar una cromatografía preparatoria de capa delgada (gel de sílice, diclorometano/metanol 95:5) se obtienen 45 mg (19%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,13-1,44 (m, 11H), 1,66-1,70 (m, 2H), 3,30-3,37 (m, 2H), 3,69-3,73 (m, 2H), 3,84-3,89 (m,1 H), 7,03 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,29-7,47 (m, 7H), 7,52 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,80 (s, 1H), 11,73 (s, 1H).

Ejemplo 41: (1-metilpiperidin-4-il)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico.

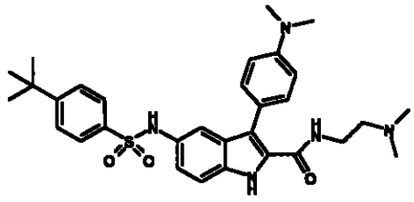


Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-

(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico (199 mg, 0,44 mmol) con 4-amino-1-metilpiperidina (51 mg, 0,44 mmol) y de purificar por cromatografía se obtienen 154 mg (64%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 1,37-1,53 (br, 2H), 1,85-1,91 (m, 2H), 2,60 (s, 3H) ,2,69-2,89 (br, 2H), 3,07-3,10 (br, 2H), 3,87-3,89 (br, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,29-7,47 (m, 7H), 7,52 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,82 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

Ejemplo 42: (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-1*H*-indol-2-carboxílico.



Éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-1H-indol-2-carboxílico:

Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1*H*-indol-2-carboxílico (400 mg, 0,83 mmol) con ácido 4-*N,N*-dimetilaminofenilborónico (196 mg, 1,19 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 90 mg (21%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,23 (t, 3H), 1,25 (s, 9H), 2,96 (s, 6H), 4,20 (q, 2H), 6,74 (d, 2H), 7,06-7,17 (m, 4H), 7,34 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,81 (s, 1H), 11,69 (s, 1H).

Ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-1H-indol-2-carboxílico:

Según el paso 5, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4,N,N-dimetilaminofenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (90 mg, 0,59 mmol) con 3,2 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtiene el producto en rendimiento cuantitativo.

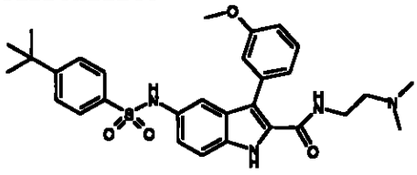
(2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-1H-indol-2-carboxílico:

Según el paso 1, después de hacer reaccionar *ácido 5-(4*-terbutilbencensulfonilamino)-3-(4,N,N-dimetilaminofenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (220 mg, 0,45 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,049 ml, 0,45 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-30% metanol)) se obtienen 22 mg (9%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,05 (s, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,97 (s, 6H), 3,24 (q, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,50-7,57 (AA´BB´, 4H), 9,74 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

Ejemplo 43: (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-

terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1*H*-indol-2-carboxílico



Éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico:

Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1*H*-indol-2-carboxílico (400 mg, 0,83 mmol) con ácido 3-metoxifenilborónico (181 mg, 1,19 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de silice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 250 mg (60%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,16 (t, 3H), 1,24 (s, 9H), 3,79 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,88 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

Ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico:

Según el paso 5, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (250 mg, 0,49 mmol) con 9,1 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtienen 190 mg (81%) del producto.

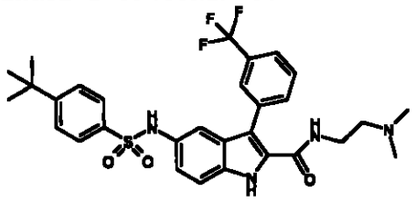
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 3,78 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,90-6,92 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,85 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 12,90 (br, 1H).

(2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico:

Según el paso 1, después de hacer reaccionar *ácido 5-(4*-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (190 mg, 0,40 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,044 ml, 0,40 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 120 mg (55%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,02 (s, 6H), 2,23 (t, 2H), 3,23 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,83-6,97 (m, 2H), 6,96-7,09 (m, 4H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 9,80 (br, 1H), 11,71 (s, 1H).

Ejemplo 44: (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-trifluormetilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico.



Éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-trifluormetilfenil)-1H-indol-2-carboxílico:

275
281

Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1*H*-indol-2-carboxílico (400 mg, 0,83 mmol) con ácido 3-trifluormetilfenilborónico (226 mg, 1,19 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 300 mg (66%) del producto .

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,16 (t, 3H), 1,22 (s, 9H), 4,21 (q, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,56-7,59 (m, 3H), 7,65-7,75 (m, 3H), 9,95 (s, 1H), 12,08 (s, 1H).

Ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-trifluormetilfenil)-1H-indol-2-carboxílico.

Según el paso 5, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-trifluormetilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (300 mg, 0,55 mmol) con 10,2 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtienen 270 mg (95%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,58-7,75 (m, 6H), 9,91 (s, 1H), 11,99 (s,1H), 12,40 (br, 1H).

(2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-trifluormetilfenil)-1H-indol-2-carboxílico.

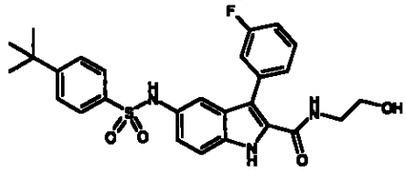
Según el paso 1, después de hacer reaccionar *ácido 5-*

276
282

(*4*-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-trifluormetilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (270 mg, 0,52 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,057 ml, 0,52 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 180 mg (59%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,22 (s, 9H), 2,05 (s, 6H), 2,25 (t, 2H), 3,24 (q, 2H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,57-7,61 (m, 4H), 7,66-7,75 (m, 2H), 9,89 (s, 1H), 11,86 (s,1 H).

Ejemplo 45: (2-hidroxietil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-2-carboxílico.

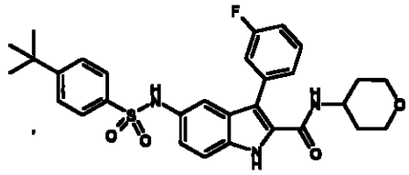


Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-carboxílico (150 mg, 0,32 mmol) con etanolamina (0,019 ml, 0,32 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 27 mg (16%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 3,24 (q, 2H), 3,40 (q, 2H), 4,64 (t, 1H), 7,05-7,21 (m, 5H), 7,34 (d, 1H), 7,42-7,61 (m, 6H), 9,83 (s, 1H), 11,79 (s, 1H).

Ejemplo 46: (Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-

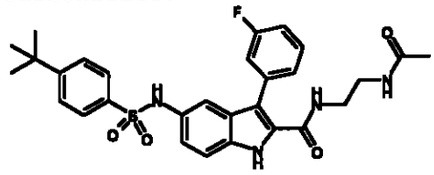
terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-2-carboxílico.



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-carboxílico (150 mg, 0,32 mmol) con 4-aminotetrahidropirano (33 mg, 0,32 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 57 mg (33%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 1,32-1,36 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 2H), 3,33-3,38 (m, 2H+H_2O), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,87-3,94 (m, 1H), 7,04-7,20 (m, 5H), 7,34 (d, 1H), 7,43-7,73 (m, 6H), 9,84 (s, 1H), 11,81 (s, 1H).

Ejemplo 47: (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-2-carboxílico.

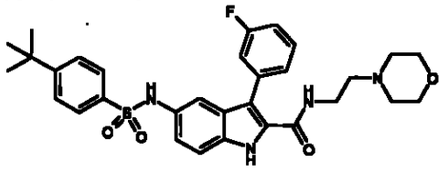


Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido *5-(4*-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (150 mg, 0,32 mmol) con N-acetiletilendiamina

(0,03 ml, 0,32 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 45 mg (26%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 3,10 (q, 2H), 3,20 (q, 2H), 7,08-7,20 (m, 5H), 7,35 (d, 1H), 7,43-7,59 (m, 5H), 7,76 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,76 (s, 1H).

Ejemplo 48: (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-2-carboxílico.

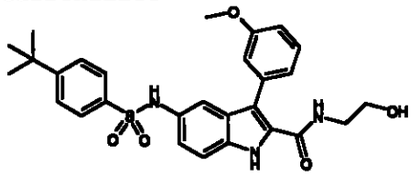


Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (150 mg, 0,32 mmol) con 4-(2-aminoetil)morfolina (0,042 mL, 0,32 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 58 mg (32%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,26-2,33 (m, 6H), 3,27-3,33 (m, 2H+H_2O), 3,44-3,46 (m, 4H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,47-7,62 (m, 5H), 9,82 (s, 1H), 11,82 (s, 1H).

Ejemplo 49: (2-hidroxietil)amida del ácido 5-(4-

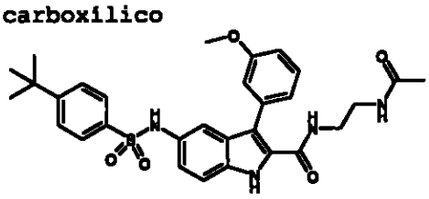
terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1*H*-indol-2-carboxílico



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (200 mg, 0,42 mmol) con etanolamina (0,025 ml, 0,42 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 48 mg (22%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 3,21-3,31 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,62 (t, 1H), 6,85-6,95 (m, 3H), 7,04 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,82 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

Ejemplo 50: (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1*H*-indol-2-carboxílico

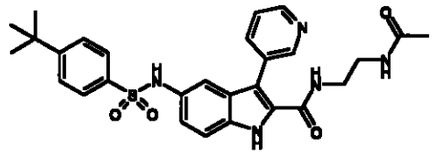


Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (200 mg, 0,42 mmol) con N-acetiletilenamina

(0,04 ml, 0,42 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 110 mg (47%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 1,76 (s, 3H), 3,07-3,11 (m, 2H), 3,18-3,24 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,85-6,95 (m, 3H), 7,04 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,50-7,62 (m, 5H), 7,81 (t, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ejemplo 51: (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-ilo-1*H*-indol-2-carboxílico.

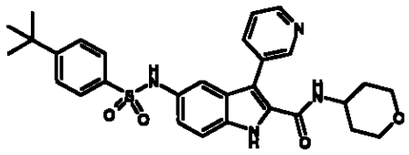


Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-ilo-1*H*-indol-2-carboxílico (210 mg, 0,47 mmol) con N-acetiletilendiamina (0,045 ml, 0,47 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 66 mg (26%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,25 (s, 9H), 1,78 (s, 3H), 3,09-3,14 (m, 2H), 3,16-3,24 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,53 (dd,1H), 9,83 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

Ejemplo 52: (Tetrahidropiran-4il)amida del ácido 5-(4-

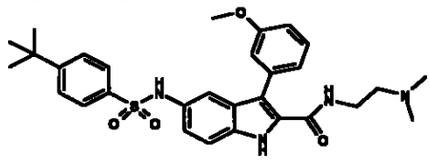
terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-ilo-1*H*-indol-2-carboxílico.



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-ilo-1*H*-indol-2-carboxílico (140 mg, 0,31 mmol) con 4-aminotetrahidropirano (32 mg, 0,31 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-50% metanol)) se obtienen 30 mg (18%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 1,34-1,39 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H+H_2O), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,87-3,97 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,87 (s, 1H).

Ejemplo 53: (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-ilo-1*H*-indol-2-carboxílico.



Éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-il-1H-indol-2-carboxílico:

Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1*H*-indol-2-carboxílico (500 mg, 1,05 mmol) con ácido piridin-4-borónico (184 mg, 1,5 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 310 mg (62%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,18 (t, 3H), 1,24 (s, 9H), 4,23 (q, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 8,62 (d, 2H), 9,95 (s, 1H), 12,17 (s, 1H).

Ácido 5-(4-terbutilbencenolsulfonilamino)-3-piridin-4-il-1H-indol-2-carboxílico:

Según el paso 5, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-ilo)-1*H*-indol-2-carboxílico (310 mg, 0,65 mmol) con 12 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtienen 290 mg (99%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 7,10 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,52-7,63 (m, 6H), 8,73 (d, 2H), 9,99 (s, 1H), 12,24 (s, 1H).

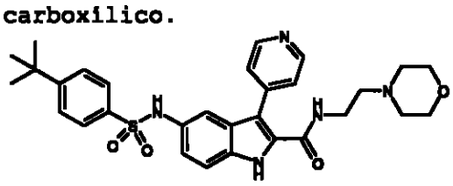
(2-acetil-aminoetil)amida del ácido 5-(4-tert-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-ilo-1H-indol-2-carboxílico:

Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-ilo-1H-indol-2-carboxílico (180 mg, 0,4 mmol) con N-acetiletilendiamina

(0,038 ml, 0,4 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 22 mg (10%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 3,12-3,16 (m, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,89 (t, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,58 (d, 2H), 9,95 (br, 1H), 11,97 (br, 1H).

Ejemplo 54: (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-ilo)-1*H*-indol-2-carboxílico.

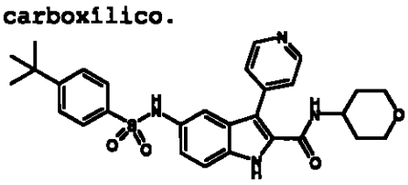


Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-ilo-1H-indol-2-carboxílico (145 mg, 0,32 mmol) con 4-(2-aminoetil)morfolina (0,042 mL, 0,32 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 58 mg (32%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,30-2,38 (m, 6H), 3,30-3,34 (m, 2H+H_2O), 3,45-3,47 (m, 4H), 7,05 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,49-7,65 (m, 5H), 8,61 (d, 2H), 9,89 (br, 1H), 11,97 (br, 1H).

Ejemplo 55: (Tetrahidropiran-4il)amida del ácido 5-(4-

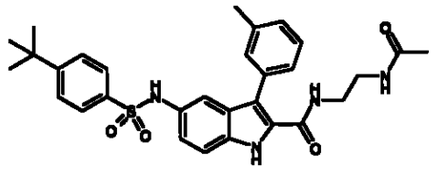
terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-ilo-1*H*-indol-2-carboxílico.



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-ilo-1*H*-indol-2-carboxílico (145 mg, 0,32 mmol) con 4-aminotetrahidropirano (33 mg, 0,32 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 90 mg (53%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 1,31-1,49 (m, 2H), 1,69,1,74 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,79-3,82 (m, 2H), 3,89-4,00 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,57 (d, 2H), 9,87 (s, 1H), 11,96 (s, 1H).

Ejemplo 56: (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico



Éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico:

205
201

Según el paso 6, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 3-bromo-5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-1*H*-indol-2-carboxílico (500 mg, 1,05 mmol) con ácido m-toluilborónico (204 mg, 1,5 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-100% acetato de etilo)) se obtienen 330 mg (67%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,18 (t, 3H), 1,24 (s, 9H), 2,55 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 7,06-7,21 (m, 5H), 7,30 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,88 (s, 1H), 11,88 (s, 1H).

Ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico:

Según el paso 5, después de hacer reaccionar éster etílico del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (330 mg, 0,67 mmol) con 12 ml de una solución 1M NaOH en etanol/agua (1/1) se obtienen 300 mg (97%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 7,05-7,15 (m, 5H), 7,29 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,85 (s, 1H), 11,77 (s, 1H).

(2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico:

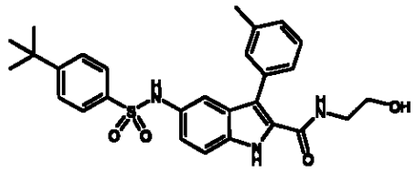
Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (210 mg, 0,45 mmol) con N-acetiletilendiamina

286
292

(0,043 ml, 0,45 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 120 mg (49%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,06-3,10 (m, 2H), 3,19-3,23 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,13-7,23 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,81 (t, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

Ejemplo 57: (2-hidroxietil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico.

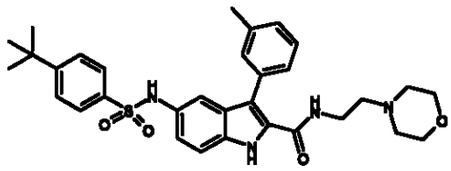


Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (210 mg, 0,45 mmol) con etanolamina (0,027 ml, 0,45 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 22 mg (10%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,16-3,26 (m, 2H), 3,35-3,39 (m, 2H), 4,62 (t, 1H), 7,02-7,09 (m, 3H), 7,17-7,25 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,81 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

287
293

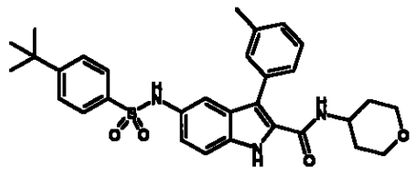
Ejemplo 58: (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil-1*H*-indol-2-carboxílico.



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (150 mg, 0,32 mmol) con 4-(2-aminoetil)morfolina (0,042 mL, 0,32 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de silice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 90 mg (49%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,13-2,19 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,27-3,39 (m, 2H), 3,39 (br, 4H), 6,92 (t, 1H), 7,02-7,10 (m, 3H), 7,15(s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,80 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

Ejemplo 59: (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico.

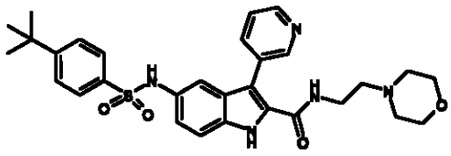


Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-

(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (150 mg, 0,32 mmol) con 4-aminotetrahidropirano (33 mg, 0,32 mmol) y de purificar por cromatografía HPLC se obtienen 50 mg (29%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,20-1,35 (m,11H), 1,63-1,71 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,33-3,38 (m, 2H+H_2O), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,87-3,99 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,08-7,11 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 3H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,83 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

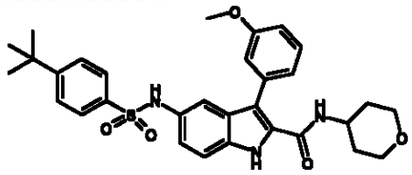
Ejemplo 60: (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-il-1*H*-indol-2-carboxílico



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-ilo-1*H*-indol-2-carboxílico (140 mg, 0,31 mmol) con 4-(2-aminoetil)morfolina (0,04 mL, 0,31 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-50% metanol)) se obtienen 30 mg (17%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,31-2,40 (m, 6H), 3,48 (br, 4H), 3,59-3,60 (m, 2H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,46-7,59 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,86 (s, 1H).

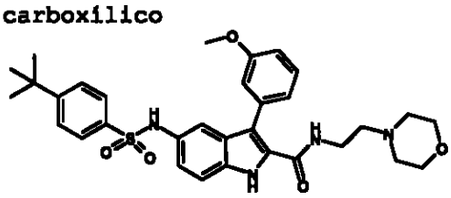
Ejemplo 61: (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1*H*-indol-2-carboxílico.



Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (125 mg, 0,26 mmol) con 4-aminotetrahidropirano (29 mg, 0,29 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 110 mg (75%) del producto.

NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24-1,36 (m, 11H), 1,67-1,70 (m, 2H), 3,31-3,38 (m, 2H+H_2O), 3,69-3,79 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,86-3,98 (m, 1H), 6,86-6,96 (m, 3H), 7,04 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,83 (s, 1H), 11,73 (s, 1H).

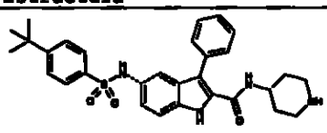
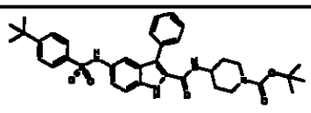
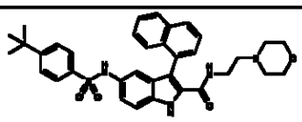
Ejemplo 62: (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1*H*-indol-2-carboxílico

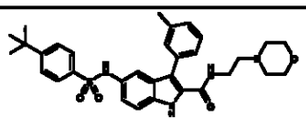
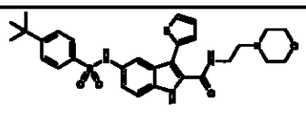
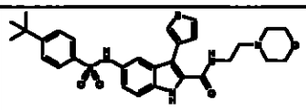
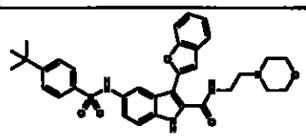
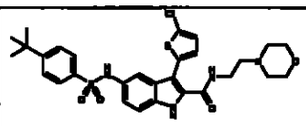
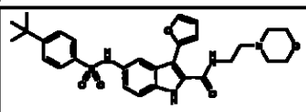


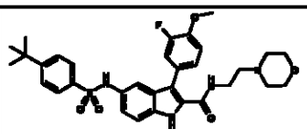
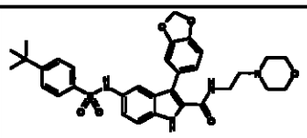
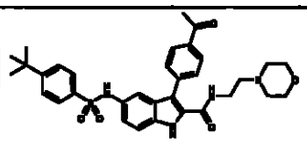
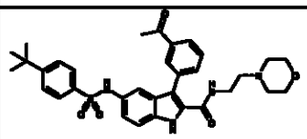
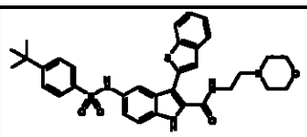
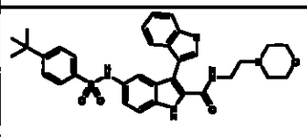
Según el paso 1, después de hacer reaccionar ácido 5-(*4*-terbutilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1*H*-indol-2-carboxilico (125 mg, 0,26 mmol) con 4-(2-aminoetil)morfolina (0,034 mL, 0,26 mmol) y de purificar por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol (0-20% metanol)) se obtienen 60 mg (39%) del producto.

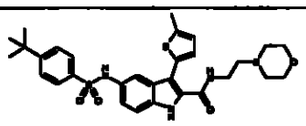
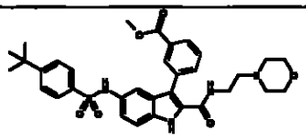
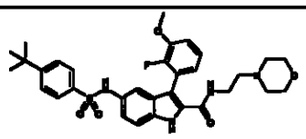
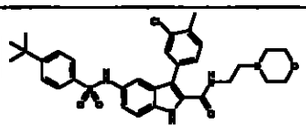
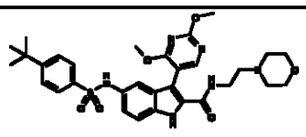
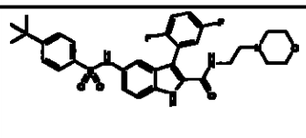
NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1,24 (s, 9H), 2,21 (br, 4H), 2,28 (t, 2H), 3,26-3,30 (m, 2H+H_2O), 3,40 (br, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,86-6,90 (m, 2H), 6,97-7,08 (m, 4H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 9,81 (d, 1H), 11,72 (s, 1H).

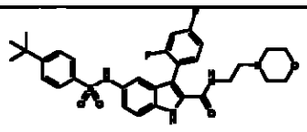
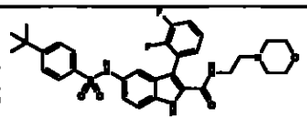
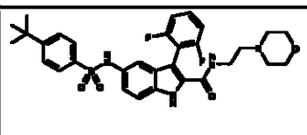
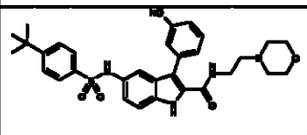
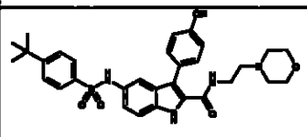
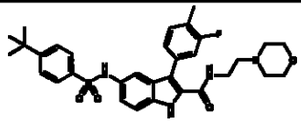
Los siguientes compuestos fueron preparados según método análogo a los ejemplos descriptos:

Ej.	Estructura	Nombre
63		Piperidin-4-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
64		Éster ter-butílico del ácido 4-{[5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carbonil]-amino}piperidin-1-carboxílico
65		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-naftalen-1-il-1H-indol-2-carboxílico

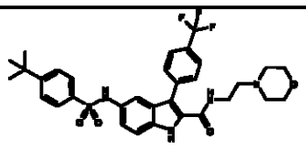
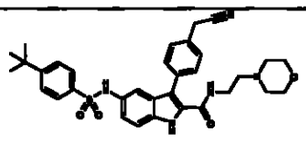
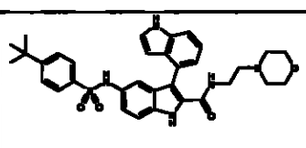
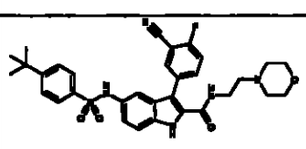
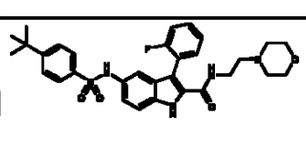
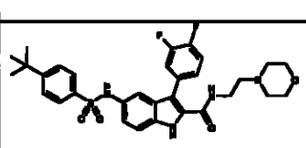
66		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-m-tolil-1H-indol-2-carboxílico
67		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-tiofen-2-il-1H-indol-2-carboxílico
68		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-tiofen-3-il-1H-indol-2-carboxílico
69		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-benzofuran-2-il-5-(4-ter-butil-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico
70		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-indol-2-carboxílico
71		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-furan-2-il-1H-indol-2-carboxílico

72		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
73		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(4-ter-butil-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico
74		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-(4-acetil-fenil)-5-(4-ter-butil-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico
75		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-(3-acetil-fenil)-5-(4-ter-butil-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico
76		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-benzo[b]tiofen-2-il-5-(4-ter-butil-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico
77		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-benzo[b]tiofen-3-il-5-(4-ter-butil-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

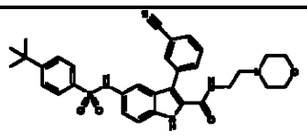
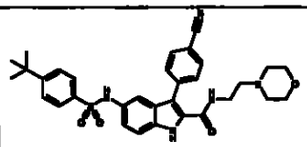
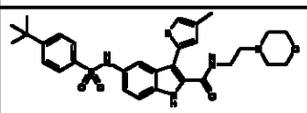
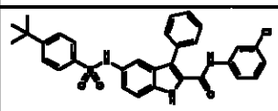
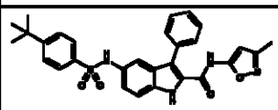
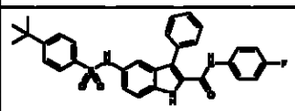
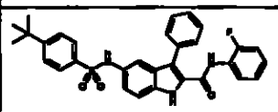
78		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-2-carboxílico
79		Ester metílico del ácido 3-[5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-2-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-1H-indol-3-il]-benzoico
80		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
81		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
82		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1H-indol-2-carboxílico
83		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,5-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

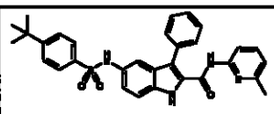
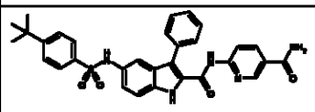
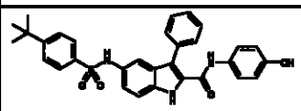
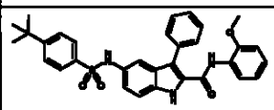
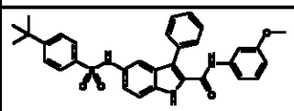
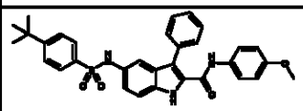
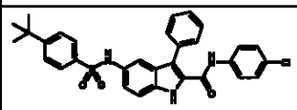
84		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,4-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
85		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,3-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
86		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,6-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
87		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-hidroxi-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
88		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
89		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

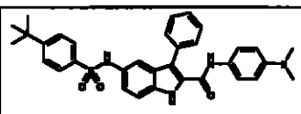
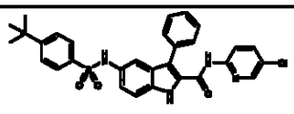
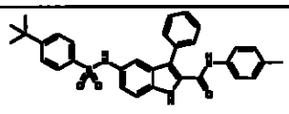
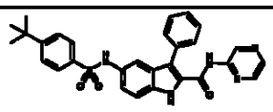
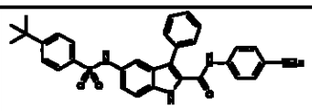
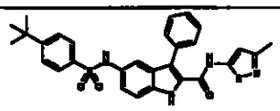
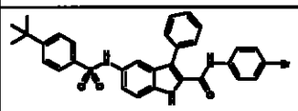
295
301

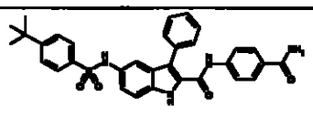
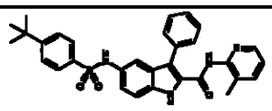
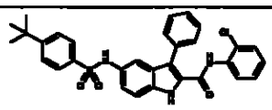
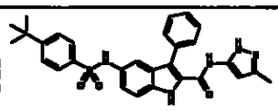
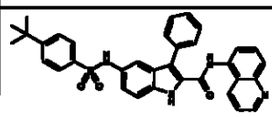
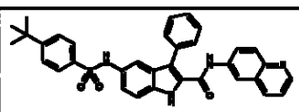
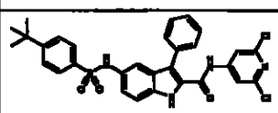
90		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
91		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-cianometil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
92		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-1H,1'H-[3,4']biindolil-2-carboxílico
93		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
94		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
95		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3,4-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

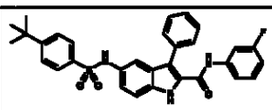
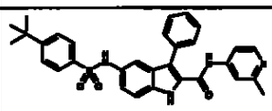
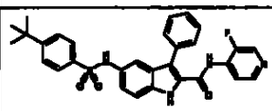
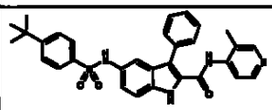
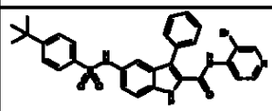
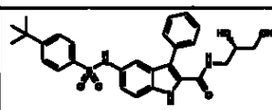
286
302

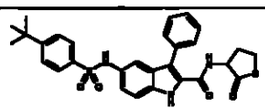
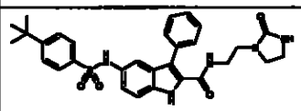
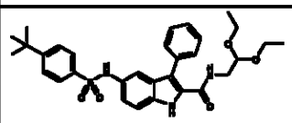
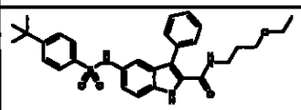
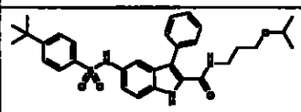
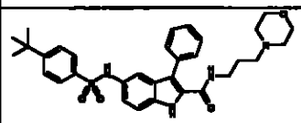
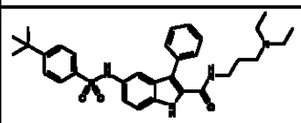
96		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-ciano-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
97		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-ciano-fenil)-1H-indol-2-carboxílico
98		(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-2-carboxílico
99		(3-cloro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
100		(3-metil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
101		(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
102		(2-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

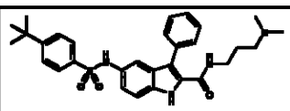
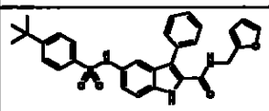
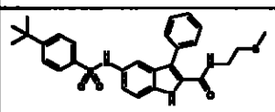
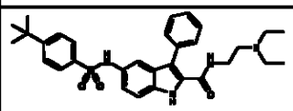
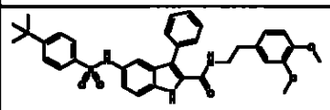
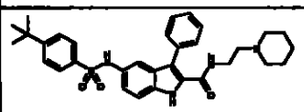
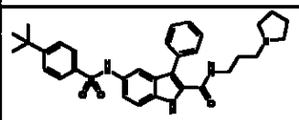
103		(6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
104		(5-carbamoil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
105		(4-hidroxi-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
106		(2-metoxi-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
107		(3-metoxi-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
108		(4-metoxi-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
109		(4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

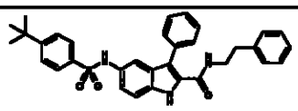
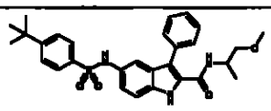
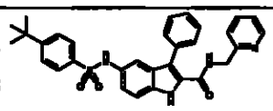
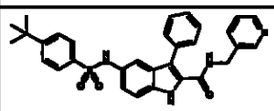
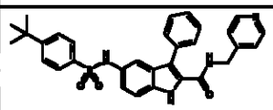
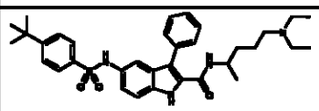
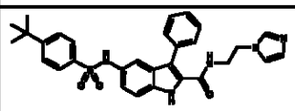
110		(4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
111		(5-cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
112		p-tolilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
113		pirazin-2-ilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
114		(4-ciano-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
115		(3-metil-isotiazol-5-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
116		(4-bromo-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

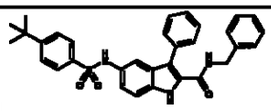
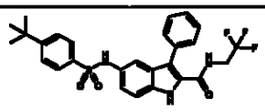
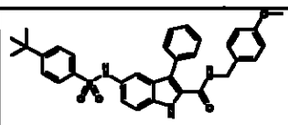
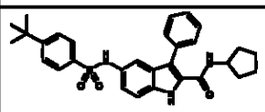
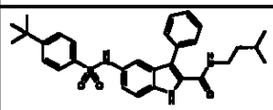
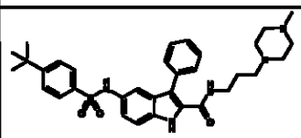
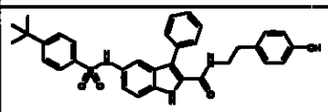
117		(4-carbamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
118		(3-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
119		(2-cloro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
120		(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico-
121		quinolin-5-ilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
122		quinolin-6-ilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
123		(2,6-dicloro-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

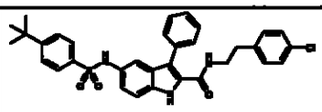
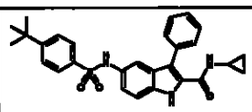
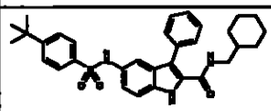
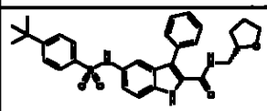
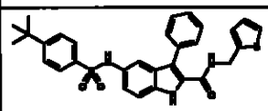
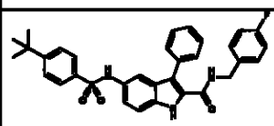
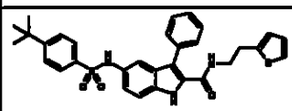
124		(3-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
125		(2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
126		(3-fluoro-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
127		(3-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
128		(3-bromo-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
129		(2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

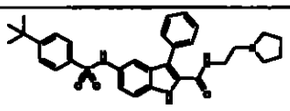
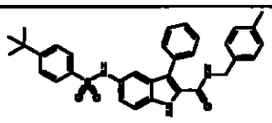
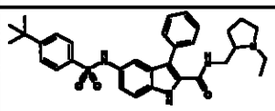
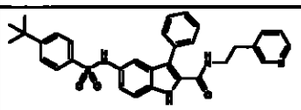
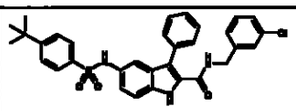
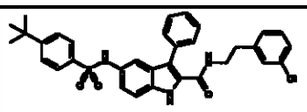
130		(2-oxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
131		[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
132		(2,2-dietoxi-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
133		(3-etoxi-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
134		(3-isopropoxi-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
135		(3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico-
136		(3-dietilamino-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

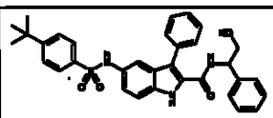
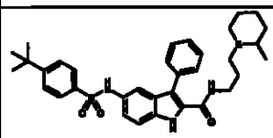
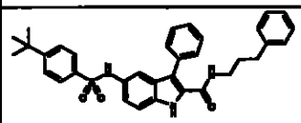
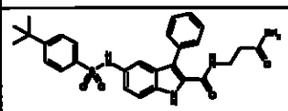
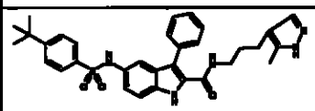
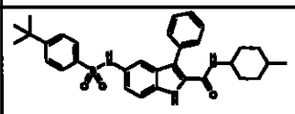
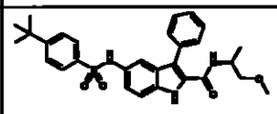
137		(3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico-
138		(furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico
139		(2-metilsulfanil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico
140		(2-dietilamino-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico-
141		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico-
142		(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico
143		(3-pirrolidin-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-

		carboxílico
144		Fenetil-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
145		(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
146		(Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
147		(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
148		(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
149		(4-dietilamino-1-metil-butil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
150		(2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-

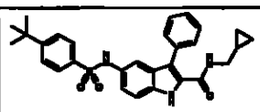
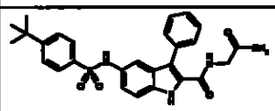
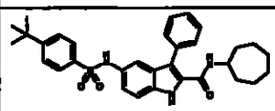
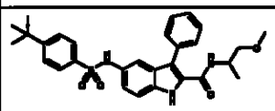
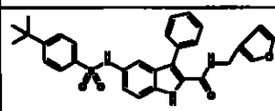
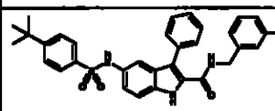
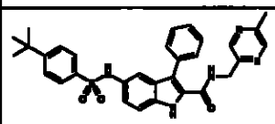
		amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico
151		Bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico
152		(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico-
153		4-metoxi-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico
154		Ciclopentilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico
155		(3-metil-butil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico
156		[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilico
157		[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-

		amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
158		[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
159		Ciclopropilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico-
160		Ciclohexilmetil-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
161		(Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
162		(Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
163		4-fluoro-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico-
164		(2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-

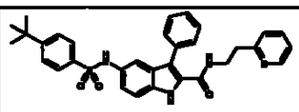
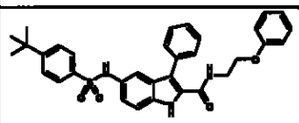
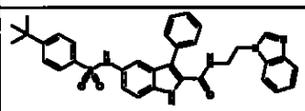
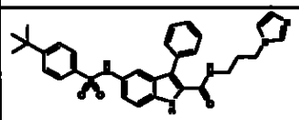
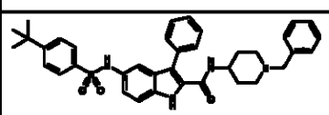
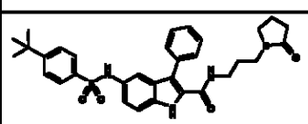
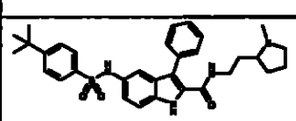
		3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
165		(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
166		4-metil-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
167		(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
168		(2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico-
169		3-cloro-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
170		[2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico-

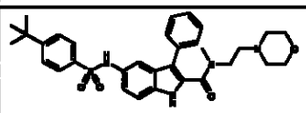
171		((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
172		[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
173		(3-fenil-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
174		(2-carbamoil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
175		[3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-propil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
176		(4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil.-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
177		((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

3008
314

178		Ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
179		Carbamoilmetil-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil.-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
180		Cicloheptilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
181		((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
182		(Furan-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
183		3-fluoro-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
184		(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

309
315

185		(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
186		(2-fenoxi-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
187		(2-benzoimidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
188		(3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
189		(1-bencil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
190		[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico
191		[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-

		indol-2-carboxílico
192		Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplos biológicos:

Ejemplo 1: Ensayo - ACs

En un sistema amortiguador apropiado, la adenilato ciclasa soluble específica de espermatozoide cataliza la conversión de fosfato de adenosina (ATP) para dar monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y pirofosfato. A continuación, el AMPc libre generado de esta manera se usa en un procedimiento de comprobación competititvo, en el cual se impide la unión de un anticuerpo anti-AMPc (anti AMPc-Eu[K]-AK) marcado con criptatos de europio (Eu[K]) con una molécula de AMPc marcada con una molécula modificada de aloficocianina-1, (AMPc-XL665). Después de estimular a 335 nm, en ausencia de AMPc exógeno, se produce una transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) entre el anti AMPc-Eu[K]-AK (dador FRET) y la molécula AMPc-XL665 (aceptor FRET). Este proceso se altera en el tiempo (time-resolved) por medio de la emisión del aceptor FRET- XL665 (665nm y 620nm) y se cuantifica. Una disminución de la señal (medida como well-

ratio; Fórmula de cálculo: [(E665nm/E620nm) X 10000]) se atribuye a la presencia de AMPc y con ello, a la actividad de la ACs

Por cada depresión de una bandeja de ensayo de 384 depresiones (poliestireno; 384, NV) se preparan primeramente 1,5µl de la sustancia de ensayo (en DMSO al 30%), en los controles del solvente sólo DMSO al 30%. A continuación se preparan 10µl de una solución enzimática ACs diluida (solución enzimática-madre en NaCl 300 mM, glicerina al 10%; pH 7,6; dilución enzimática intermedia y final a) 1:10 y b) 1:2000 , cada una en: $MnCl_2$ 1,0mM; BSA 0,2%; Tris 50mM pH 7,5 en H_2O). La reacción enzimática se inicia agregando 5µl de solución de sustrato ATP (ATP 200 µM en H_2O) y después de una incubación (25 min a temperatura ambiente) se termina agregando 5µl de la solución-stop (EDTA 200 µM en PBS). Al final, se ajusta toda la reacción a un volumen total de 91,5µl agregando 70µl de PBS.

A continuación se colocan 8µl de la solución de detección en una depresión de la bandeja de medición de 384 depresiones (bandeja de medición: poliestireno; 384, SV - negra; Solución de detección 1: 50µl AMPc-XL665; 950µl amortiguador de reconstitución; 2200µl PBS; AMPc-XL665: se prepara agregando 5 ml de H_2O al producto liofilizado, según las instrucciones del Cis bio Kit: #62AMPPEC; Guardar en alicuotas a -80°C). A continuación se agregan 3µl de los 91,5µl

de la respectiva depresión de la bandeja de ensayo. Finalmente se agregan 8µl de la solución de detección 2 (Solución de detección 2: 50µl anti AMPc-Eu[K]-AK; 950µl amortiguador de reconstitución; 2200µl PBS; Anti AMPc-Eu[K]-AK: se prepara según las instrucciones del Cis bio Kit: #62AMPPEC; se guarda en alícuotas a -80°C).

Después de otra incubación de 90 min a temperatura ambiente se mide el resultado HTRF, ya sea con el Packard Discovery o con el dispositivo de medición HTRF RubiStar (retardo: 50 µs; tiempo de integración: 400 µs).

Ejemplo 2. Aislamiento de espermatozoides humanos de eyaculaciones y capacitación

2.1. Aislamiento de los espermatozoides:

Los espermatozoides humanos de la eyaculación se purifican por medio de un sistema de gradiente de dos capas a base de partículas de sílice coloidal (denominación comercial: Percoll o ISolate).

En cada tubo de centrifuga de 15 ml (cónico, de material plástico) se colocan por eyaculación 2,5 ml de capa inferior precalentada ("90% ISolate lower layer", empresa Irvine) y se cubre cuidadosamente con 2,5 ml de capa superior precalentada ("50% ISolate upper layer", empresa Irvine) y se mantiene en baño de agua a 37°C durante < 1h. El gradiente se cubre cuidadosamente con un máximo de 3 ml de eyaculación normal (en cuanto a la cantidad de espermatozoides, la

motilidad y la liquificación). La sedimentación de los espermatozoides se realiza a 1000 x g durante 25 min a temperatura ambiente. Mediante un capilar de vidrio se absorben ambas capas hasta poco antes de los pelets de espermatozoides. Para lavar el gradiente de ISolate se pasan los pelets de espermatozoides, cada uno de los cuales se resuspende en aprox. 200µl, a un tubo de plástico de 15 ml con 12 ml de medio mHTF ($NaHCO_3$ 4mM; BSA al 0,01%; 37°C) y los espermatozoides se sedimentan a 1000 x g durante 20 min. El medio se absorbe hasta poco antes del pelet y se ajusta con medio mHTF ($NaHCO_3$ 4mM; BSA al 0,01%; 37°C) a 1000µl. La cantidad de espermatozoides se determina en una cámara de recuento de Neubauer y opcionalmente se ajusta para la siguiente capacitación con medio mHTF ($NaHCO_3$ 4mM; BSA al 0,01%; 37°C) a 4x106 espermatozoides/150µl.

2.2. Capacitación

Si se desea ensayar la acción de las sustancias de ensayo sobre la reacción acrosómica, los espermatozoides deben ser incubados previamente con la sustancia de ensayo. Esta incubación previa (15 min en el horno a 37°C) es necesaria para permitir la penetración de las sustancias de ensayo en los espermatozoides antes del comienzo de la capacitación, es decir, para lograr una pre-saturación del punto de unión en el espermatozoide, particularmente cuando se trata de sustancias que pasan con dificultad a través de la membrana.

También es necesaria porque el aumento de la concentración de BSA durante la capacitación podría provocar una reducción de la concentración efectiva de la sustancia de ensayo debido a la elevada fijación de lípidos del BSA.

Las sustancias de ensayo se disuelven en DMSO y se diluyen con medio mHTF ($NaHCO_3$ 4mM; BSA al 0,01%; 37°C), de manera que en la preparación de capacitación final de 400µl la concentración de DMSO es de 0,5%. Por cada 150µl de la solución de sustancia de ensayo temperada que se menciona más arriba se pipetean en 150µl de suspensión de espermatozoides y se someten a incubación previa durante 15 min a 37°C. La capacitación de los espermatozoides se inicia agregando 100µl de medio mHTF ($NaHCO_3$ 88mM; BSA al 4%; 37°C). En la preparación de capacitación final de 400µl la concentración de espermatozoides es de 10x106/ml, la concentración de bicarbonato es 4mM y la concentración de BSA, de 1%. La capacitación tiene lugar a 37°C durante 3 horas en la estufa. Para terminar la capacitación, cada preparación de 400µl se vierte completa en sendos tubos de ensayo de 15 ml con 1,5 ml mHTF ($NaHCO_3$ 4mM; 37°C), se centrifugan 5 min a 1000 x g y se retira el sobrenadante. En este paso se retiran tanto la mayor parte de la proteína como también la sustancia de ensayo.

Ejemplo 3. Determinación citométrica de flujo de la reacción acrosómica

325
321

3.1. Inducción de la reacción acrosómica por tratamiento con ionóforo y tinción simultánea con CD46-FITC

La reacción acrosómica (AR) del espermatozoide se inicia por la unión del espermatozoide en la zona pelúcida (ZP). Aquí se liberan enzimas del acrosoma, que permiten pasar al espermatozoide a través de la ZP hasta el óvulo. Durante la reacción acrosómica la membrana plasmática del espermatozoide se funde parcialmente con la membrana acrosómica exterior (OAM). Finalmente, la cabeza del espermatozoide sólo es limitada por la membrana acrosómica interior (IAM). Solamente en la IAM es comprobable el ántigeno CD46.

Con una concentración adecuada del ionóforo de calcio A23187, *in vitro* es posible inducir la reacción acrosómica en espermatozoides capacitados, pero no en espermatozoides no-capacitados o de capacitación inhibida por las sustancias de ensayo. Con ayuda del anticuerpo anti-CD46 marcado con FITC (Empresa Pharmingen) contra la IAM es posible distinguir en el Citómetro de Flujo los espermatozoides que perdieron su acrosoma de los espermatozoides de acrosoma intacto, en los cuales la IAM no está expuesta. Gracias a la tinción simultánea de los espermatozoides con el colorante de ADN, homodímero de etidio (EhD), que solamente tiñe los defectos de ADN en la membrana, es decir, en las células muertas, es posible diferenciar los espermatozoides muertos de los vivos.

326
322

Como las diluciones de ionóforo para iniciar la reacción acrosómica parecen ser muy inestables y deben ser mezcladas para la tinción simultánea con la solución de CD46-FITC, las soluciones no pueden prepararse antes de iniciar el ensayo, sino que deben prepararse durante el procesamiento de los preparados de capacitación.

Los pelets de espermatozoides se resuspenden en el resto del sobrenadante y se diluyen en baño de agua (37°C) con 450µl de mHTF ($NaHCO_3$ 4mM; BSA al 0,01% ; 37°C). Se pipetean alícuotas de 100µl de las suspensiones de espermatozoides en tubos preparados FACS-Flow (en baño de agua). Se pipetean 150µl de una solución de ionóforo y anticuerpos anti-CD46 marcados con FITC en los espermatozoides. La concentración final del ionóforo es 800nM y tiene una dilución de 1:125 del anticuerpo anti-CD46 en mHTF ($NaHCO_3$ 4mM; BSA al 0,01% ; 37°C). Los espermatozoides se incuban allí durante 30 min protegidos de la luz y en baño de agua a 37°C.

La incubación se interrumpe agregando una preparación de 3,5 ml de PBS [BSA al 0,1%] seguido de centrifugación durante 5 min a 700 x g (temperatura ambiente) y siguiente absorción del sobrenadante. Después de la centrifugación las muestras se mantienen al calor sobre la plancha caliente hasta la medición.

<u>3.2. Tinción con EhD (para diferenciar los espermatozoides muertos de los espermatozoides vivos que han perdido su</u>

acrosoma).

Después de ser absorbidos, cada pelet de espermatozoides se prepara con 500 µl de solución fresca de EhD, (EhD 150nM en PBS [sin BSA]; 37°C). A continuación, las muestras pueden ser medidas en el Citómetro de Flujo (BD de Calibur). La medición se lleva a cabo a una longitud de onda de estimulación del láser de 488 nm; se captan 10.000 espermatozoides por medición. Los espermatozoides con reacción acrosómica se miden por medio de CD46-FITC en el filtro FL-1 a 530 nm. Los espermatozoides muertos se miden en el filtro FL-2 a 634 nm por medio de la tinción de ADN con EhD. Los canales de medición se compensan previamente entre sí.

3.3 Evaluación :

Los espermatozoides se seleccionan como población celular muy uniforme en una transferencia en mancha FSC-H (dispersión hacia adelante) con respecto a un SSC-H (dispersión oblicua).Dado que se aprovecha una tinción fluorescente de dos colores,la evaluación se lleva a cabo con ayuda del análisis de cuadrantes en una transferencia en mancha FL-1 (EhD,eje-X) vs.FL-2(FITC-CD46,eje-Y) con la población de espermatozoides elegida de la transferencia en mancha FSC vs SSC.

	Cuadrante en la transferencia en mancha FL-1	Tinción	Análisis

	vs. FL-2		
Q1 = UL	Superior izq.	sólo EhD	Espermatozoides muertos, sin reacción acrosómica
Q2 = UR	Superior der.	EhD y FITC-CD46	Espermatozoides muertos, con reacción acrosómica
Q3 = LL	Inferior izq.	Sin teñir	Espermatozoides vivos, sin reacción acrosómica
Q4 = LR	Inferior der.	sólo FITC-CD46	Espermatozoides vivos, con reacción acrosómica

Para calcular el % de espermatozoides con reacción acrosómica inducida (= "IAR[%]") solamente se usan los espermatozoides vivos de Q3 y Q4 y su cantidad total se considera = 100%. EL IAR se calcula como sigue:

$$IAR[\%] = \frac{LR \times 100}{LL + LR}$$

Una parte de los espermatozoides reacciona espontáneamente en forma acrosómica sin el agregado de ionóforo (= "SAR[%]"). De allí que siempre se realiza también una medición de control de los espermatozoides tratados de igual manera sin agregado de ionóforo. SAR se calcula en forma análoga a IAR. La reacción acrosómica real provocada por el ionóforo(="ARIC[%]") se calcula como diferencia ARIC=IAR-SAR

Para el siguiente análisis de la influencia de nuestros inhibidores sobre la capacitación permitida por la ACs (medida como aptitud del espermatozoide para la reacción acrosómica inducida por el ionódoro) el porcentaje de espermatozoides con reacción acrosómica en el control de capacitación positivo se considera 100% (= Incubación con medio mHT con

$NaHCO_3$ 25mM; BSA al 1% sin sustancias amortiguadoras). La aptitud de los espermatozoides mezclados con las sustancias amortiguadoras para la reacción acrosómica se calcula con respecto a esta reacción acrosómica máxima.

Materiales utilizados:

mHTF = fluido tubular humano modificado (modif. Human tubular fluid) (empresa Irvine Scientific), Solución salina amortiguadora de pH al fosfato de Dulbecco (Dulbeccos´s Phosfate-Buffered-Saline) (Empresa. Gibco) (con $Ca^{2}+$, $Mg^{2}+$, 1g/L de D-Glucosa, 36mg/L de Na-piruvato, sin rojo de fenol, sin $NaHCO_3$); albúmina de suero vacuno, fracción V (empresa Fluka); dimetilsulfoxido (DMSO), sin agua (empresa Merck); Bicarbonato de sodio, solución al 7,5%, (893mM) (empresa Irvine Scientific); Gradiente de Isolate (empresa Irvine Scientific); ionóforo-A23187 ácido libre, (empresa Calbiochem); homodimero de etidio (Ethidium Homodimer) (EhD) (empresa Molecular Probe), CD46:FITC anti-humano de ratón (empresa. Pharmingen).

Citas bibliográficas:

J. W. Carver-Ward, Human Reproduction Vol. 11, No. 9, pp:1923 ff, 1996

High fertilization prediction by flow cytometric analysis of the CD46 antigen on the inner acrosómica membrane of spermatozoa

O. J. D`Cruz, G. G. Haas, Fertility and Sterility Vol. 65,

326
326

No. 4, pp: 843 ff, 1996

Fluorescence-labeled fucolectins are superior markers for flow cytometric quantitation of the sperm acrosómicae reaction

E. Nieschlag, H.M. Behre, Andrologie, Springer Verlag 1996

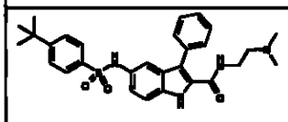
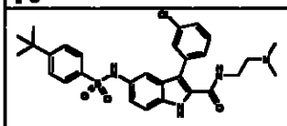
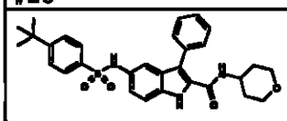
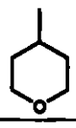
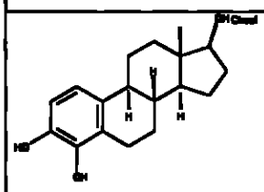
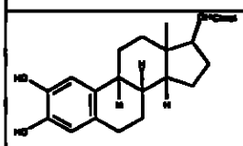
Datos biológicos

#	IC_{50} [M]	Solubilidad (g/l)
1	3,4E-6	0,001
2	4,9E-6	0,001
3	2,0E-6	0,001
6	3,7E-7	0,0001
9	5,3E-6	0,0015
10	2,2E-6	0,0021
19	1.5E-7	0.004
20	2,6E-6	
21	3,4E-6	0.0001
24	1,6E-6	0,008
25	6,3E-7	0,005
26	9,9E-6	0,003
28	2,7E-6	0,005
29	2E-6	0,007
31	1,2E-6	0,007
32	1,3E-6	0,055
37	7E-8	0,013
40	8,6E-8	0,005

Comparación con compuestos conocidos

Los compuestos de la invención fueron comparados con compuestos conocidos en el ensayo de enzimas. Los resultados

se observan en la siguiente tabla:

Ejemplo	R4	R3	IC50 [M]	Solubili-dad (g/l)
 #6	$(CH_2)_2N(CH_3)_2$	fenilo	3,7E-7	0,0001
 #25	$CH_2)_2N(CH_3)_2$	Cl-fenilo	6,3E-7	0,005
 #40		Fenilo	8,6E-8	0.005
 4-OH-estradiol			1,3E-5	
 2-OH-estradiol			1.1E-5	

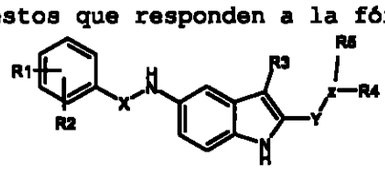
En la tabla se aprecia que en cuanto a la inhibición

de la adenilato ciclasa soluble, expresada por el valor IC_{50}, algunos compuestos de la invención tienen una actividad 150 veces superior que los estrógenos de catecol conocidos (OH-estradioles). Los estrógenos de catecol son tóxicos, por lo que los compuestos de la invención son muy superiores a los conocidos. Los compuestos de la invención son también aproximadamente 100 veces más potentes que los compuestos presentados por Zippin.

323
329

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que responden a la fórmula general 1



en la cual

R^1 es hidrógeno, halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^2 es halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual al-

324
330

quilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxigeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6 , sulfonamida o ciano,

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6 o acilo-C_1-C_6, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido o que puede estar sustituido con alcoxi-C_1-C_6, hidroxi, ciano, CO_2-(alquilo-C_1-C_6), N-(alquilo-C_1-C_6)$_2$, CO-NR^4R^5 o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6-, hidroxi, ciano, CO_2-(alquilo-C_1-C_6), N-(alquilo-C_1-C_6)$_2$, CO-NR^4R^5 o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, CF_3, hidroxi, ciano, CO_2-(alquilo-C_1-C_6), alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, N-(alquilo-C_1-C_6)$_2$, CO-NR^4R^5 o alcoxi-C_1-C_6

R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6 o CF_3, es

arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

326
332

Z es nitrógeno, y

n es 0 - 4.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

R^1 es hidrógeno, halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxigeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^2 es halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6-, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6- o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6,

327
333

acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6 o sulfonamida o ciano,

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6 o acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_{1-3}), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, hidroxi, ciano, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3, ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o alcoxi-C_1-C_3,

R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12} que

328
334

opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3 , acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno, y

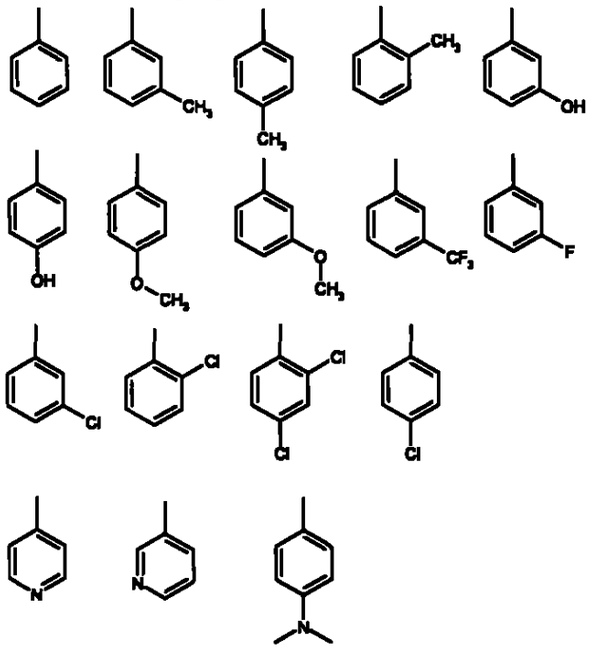
n es 0 - 2,

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los cuales

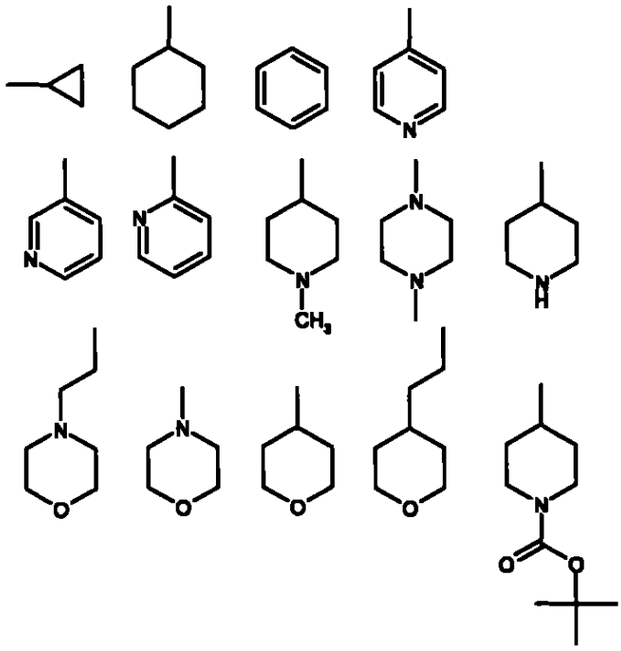
R^1 es hidrógeno,

R^2 es butilo terciario, ciano, bromo o es el grupo $-O-CF_3$, $-SO_2-CH_3$ y se encuentra en posición para,

R^3 es el grupo



R^4 es hidrógeno o es el grupo $-(CH_2)_n-N-(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-(CH_2)_2-NH-COCH_3$, $-(CH_2)-CHCH_3-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-(CH_2)_2-OH$, $-CHCH_3-CH_2-OH$,

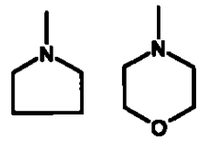


R^5 es hidrógeno,

X es sulfonilo, carbonilo o es el grupo CH_2 ,

Y es carbonilo o es el grupo $(CH_2)n$,

Z es nitrógeno o es



y

n es 1-2,

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

R^1 es hidrógeno, butilo terciario, ciano, bromo o es el grupo $-O-CF_3$, $-SO_2-CH_3$,

R^2 es butilo terciario, ciano, bromo o es el grupo -O-CF_3, -SO_2-CH_3 y

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, hidroxi, ciano, $N(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3, ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o alcoxi-C_1-C_3

R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3,

332
338

CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno, y

n es 0 - 2,

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

R^1 es hidrógeno,

R^2 es butilo terciario, ciano, bromo o es el grupo -O-CF_3, -SO_2-CH_3 y se encuentra en posición para, y

3333
339

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, hidroxi, ciano, $N(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3, ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o alcoxi-C_1-C_3,

R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3 , acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

334
340

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno, y

n es 0 - 2,

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

R^1 es hidrógeno, halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alqui-

lo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, haloalquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^2 es halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, haloalquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6 , sulfonamida o ciano,

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, hidroxi, ciano, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3,

es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano, hidroxi, N-(alquilo-C_1-C_3)$_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3, es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3 ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con alcoxi-C_1-C_3,

R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6 , acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o poli-

337
343

sustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_6, N-alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno, y

n es 0 - 4,

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

R^1 es hidrógeno,

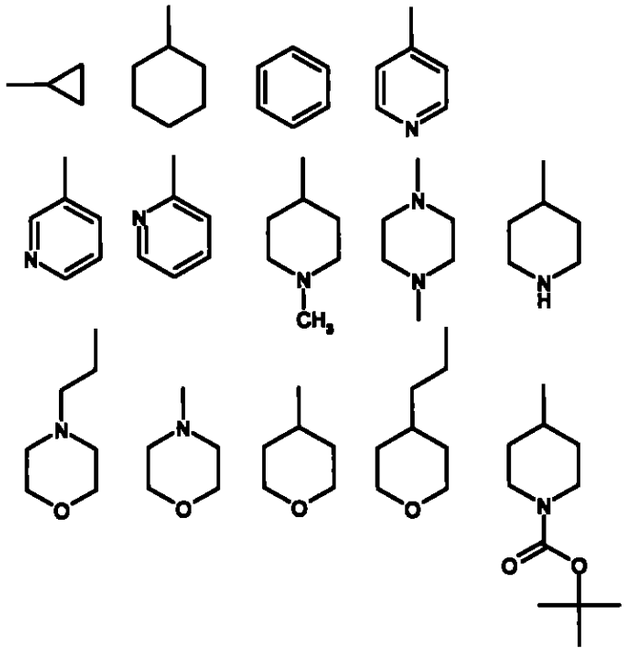
R^2 es butilo terciario, ciano, bromo o es el grupo -O-CF_3, -SO_2-CH_3 y se encuentra en posición para, y

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente

3350
344

con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, hidroxi, ciano, $N(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3, ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, $N-(CH_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o alcoxi-C_1-C_3

R^4 es hidrógeno o es el grupo $-(CH_2)_n-N-(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-(CH_2)_2-NH-COCH_3$, $-(CH_2)-CHCH_3-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-(CH_2)_2-OH$, $-CHCH_3-CH_2-OH$,



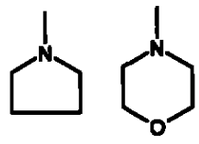
R^5 es hidrógeno,

X es sulfonilo, carbonilo o es el grupo CH_2 ,

339
345

Y es carbonilo o es el grupo $(CH_2)n$,

Z es nitrógeno o es



y

n es 1-2,

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

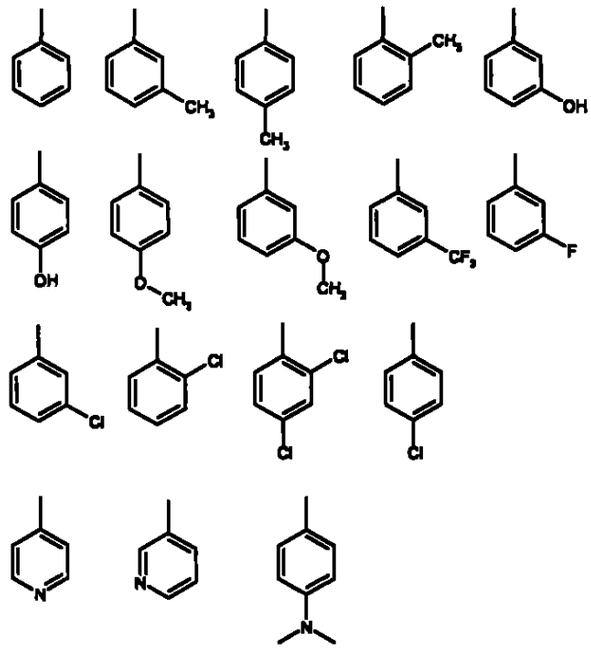
R^1 es hidrógeno, halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^2 es halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-

390
346

acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6 - arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxigeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^3 es el grupo



R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente

341
347

con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3 , acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

392
348

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno, y

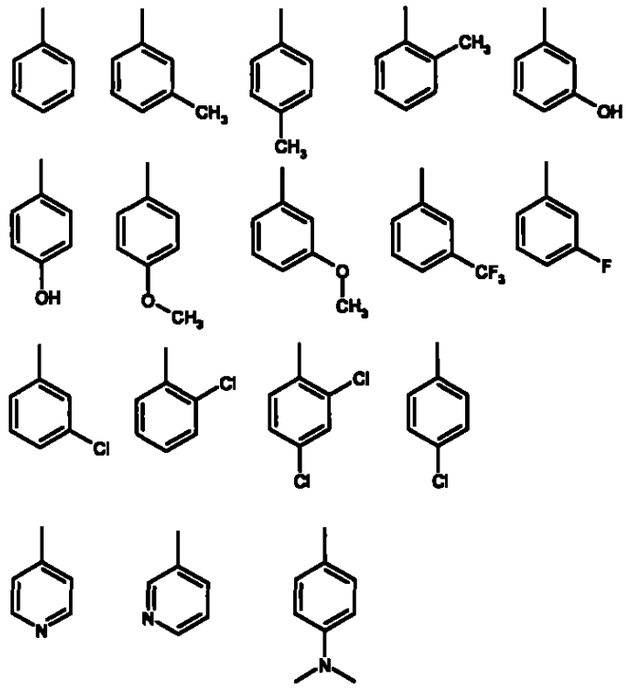
n es 0 - 2,

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

R^1 es hidrógeno,

R^2 es butilo terciario, ciano, bromo o es el grupo $-O-CF_3$, $-SO_2-CH_3$ y se encuentra en posición para, y

R^3 es el grupo



R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente

343
349

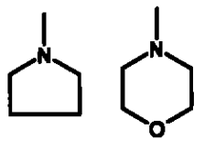
con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3 , acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

X es sulfonilo, carbonilo o es el grupo CH_2,

Y es carbonilo o es el grupo $(CH_2)n$,

Z es nitrógeno o es



y

n es 1-2,

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

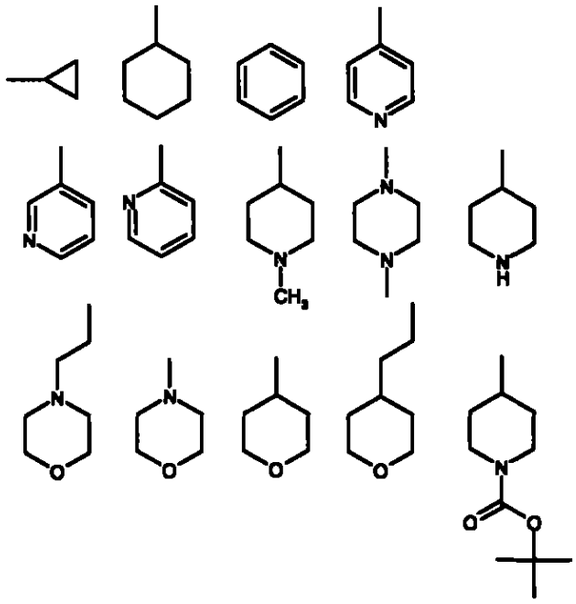
R^1 es hidrógeno, halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^2 es halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual al-

quilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxígeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, hidroxi, ciano, $N(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3, ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o alcoxi-C_1-C_3

R^4 es hidrógeno o es el grupo -$(CH_2)_n$-N-$(CH_3)_2$, -$(CH_2)_2$-CH_3, -$(CH_2)_2$-NH-$COCH_3$, -(CH_2)-$CHCH_3$-OH, -$(CH_2)_2$-O-CH_3, -$(CH_2)_2$-OH, -$CHCH_3$-CH_2-OH,



R^5 es hidrógeno,

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno y

n es 0 - 2,

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

R^1 es hidrógeno, halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en

el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxigeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^2 es halógeno, CF_3, cicloalquilo-C_3-C_6 que es opcionalmente polisaturado y opcionalmente polisustituido o es el grupo alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6 - arilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 o CF_3, en el cual alquilo-C_1-C_6, arilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6, halo-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-alquilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_6-acilo-C_1-C_6, alquilo-C_1-C_6-arilo-C_1-C_6 o arilo-C_1-C_6- alquilo-C_1-C_6 opcionalmente puede estar interrumpido una o varias veces, en forma igual o diferente por oxigeno, azufre o nitrógeno o es el grupo sulfonil-alquilo-C_1-C_6, sulfonamida o ciano,

R^3 es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, ciano, hidroxi, N-$(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), CO-NR^4R^5 o con CF_3, es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede es-

tar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, con alquilo-C_1-C_6, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, hidroxi, ciano, $N(CH_3)_2$, CO_2-(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o con CF_3 o es cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con cloro y/o flúor, CF_3, ciano, alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, hidroxi, $N-(CH_3)_2$, CO_2(alquilo-C_1-C_3), $CO-NR^4R^5$ o alcoxi-C_1-C_3

R^4 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3 , acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^5 es hidrógeno, cicloalquilo-C_3-C_6 que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3 o CF_3, es arilo-C_6-C_{12}, que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con

349
355

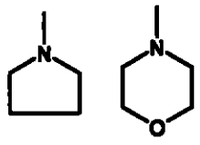
alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es heteroarilo-C_5-C_{12} que opcionalmente puede estar mono o polisustituido en forma igual o diferente con halógeno, con alquilo-C_1-C_3, acilo-C_1-C_3, alcoxi-C_1-C_3, N-alquilo-C_1-C_3-alquilo-C_1-C_3, CF_3 o ciano o es alquilo-C_1-C_6 que puede estar sustituido de cualquier manera,

R^4 y R^5 forman juntos un anillo de 5-8 miembros, que puede contener otros heteroátomos y

X es el grupo sulfonilo, $(CH_2)_n$ o carbonilo,

Y es carbonilo o $(CH_2)_n$,

Z es nitrógeno o es



y

n es 0 - 2,

12. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1- 11, seleccionados del grupo que contiene los siguientes compuestos:

1. Ciclopropilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

2. Piridin-3-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

3. Ciclohexilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

4. 4-ter-butil-N-[3-fenil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-5-il]-bencen- sulfonamida

5. 4-ter-butil-N-[2-(morfolin-4-carbonil)-3-fenil-1H-indol-5yl]-bencen-sulfonamida

6. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

7. Propil-amida del ácido 5-(4-cianobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-carboxílico

8. Propil-amida del ácido 5-(4-bromobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

9. Propilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

10. Propilamida del ácido 5-(4-(trifluoro-metoxi)bencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

11. Propilamida del ácido 5-(4-(metilsulfonil)ben-censulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

12. Fenilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

13. Fenilamida del ácido 5-(4-cianobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

14. Fenilamida del ácido 5-(4-bromobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

15. Fenilamida del ácido 5-(4-(trifluorme-toxi)bencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

16. Fenilamida del ácido 5-(4-(metilsulfonil)ben-

censulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

17. Piridin-2-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

18. Piridin-2-ilamida del ácido 5-(4-cianobencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

19. (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

20. (4-metil-piperazin-1-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

21. Pirindin-4-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

22. Piridin-4-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

23. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbenzoiloamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

24. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(2-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

25. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

26. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(4-clorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

27. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

28. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencen-

358

sulfonilamino)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

29.(2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(4-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

30. Piridin-4-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(4-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

31. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

32. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-il-1H-indol-2-carboxílico

33. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

34. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

35. (2-hidroxipropil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

36. (2-metoxietil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

37. (2-hidroxietil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

38. (2-hidroxi-1-metiletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

39. (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

40. (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

41. (1-metilpiperidin-4-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

42. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-1H-indol-2-carboxílico

43. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

44. (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-trifluormetilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

45. (2-hidroxietil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

46. (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorfenil)-1H-indol-2-carboxílico

47. (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorfenil)-1H-indol-2-carboxílico

48. (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-fluorfenil)-1H-indol-2-carboxílico

49. (2-hidroxietil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

50. (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

51. (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-il-1H-indol-2-carboxílico

52. (tetrahidropiran-4yl)amida del ácido 5-(4-ter-butilben-

359
360

censulfonilamino)-3-piridin-3-il-1H-indol-2-carboxílico

53. (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-il-1H-indol-2-carboxílico

54. (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-il-1H-indol-2-carboxílico

55. (tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-4-il-1H-indol-2-carboxílico

56. (2-acetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

57. (2-hidroxietil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

58. (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

59. (Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

60. (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-piridin-3-il-1H-indol-2-carboxílico

61. (Tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

62. (2-morfolin-4-iletil)amida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-(3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

63. Piperidin-4-ilamida del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

64. Éster ter-butílico del ácido 5-(4-ter-butilbencensulfonilamino)-3-fenil-1H-indol-2-carbonil]-piperidin-1-

355
361

carboxílico

65. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-naftalen-1-il-1H-indol-2-carboxílico

66. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-m-tolil-1H-indol-2-carboxílico

67. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-tiofen-2-il-1H-indol-2-carboxílico

68. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-tiofen-3-il-1H-indol-2-carboxílico

69. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-benzofuran-2-il-5-(4-ter-butilo-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

70. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-indol-2-carboxílico

71. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-furan-2-il-1H-indol-2-carboxílico

72. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

73. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(4-ter-butilo-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

74. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-(4-acetil-fenil)-5-(4-ter-butilo-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-

carboxílico

75. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-(3-acetil-fenil)-5-(4-ter-butilo-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

76. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-benzo[b]tiofen-2-il-5-(4-ter-butilo-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

77. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-benzo[b]tiofen-3-il-5-(4-ter-butilo-fenilsulfonilamino)-1H-indol-2-carboxílico

78. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-2-carboxílico

79. Éster metílico del ácido 3-[5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-2-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-1H-indol-3-il]-benzoico

80. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

81. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

82. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1H-indol-2-carboxílico

357
363

83. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,5-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

84. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,4-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

85. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,3-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

86. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2,6-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

87. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-hidroxi-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

88. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

89. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

90. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

91. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-

fenilsulfonil-amino)-3-(4-cianometil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

92. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-1H,1'H-[3,4']biindolilo-2-carboxílico

93. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

94. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

95. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3,4-difluoro-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

96. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(3-ciano-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

97. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-ciano-fenil)-1H-indol-2-carboxílico

98. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-(4-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-2-carboxílico

99. (3-cloro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

100. (3-metil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-

fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

101. (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

102. (2-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

103. (6-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

104. (5-carbamoil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

105. (4-hidroxi-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

106. (2-metoxi-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

107. (3-metoxi-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

108. (4-metoxi-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

109. (4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

110. (4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

111. (5-cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

112. p-tolilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

300
366

113. Pirazin-2-ilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

114. (4-ciano-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

115. (3-metil-isotiazol-5-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

116. (4-bromo-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

117. (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

118. (3-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

119. (2-cloro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

120. (5-metil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

121. Quinolin-5-ilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

122. Quinolin-6-ilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

123. (2,6-dicloro-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

124. (3-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

125. (2-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-

fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

126. (3-fluoro-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

127. (3-metil-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

128. (3-bromo-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

129. (2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

130. (2-oxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

131. [2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

132. (2,2-dietoxi-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

133. (3-etoxi-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

134. (3-isopropoxi-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

135. (3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

136. (3-dietilamino-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

352
368

137. (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

138. (Furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

139. (2-metilsulfanil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

140. (2-dietilamino-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

141. [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

142. (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

143. (3-pirrolidin-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

144. Fenetil-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

145. (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

146. (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

147. (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

148. (Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

149. (4-dietilamino-1-metil-butilo)-amida del ácido 5-(4-

ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

150. (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

151. Benzilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

152. (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

153. 4-metoxi-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

154. Ciclopentilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

155. (3-metil-butilo)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

156. [3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

157. [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

158. [2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

159. Ciclopropilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

160. ciclohexilmetil-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

161. (Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

162. (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

163. 4-fluoro-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

164. (2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

165. (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

166. 4-metil-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

167. (1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

168. (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

169. 3-cloro-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

170. [2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

171. ((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

172. [3-(2-metil-piperidin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

355
371

173. (3-fenil-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

174. (2-carbamoil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

175. [3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-propil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

176. (4-metil-ciclohexil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil.-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

177. ((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

178. Ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

179. Carbamoilmetil-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil.-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

180. Cicloheptilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenil-sulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

181. ((R)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

182. (Furan-3-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

183. 3-fluoro-bencilamida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

184. (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

185. (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

186. (2-fenoxi-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

187. (2-benzoimidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

188. (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

189. (1-bencil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

190. [3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

191. [2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

192. Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-ter-butil-fenilsulfonil-amino)-
3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

13. Medicamento que contiene al menos uno de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1- 12.

14. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 13 que contiene el compuesto de la fórmula general 1 en una dosis efectiva.

15. Uso de los compuestos de la fórmula general 1 de

acuerdo con las reivindicaciones 1-12 en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades originadas por trastornos del metabolismo de AMPc.

16. Uso de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con las reivindicaciones 1-12 en la preparación de medicamentos para la contracepción no hormonal.

17. Uso del compuesto de la fórmula general 1 de acuerdo con las reivindicaciones 1-12 en la preparación de medicamentos para inhibir la adenilato ciclasa soluble.

18. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-12 como medicamento de acuerdo con la reivindicación 13 y 14 con sustancias de formulación y vehículos apropiados.

19. Uso de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con las reivindicaciones 1-12 en forma de un preparado farmacéutico para aplicación enteral, parenteral, vaginal y oral.

368
374

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

URGENTE

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
13342 Berlin
ALEMANIA

Fecha de envío *(día/mes/año)*:

14 de febrero de 2007 (14.02.2007)

Referencia del solicitante o del agente:

53204AWO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional Nº:

PCT/EP 2005/010629

Fecha de presentación *(día/mes/año)*:

23 de septiembre de 2005 (23.09.2005)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:
☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y dirección:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALEMANIA

País de Nacionalidad: DE
País de Residencia: DE

Teléfono Nº: +49 030 468-11786

Facsímil Nº: +49 030 468-12058

Telex Nº:

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:
☐ la persona ☒ el nombre ☐ el domicilio ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y dirección:

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALEMANIA

País de Nacionalidad: DE
País de Residencia: DE

Teléfono Nº: +49 030 468-11786

Facsímil Nº: +49 030 468-12058

Telex Nº:

3. Otras observaciones, si son necesarias:
Por favor tomar nota también del cambio de nombre en la dirección de correspondencia (casillero del destinatario).

4. Se envía una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina receptora
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional
☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional
☒ las Oficinas concernientes designadas
☐ las Oficinas concernientes seleccionadas
☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Facsímil Nº: (41-22) 338.82.70

Funcionario autorizado:

Rey-Millet Jocelyne
Facsímil Nº (41-22) 338 89.75
Teléfono Nº: (41-22) 338 99.43

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2005/010629

URGENT

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
13342 Berlin
ALLEMAGNE

Patente
23. Feb. 2007
Frist:

Date of mailing *(day/month/year)* 14 February 2007 (14.02.2007)	
Applicant's or agent's file reference 53204AWO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/010629	International filing date *(day/month/year)* 23 September 2005 (23.09.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin Germany	DE	DE
	Telephone No. +49-30-4 68-11786	
	Facsimile No. +49-30-4 68-12058	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin Germany	DE	DE
	Telephone No. +49-30-4 68-11786	
	Facsimile No. +49-30-4 68-12058	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
Please note as well the change of name in the address for correspondence (addressee box).

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Rey-Millet Jocelyne
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 89 75 Telephone No. +41 22 338 99 43

Form PCT/IB/306 (October 2005) I/CSJPLTAK0

3376
3390

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente	PROCEDER	Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
53204AWO			
Referencia Internacional	Fecha de presentación internacional	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año)	
PCT/EP 2005/010629	*23.09.2005*	*24.09.2004*	
*Solicitante			
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT			

Este informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional comprende, en total, 3 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este informe

1. Fundamentos del informe

   a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo, en tanto no se indique otra cosa en este punto, sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada.

      ☐ la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de una traducción de la solicitud internacional suministrada al organismo (regla 23.1 (b)).

   b. ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo Nº 1

2. ☐ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ La invención carece de uniformidad (ver campo III).

4. Con respecto al título,

   ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

   ☒ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

   DERIVADOS DE INDOL COMO INHIBIDORES DE LA ADENILATO CICLASA SOLUBLE

5. Con respecto al resumen,

   ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

   ☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

   a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las ilustraciones: figura Nº .

      ☐ sugerida por el solicitante.

      ☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

      ☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

   b. ☒ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/010629

2371
377

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D209/42 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D403/04
C07D405/04 C07D405/14 C07D405/12 C07D409/12 C07D409/04
C07D417/12 A61K31/404 A61P15/16

Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)
C07D

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

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

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
A	*WO 2004/041782 A (AKZO NOBEL N.V.; HERMKENS, PEDRO, HAROLD, HAN; STOCK, HERMAN, THIJS; TE)* *21 de mayo de 2004 (2004.05.21* *página 1, renglón 10; reivindicación 1* ——)	*1-19*

☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

* Categorías particulares indicadas en publicaciones
"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante
"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional
"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)
"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones
"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada
"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional	Fecha de envío del informe de Búsqueda Internacional
7 de diciembre de 2005	*15.12.2005*
Nombre y Código Postal de ISA	**Funcionario Apoderado**
European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	*Seelmann, I*

Formulario PCT/ISA/210 (hoja 2) (enero 2004)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACI NAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2005/010629

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 2004041782 A	*21.05.2004*	*AU 2003301853 AA1*	*07.06.2004*
		BR 0316020 A	*20.09.2005*
		CA 2504907 A1	*21.05.2004*
		HR 20050396 A2	*30.06.2005*

INFORME ESCRITO DEL ORGANISM DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional PCT/EP 2005/010629

373
371

Campo Nº I Fundamento del informe

1. Con respecto al idioma, el informe fue confeccionado sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.

   ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).

2. Con respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el informe fue confeccionado sobre la siguiente base:

   a. Tipo de material

      ☐ listado de secuencias

      ☐ tablas del listado de secuencias

   b. Forma del material

      ☐ en forma escrita

      ☐ en forma legible por computadora

   c. Momento de la presentación

      ☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada

      ☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora

      ☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda

3. ☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.

4. Observaciones adicionales

INFORME ESCRITO DEL ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia internacional PCT/EP 2005/010629

379
380

Campo Nº III **No confección de un informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial**

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no fue examinada con respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nº *19 (aplicabilidad industrial)*

porque

☒ las mencionadas solicitud internacional completa o reivindicaciones Nº *19* se refieren al siguiente objeto, el que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

☐ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indicar elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nº son tan poco claras que no se puede confeccionar un informe coherente (*especificar*):

☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones Nº está apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede confeccionar un informe coherente.

☐ no se confeccionó ningún informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones Nº .

☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, porque:

la forma escrita	☐	no fue suministrada
	☐	no cumple con el estándar
la forma legible por computadora	☐	no fue suministrada
	☐	no cumple con el estándar

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si está forma legible por computadora, no cumple con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ para otros detalles, ver hoja adjunta

375
381

Campo Nº V **Resolución fundada según regla PCT 43*bis*.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución**

1. Resolución

Novedad	Sí	Reivindicaciones:	1-19
	No	Reivindicaciones:	
Actividad inventiva	Sí	Reivindicaciones:	1-19
	No	Reivindicaciones:	
Aplicabilidad industrial	Sí	Reivindicaciones:	1-18
	No	Reivindicaciones:	

2. Documentos y declaraciones:

ver hoja adjunta

Con respecto al ítem III

La reivindicación 19 se refiere a un objeto que, según criterio de este organismo, cae bajo la regla PCT 67.1(iv). En consecuencia, no se elabora ningún dictamen acerca de la aplicabilidad industrial del objeto de esta reivindicación (artículo PCT 34(4)a)(i)).

Con respecto al ítem V

D1: WO 2004/041782 A

La presente solicitud cumple los requisitos del artículo PCT 33(2), porque el objeto de las reivindicaciones es novedoso. En la búsqueda no se encontraron compuestos que caen bajo las presentes reivindicaciones.

El estado de la técnica más cercano está representado por el documento D1. D1 da a conocer derivados de indol adecuados, entre otras cosas, para su aplicación en el control de la fertilidad masculina. Desde el punto de vista de la estructura básica indol, los compuestos conocidos por medio de D1 se diferencian en casi todos los sustituyentes. Se considera como objetivo de la presente invención poner en disponibilidad otros compuestos de indol adecuados para el control de la fertilidad masculina. Con respecto a la parte experimental se puede asumir que este problema se soluciona, en principio, mediante todos los compuestos que caen bajo la definición de la reivindicación 1.

Los compuestos dados a conocer en D1 no brindan ninguna indicación estructural que conduzca al experto a los presentes compuestos reivindicados. Las reivindicaciones de la presente solicitud cumplen, por ello, los requisitos del artículo PCT 33(3).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53204AWO	**WEITERES VORGEHEN**	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/010629	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 23/09/2005	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 24/09/2004

Anmelder

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

[X] Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Grundlage des Berichts**
   a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

      [ ] Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

   b. [ ] Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. 1

2. [ ] **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld II).**

3. [ ] **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld III).**

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

   [ ] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [X] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

   INDOL DERIVATIVE ALS INHIBITOREN DER LÖSLICHEN ADENYLATZYKLASE

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [ ] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der **Zeichnungen**

   a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

      [ ] wie vom Anmelder vorgeschlagen

      [ ] wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

      [ ] wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

   b. [ ] wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/010629

384

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

C07D209/42 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D403/04
C07D405/04 C07D405/14 C07D405/12 C07D409/12 C07D409/04
C07D417/12 A61K31/404 A61P15/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff 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, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/041782 A (AKZO NOBEL N.V; HERMKENS, PEDRO, HAROLD, HAN; STOCK, HERMAN, THIJS; TE) 21. Mai 2004 (2004-05-21) Seite 1, Zeile 10; Anspruch 1	1-19

☐ 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 bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres 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
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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 naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
7. Dezember 2005	15/12/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, I

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/010629

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004041782 A	21-05-2004	AU 2003301853 A1	07-06-2004
		BR 0316020 A	20-09-2005
		CA 2504907 A1	21-05-2004
		HR 20050396 A2	30-06-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/010629

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D209/42 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D403/04
C07D405/04 C07D405/14 C07D405/12 C07D409/12 C07D409/04
C07D417/12 A61K31/404 A61P15/16

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, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/041782 A (AKZO NOBEL N.V; HERMKENS, PEDRO, HAROLD, HAN; STOCK, HERMAN, THIJS; TE) 21 May 2004 (2004-05-21) page 1, line 10; claim 1	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document 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, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 December 2005	15/12/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/010629

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004041782 A	21-05-2004	AU 2003301853 A1	07-06-2004
		BR 0316020 A	20-09-2005
		CA 2504907 A1	21-05-2004
		HR 20050396 A2	30-06-2005

387 385

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/010629

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
C07D209/42 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D403/04
C07D405/04 C07D405/14 C07D405/12 C07D409/12 C07D409/04
C07D417/12 A61K31/404 A61P15/16
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff 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, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/041782 A (AKZO NOBEL N.V; HERMKENS, PEDRO, HAROLD, HAN; STOCK, HERMAN, THIJS; TE) 21. Mai 2004 (2004-05-21) Seite 1, Zeile 10; Anspruch 1	1-19

☐ 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 bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres 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
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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 naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
7. Dezember 2005	15/12/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, I

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/010629

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004041782 A	21-05-2004	AU 2003301853 A1	07-06-2004
		BR 0316020 A	20-09-2005
		CA 2504907 A1	21-05-2004
		HR 20050396 A2	30-06-2005

388

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-039656- -00000-0000
Fecha: 2007-04-20 16:36:02 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 381
...VENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 20-04-7

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

389

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	7 39656
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/010629
	Fecha inicio fase nacional	24/04/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	6574

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. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

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. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01 JUN. 2007
adpa11