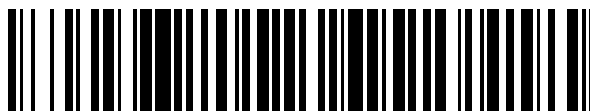


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 320**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2007 E 07866324 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2114923**

54 Título: **Derivados de oxindol sustituido y su uso como ligandos del receptor de vasopresina**

30 Prioridad:

30.12.2006 DE 102006062505

30.12.2006 DE 102006062508

30.12.2006 DE 102006062507

30.12.2006 DE 102006062506

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

24.11.2014

73 Titular/es:

ABBOTT GMBH & CO. KG (100.0%)

MAX-PLANCK-RING 2

65205 WIESBADEN, DE

72 Inventor/es:

NETZ, ASTRID;

OOST, THORSTEN;

GENESTE, HERVÉ;

BRAJE, WILFRIED MARTIN;

WERNET, WOLFGANG;

UNGER, LILIANE;

HORNBERGER, WILFRIED y

LUBISCH, WILFRIED

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 523 320 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxindol sustituido y su uso como ligandos del receptor de vasopresina

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de oxindol sustituido, a medicamentos que los comprenden y a su uso para tratar enfermedades.

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

15 En la presente solicitud se describen nuevos oxindoles sustituidos que contienen un grupo arilsulfonilo en la posición 1. Las 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onas han sido descritas con anterioridad como ligandos de los receptores de vasopresina. En las patentes WO 93/15051, WO95/18105, WO 98/25901, WO 01/55130, WO 01/55134, WO 01/64668 y WO 01/98295 se describen derivados que provienen del esqueleto del oxindol y tienen grupos arilsulfonilo en la posición 1. Estos compuestos difieren esencialmente en la sustitución en la posición 3.

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

25 En la patente WO 95/18105 se describen 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onas que tienen un átomo de nitrógeno en la posición 3 como ligandos de receptores de vasopresina. Además, los radicales que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, fenilo y bencilo están unidos en la posición 3 (en cada caso, opcionalmente con sustituyentes).

30 En la patente WO 03/008407 se describen 1-fenilsulfoniloxindoles donde hay piridilpiperazinas unidas a través de un grupo oxicarbonilo al oxindol en la posición 3.

35 En el Ejemplo 108 de la patente WO 2005/030755 se describe el compuesto de carbamato éster de 5-ciano-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilo de ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico (de acuerdo con la nomenclatura IUPAC: 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de 5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilo).

40 En la patente WO 06/005609 se describen los compuestos de 2-etoxifenil urea *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida (como Ejemplo 119) y *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxamida (como Ejemplo 128).

45 Además de la afinidad de unión por el receptor de vasopresina V1b, otras propiedades pueden ser ventajosas en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos dependientes de vasopresina, tales como, por ejemplo:

1.) una selectividad por el receptor de vasopresina V1b sobre el receptor de vasopresina V1a, es decir, el cociente de la afinidad de unión por el receptor V1a ($K_i(V1a)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad de unión por el receptor V1b ($K_i(V1b)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)"). Cuanto mayor es el cociente $K_i(V1a)/K_i(V1b)$, mayor es la selectividad por V1b;

2.) una selectividad por el receptor de vasopresina V1b sobre el receptor de vasopresina V2, es decir, el cociente de la afinidad de unión por el receptor V2 ($K_i(V2)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad de unión por el receptor V1b ($K_i(V1b)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)"). Cuanto mayor es el cociente $K_i(V2)/K_i(V1b)$, mayor es la selectividad por V1b;

3.) una selectividad por el receptor de vasopresina V1b sobre el receptor de oxitocina OT, es decir, el cociente de la afinidad de unión por el receptor OT ($K_i(OT)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad de unión por el receptor V1b ($K_i(V1b)$) (determinada en la unidad "nanomolar (nM)"). Cuanto mayor es el cociente $K_i(OT)/K_i(V1b)$, mayor es la selectividad por V1b;

4.) la estabilidad metabólica, determinada, por ejemplo, usando la vida media determinada *in vitro* en microsomas hepáticos de diversas especies (por ejemplo, rata o ser humano);

65 5.) solamente en pequeña medida, si la hay, la inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP): citocromo P450 (CYP) es el nombre de una superfamilia de proteínas hemo que tienen actividad enzimática (oxidadas).

También son de importancia particular para la degradación (metabolismo) de sustancias extrañas, tales como fármacos o xenobióticos, en organismos mamíferos. Los representantes más importantes de los tipos y subtipos de CYP en el organismo humano son CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 y CYP 3A4. Cuando los inhibidores de CYP 3A4 (por ejemplo, jugo de pomelo, cimetidina, eritromicina) y los medicamentos que son degradados por este sistema enzimáticos, y que como consecuencia compiten por el mismo sitio de unión en la enzima, se administran de forma simultánea, su degradación puede tornarse más lenta, y las acciones y los efectos colaterales del medicamento administrado pueden potenciarse de forma indeseable;

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

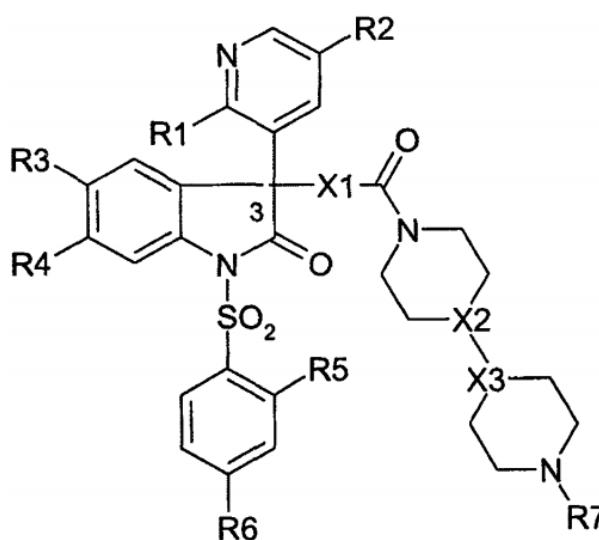
7.) farmacocinética apropiada (perfil temporal de la concentración del compuesto de acuerdo con la invención en el plasma o los tejidos, por ejemplo, el cerebro). La farmacocinética puede describirse con los siguientes parámetros: vida media, volumen de distribución, eliminación en plasma, AUC ("área bajo la curva", área bajo la curva de concentración-tiempo), biodisponibilidad oral, la relación cerebro/plasma;

8.) la presencia de una determinada porción de la sustancia activa unida a proteínas del plasma (valor de unión fármaco/proteínas del plasma (PPB));

9.) bloqueo nulo o mínimo del canal hERG: los compuestos que bloquean el canal hERG pueden prolongar el intervalo QT, lo que resulta en irregularidades severas en el pulso (por ejemplo "torsade de pointes"). Usando un ensayo de desplazamiento descrito en la literatura con dofetilide marcado con radiactividad (G.J. Diaz *et al.*, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199), es posible determinar el potencial de bloqueo de los canales hERG de los compuestos. Cuanto menor es la IC50 en este "ensayo de dofetilide", más probable es un bloqueo potente de hERG. Además, el bloqueo del canal hERG puede medirse en experimentos electrofisiológicos, usando células transfectadas con el canal hERG, por medio de un "patch clamp de células completas" (G.J. Diaz *et al.*, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199).

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto con una actividad elevada y selectiva, preferentemente en particular sobre el receptor de vasopresina V1b, para el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades dependientes de la vasopresina. Además, la sustancia de acuerdo con la invención debería tener una o más de las ventajas 1.) a 9.) mencionadas con anterioridad, en particular, una selectividad apropiada por el receptor V1b sobre el receptor V1a.

Este objeto se consigue mediante compuestos de fórmula general (I)



(I)

en la que

R1 es etoxi;
R2 es hidrógeno;

R3 es ciano;
R4 es hidrógeno;
R5 es hidrógeno, metoxi o etoxi;
R6 es hidrógeno o metoxi;
 5 **R7** es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;
X1 es -NH-;
X2 es N o CH;
X3 es N o CH;

10 donde **X2** y **X3** no son simultáneamente N (es decir un átomo de nitrógeno); y por las sales farmacéuticamente aceptables, y las formas tautoméricas de los mismos.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) (también "compuestos (I)" más adelante), incluyendo las formas tautoméricas de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos (I).

15 Una materia objeto preferente de la invención son compuestos de fórmula general (I) en la que

R1 es etoxi;
R2 es hidrógeno;
 20 **R3** es ciano;
R4 es hidrógeno;
R5 es hidrógeno o metoxi, en particular metoxi;
R6 es hidrógeno o metoxi, en particular metoxi;
R7 es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;
 25 **X1** es -NH-;
X2 es N o CH;
X3 es N o CH;

30 donde **X2** y **X3** no son simultáneamente un átomo de nitrógeno; y las sales farmacéuticamente aceptables, y las formas tautoméricas de los mismos.

Una materia objeto particularmente preferente de la invención son compuestos de fórmula general (I) en la que

R1 es etoxi;
R2 es hidrógeno;
 35 **R3** es ciano;
R4 es hidrógeno;
R5 es hidrógeno o metoxi, en particular metoxi;
R6 es hidrógeno o metoxi, en particular metoxi, en particular metilo o etilo;
 40 **R7** es hidrógeno, metilo o etilo;
X1 es -NH-;
X2 es N;
X3 es CH;

45 y las sales farmacéuticamente aceptables, y las formas tautoméricas de los mismos.

Otra materia objeto particularmente preferente de la invención son compuestos de fórmula general (I) en la que

R1 es etoxi;
R2 es hidrógeno;
 50 **R3** es ciano;
R4 es hidrógeno;
R5 es hidrógeno o metoxi, en particular metoxi;
R6 es hidrógeno o metoxi, en particular metoxi;
 55 **R7** es hidrógeno, metilo o etilo, en particular metilo o etilo;
X1 es -NH-;
X2 es CH;
X3 es N;

60 y las sales farmacéuticamente aceptables, y las formas tautoméricas de los mismos.

Otra materia objeto particularmente preferente de la invención son compuestos de fórmula general (I) en la que

R1 es etoxi;
 65 **R2** es hidrógeno;
R3 es ciano;

- 5 **R4** es hidrógeno;
R5 es hidrógeno o metoxi, en particular metoxi;
R6 es hidrógeno o metoxi, en particular metoxi;
R7 es hidrógeno, metilo o etilo, en particular metilo o etilo;
X1 es -NH-;
X2 es CH;
X3 es CH;

y las sales farmacéuticamente aceptables, y las formas tautoméricas de los mismos.

- 10 Otra materia objeto particularmente preferente de la invención son compuestos de fórmula general (I) en la que

- 15 **R1** es etoxi;
R2 es hidrógeno;
R3 es ciano;
R4 es hidrógeno;
R5 es metoxi;
R6 es metoxi;
R7 es metilo o etilo;
20 **X1** es -NH-;
X2 es CH y **X3** es N; o
X2 es N y **X3** es CH;

y las sales farmacéuticamente aceptables, y las formas tautoméricas de los mismos.

- 25 Ejemplos de realizaciones preferentes de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), y las sales farmacéuticamente aceptables, y las formas tautoméricas de los mismos, en la que

- 30 **R1** es etoxi,
R2 es hidrógeno,
R3 es ciano,
R4 es hidrógeno,
X1 es NH,

- 35 y en la que los radicales X2, X3, R5, R6 y R7 tienen en cada caso los significados enumerados en una de las filas de la siguiente Tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo N°	X2	X3	R5	R6	R7
1*	N	CH	metoxi	metoxi	metilo
2	N	CH	metoxi	H	metilo
3	N	CH	etoxi	H	metilo
4	N	CH	H	H	metilo
5	N	CH	H	metoxi	metilo
6	N	CH	etoxi	metoxi	metilo
7	N	CH	metoxi	metoxi	etilo
8	N	CH	metoxi	H	etilo
9	N	CH	etoxi	H	etilo
10	N	CH	H	H	etilo
11	N	CH	H	metoxi	etilo
12	N	CH	etoxi	metoxi	etilo
13	N	CH	metoxi	metoxi	n-propilo
14	N	CH	metoxi	H	n-propilo
15	N	CH	etoxi	H	n-propilo
16	N	CH	H	H	n-propilo

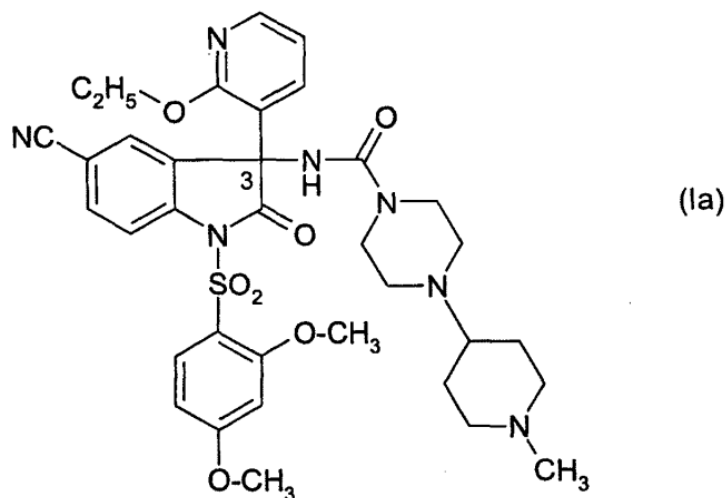
ES 2 523 320 T3

Ejemplo N°	X2	X3	R5	R6	R7
17	N	CH	H	metoxi	n-propilo
18	N	CH	etoxi	metoxi	n-propilo
19	N	CH	metoxi	metoxi	isopropilo
20	N	CH	metoxi	H	isopropilo
21	N	CH	etoxi	H	isopropilo
22	N	CH	H	H	isopropilo
23	N	CH	H	metoxi	isopropilo
24	N	CH	etoxi	metoxi	isopropilo
25	N	CH	metoxi	metoxi	H
26	N	CH	metoxi	H	H
27	N	CH	etoxi	H	H
28	N	CH	H	H	H
29	N	CH	H	metoxi	H
30	N	CH	etoxi	metoxi	H
31	CH	N	metoxi	metoxi	metilo
32	CH	N	metoxi	H	metilo
33	CH	N	etoxi	H	metilo
34	CH	N	H	H	metilo
35	CH	N	H	metoxi	metilo
36	CH	N	etoxi	metoxi	metilo
37*	CH	N	metoxi	metoxi	etilo
38	CH	N	metoxi	H	etilo
39	CH	N	etoxi	H	etilo
40	CH	N	H	H	etilo
41	CH	N	H	metoxi	etilo
42	CH	N	etoxi	metoxi	etilo
43	CH	N	metoxi	metoxi	n-propilo
44	CH	N	metoxi	H	n-propilo
45	CH	N	etoxi	H	n-propilo
46	CH	N	H	H	n-propilo
47	CH	N	H	metoxi	n-propilo
48	CH	N	etoxi	metoxi	n-propilo
49	CH	N	metoxi	metoxi	isopropilo
50	CH	N	metoxi	H	isopropilo
51	CH	N	etoxi	H	isopropilo
52	CH	N	H	H	isopropilo
53	CH	N	H	metoxi	isopropilo
54	CH	N	etoxi	metoxi	isopropilo
55	CH	N	metoxi	metoxi	H

ES 2 523 320 T3

Ejemplo N°	X2	X3	R5	R6	R7
56	CH	N	metoxi	H	H
57	CH	N	etoxi	H	H
58	CH	N	H	H	H
59	CH	N	H	metoxi	H
60	CH	N	etoxi	metoxi	H
61	CH	CH	metoxi	metoxi	metilo
62	CH	CH	metoxi	H	metilo
63	CH	CH	etoxi	H	metilo
64	CH	CH	H	H	metilo
65	CH	CH	H	metoxi	metilo
66	CH	CH	etoxi	metoxi	metilo
67	CH	CH	metoxi	metoxi	etilo
68	CH	CH	metoxi	H	etilo
69	CH	CH	etoxi	H	etilo
70	CH	CH	H	H	etilo
71	CH	CH	H	metoxi	etilo
72	CH	CH	etoxi	metoxi	etilo
73	CH	CH	metoxi	metoxi	n-propilo
74	CH	CH	metoxi	H	n-propilo
75	CH	CH	etoxi	H	n-propilo
76	CH	CH	H	H	n-propilo
77	CH	CH	H	metoxi	n-propilo
78	CH	CH	etoxi	metoxi	n-propilo
79	CH	CH	metoxi	metoxi	isopropilo
80	CH	CH	metoxi	H	isopropilo
81	CH	CH	etoxi	H	isopropilo
82	CH	CH	H	H	isopropilo
83	CH	CH	H	metoxi	isopropilo
84	CH	CH	etoxi	metoxi	isopropilo
85	CH	CH	metoxi	metoxi	H
86	CH	CH	metoxi	H	H
87	CH	CH	etoxi	H	H
88	CH	CH	H	H	H
89	CH	CH	H	metoxi	H
90	CH	CH	etoxi	metoxi	H
* no incluido en la presente solicitud					

El siguiente compuesto de fórmula la corresponde al compuesto del Ejemplo 1 de la Tabla 1 (no incluido en la presente solicitud)



En particular, la presente invención también se refiere al compuesto del ejemplo 7 de la Tabla 1, y también a las sales farmacéuticamente aceptables, y las formas tautoméricas del mismo.

5

En particular, la presente invención también se refiere al compuesto del ejemplo 31 de la Tabla 1, y también a las sales farmacéuticamente aceptables, y las formas tautoméricas del mismo.

10

Los compuestos (I) de la invención tienen un centro de quiralidad en la posición 3 del anillo de 2-oxindol. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I) pueden estar presentes como una mezcla 1:1 de enantiómeros (racemato), o como una mezcla no racémica de enantiómeros, en la que uno de los dos enantiómeros está enriquecido, es decir, el enantiómero que hace girar el plano de polarización de luz polarizada linealmente hacia la izquierda (levógiro) (el enantiómero (-) más adelante) o el enantiómero que hace girar el plano de polarización de luz polarizada linealmente hacia la (dextrógiro) (el enantiómero (+) más adelante), o como compuestos que son enantiómeros esencialmente puros (con un exceso de enantiomérico ee > 90 %), es decir, como el enantiómero (-) o el enantiómero (+) esencial y enantioméricamente puro. Preferentemente, los compuestos están presentes como enantiómeros esencialmente puros. En particular, se da preferencia a los compuestos que son enantiómeros esencial y enantioméricamente puros (ee > 90 %).

15

20

Por consiguiente, la invención proporciona los enantiómeros puros y también sus mezclas, por ejemplo, mezclas en las que un enantiómero está presente en una forma enriquecida, pero también los racematos. La invención también proporciona las sales farmacéuticamente aceptables, y los tautómeros de los enantiómeros puros de (I), y las mezclas de enantiómeros, en forma de las sales farmacéuticamente aceptables, y los tautómeros de (I).

25

Las realizaciones preferentes de la invención son compuestos de fórmula general (I), como se ha definido anteriormente, que se caracterizan porque están presentes en forma ópticamente activa, y que en cada caso son el enantiómero que hace girar el plano de polarización de la luz polarizada hacia la izquierda (es decir, el enantiómero levógiro) del compuesto de fórmula general (I) en cuestión, en forma de la base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma tautomérica de los mismos. Más adelante, los enantiómeros levógiros de los compuestos (I) también se denominarán enantiómeros (-).

30

Las realizaciones preferentes de la invención son los compuestos de fórmula general (I), como se ha definido anteriormente, que se caracterizan porque están presentes en formas ópticamente activas, donde la configuración absoluta del átomo de carbono quiral C-3 del anillo de estos compuestos corresponde con la configuración absoluta en C-3 del enantiómero (-) del compuesto de fórmula (Ia) en forma de la base libre. Esta configuración también se denominará en lo sucesivo como "configuración preferente". Los análisis de la estructura por rayos X han demostrado que el enantiómero (-) de los compuestos de fórmula (Ia) tiene una configuración S respecto del centro de asimetría del átomo de carbono en la posición 3 del anillo de oxindol.

35

40

De acuerdo con la invención, se da preferencia a los compuestos de fórmula general (I), los tautómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se ha definido anteriormente, en los que el correspondiente enantiómero (-) está presente con una pureza óptica (exceso enantiomérico, ee) mayor que un 50 %.

45

De acuerdo con la invención, se da preferencia a los compuestos de fórmula general (I), los tautómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se ha definido anteriormente, en los que el enantiómero que tiene la configuración absoluta preferente en el átomo de carbono C-3 del anillo está presente con una pureza óptica (exceso enantiomérico, ee) mayor que un 50 %.

De acuerdo con la invención, se da preferencia a los compuestos de fórmula general (I), los tautómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se ha definido anteriormente, en los que el correspondiente de enantiómero (-) está presente con una pureza óptica (exceso enantiomérico, ee) mayor que un 90 %.

5 De acuerdo con la invención, se da preferencia a los compuestos de fórmula general (I), los tautómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se ha definido anteriormente, en los que el enantiómero que tiene la configuración absoluta preferente en el átomo de carbono C-3 del anillo está presente con una pureza óptica (exceso enantiomérico, ee) mayor que un 90 %.

10 Del mismo modo, las realizaciones preferentes de la invención son compuestos de fórmula general (I), como se ha definido anteriormente, que se caracterizan porque están presentes en una forma ópticamente inactiva, es decir, en forma del racemato, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma tautomérica del racemato.

15 Otra materia objeto de la presente invención se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente.

Otra materia objeto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se ha definido anteriormente para su uso como un medicamento.

20 Otra materia objeto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se ha definido anteriormente para uso en terapia o profilaxis de una enfermedad, en particular una enfermedad dependiente de vasopresina o una enfermedad mencionada en el presente documento.

25 Otra materia objeto de la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de al menos una enfermedad dependiente de vasopresina. Enfermedades dependientes de vasopresina son en las que el desarrollo de la enfermedad depende al menos en parte de la vasopresina, es decir, enfermedades donde el nivel de vasopresina, que puede contribuir directa o indirectamente al cuadro de la enfermedad, es elevado.

30 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos (I) de acuerdo con la invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las que el desarrollo de la enfermedad depende al menos en parte de la vasopresina, es decir, enfermedades donde el nivel de vasopresina, que puede contribuir directa o indirectamente al cuadro de la enfermedad, es elevado.

40 La presente invención se refiere en particular al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de al menos un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes, en particular diabetes insípida, resistencia a la insulina, enuresis nocturna, incontinencia, enfermedades en las que se producen trastornos en la coagulación de la sangre, y/o para demorar la micción.

45 La presente invención se refiere en particular al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de al menos un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, espasmo coronario, angina inestable, PTCA (angioplastia coronaria transluminal percutánea), isquemias cardíacas, trastornos del sistema renal, edemas, vasoespasmo renal, necrosis de la corteza renal, hiponatremia, hipocalemia, síndrome de Schwartz-Barter, trastornos del tracto gastrointestinal, vasoespasmo gástrico, hepatocirrosis, úlcera gástrica e intestinal, emesis, emesis durante la quimioterapia, y mareo asociado con los viajes.

50 Los compuestos (I) de la invención, sus sales, y sus tautómeros también se pueden usar para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diversas afecciones dependientes de vasopresina que se originan en el sistema nervioso central o en alteraciones en el eje HPA (eje del hipotálamo, la pituitaria, las glándulas adrenales), por ejemplo, para trastornos afectivos tales como trastornos depresivos y trastornos bipolares. Estos incluyen, por ejemplo, trastornos ditímicos, fobias, trastornos de estrés post-traumático, trastornos de ansiedad general, trastornos de pánico, depresiones estacionales y trastornos del sueño.

60 Los compuestos (I) de la invención, sus sales, y sus tautómeros se pueden emplear asimismo para el tratamiento en casos de trastornos de ansiedad y trastornos de ansiedad dependientes de estrés, tales como, por ejemplo, trastornos de ansiedad generalizada, fobias, trastornos de ansiedad post-traumática, trastornos de ansiedad con pánico, trastornos de ansiedad obsesiva-compulsiva, trastornos de ansiedad dependientes de estrés agudo y fobia social. Además, los compuestos de la invención también se pueden emplear para el tratamiento de alteraciones de la memoria, la enfermedad de Alzheimer, psicosis, trastornos psicóticos, trastornos del sueño y/o síndrome de

65

Cushing, y todas las enfermedades dependientes del estrés.

5 Otra materia objeto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos.

10 Otra materia objeto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad y/o trastornos de ansiedad dependientes de estrés.

Otra materia objeto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de alteraciones de la memoria y/o enfermedad de Alzheimer.

15 Otra materia objeto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de psicosis y/o trastornos psicóticos.

20 Otra materia objeto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síndrome de Cushing u otras enfermedades dependientes de estrés.

25 Otra materia objeto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sueño.

Otra materia objeto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos depresivos.

30 Otra materia objeto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos anímicos originados en la infancia. Se entiende que la expresión "trastornos anímicos originados en la infancia" significa trastornos anímicos y depresiones que se originan prematuramente en la infancia.

40 Otra materia objeto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síntomas vasomotores y/o disfunciones de la termorregulación, tales como, por ejemplo, el síntoma de los "sofocos".

45 Otra materia objeto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de dependencias de drogas, dependencias de medicamentos y/o dependencias mediadas por otros factores, para el tratamiento y/o la profilaxis del estrés causado por la abstinencia de uno o más factores que median en la dependencia, y/o para el tratamiento y/o la profilaxis de recurrencias inducidas por estrés en las dependencias de drogas, dependencias de medicamentos y/o dependencias mediadas por otros factores.

50 Otra materia objeto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de esquizofrenia y/o psicosis.

55 El paciente es un mamífero, preferentemente un ser humano o un mamífero humano o un mamífero transgénico no humano.

Los compuestos de fórmula general (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha definido anteriormente se pueden preparar por los expertos en la materia que tengan los conocimientos técnicos pertinentes a la invención, en la implementación y/o la implementación análoga de pasos de procesamiento conocidos *per se*.

60 Otra realización preferente se refiere a compuestos de fórmula general (I), los tautómeros de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha descrito anteriormente, que se caracterizan porque presentan selectividad por el subtipo del receptor de vasopresina V1b, en comparación con al menos uno de los subtipos de receptores de vasopresina/oxitocina relacionados estrechamente (por ejemplo, vasopresina V1a, vasopresina V2 y/u oxitocina).

65

Otra realización preferente se refiere a compuestos de fórmula general (I), los tautómeros de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables como se ha descrito anteriormente, que se caracterizan porque presentan una estabilidad metabólica mejorada.

5 La estabilidad metabólica de un compuesto se puede determinar, por ejemplo, incubando una solución de este compuesto con microsomas hepáticos de diversas especies (por ejemplo, rata, perro o ser humano) y determinando la vida media del compuesto bajo estas condiciones (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). A partir de la observación de una vida media más prolongada puede concluirse que la estabilidad metabólica del compuesto ha sido mejorada. La estabilidad en presencia de microsomas hepáticos humanos resulta de interés particular, ya que posibilita la predicción de la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Por ende, los compuestos con estabilidad metabólica mejorada (determinada en la prueba de microsomas hepáticos) probablemente también se degradarán más lentamente en el hígado. La degradación metabólica más lenta en el hígado puede resultar en concentraciones más elevadas y/o de mayor duración (niveles eficaces) del compuesto en el cuerpo, por lo que se incrementa la vida media de eliminación de los compuestos de acuerdo con la invención. Los niveles eficaces incrementados y/o de mayor duración pueden resultar en una mejor eficacia del compuesto en el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades dependientes de la vasopresina. Además, una estabilidad metabólica mejorada puede resultar en una biodisponibilidad incrementada después de una administración oral, ya que el compuesto, después de absorberse en el intestino, se somete a una menor degradación metabólica en el hígado (lo que se denomina efecto de primer paso). Como la concentración (nivel eficaz) del compuesto se halla incrementada, una mayor biodisponibilidad oral puede resultar en una mayor eficacia del compuesto después de una administración oral.

Otra realización preferente se refiere a compuestos de fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente, caracterizados porque, en pacientes o modelos animales relevantes que permiten realizar pronósticos al realizar la aplicación terapéutica, presentan una actividad farmacológica mejorada en comparación con los compuestos de oxindol conocidos en la técnica anterior.

Cada una de las definiciones preferentes citadas para una variable puede combinarse con cualquier definición de las variables restantes.

La invención se refiere en particular a compuestos de fórmula general (I) que se seleccionan entre el grupo que consiste en los ejemplos, enumerados posteriormente, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 y 90, y también a sus formas tautoméricas,

y en particular a sus sales fisiológicamente aceptables, y a sus formas no salinas tales como hidratos y/o solvatos. Se da preferencia particular a proporcionar los compuestos mencionados anteriormente en la forma de la base libre o en forma de sales de adición de ácido.

La invención también se refiere en particular a los enantiómeros (-) de los Ejemplos 2 a 90 de acuerdo con la fórmula general (I) seleccionados entre los compuestos de los ejemplos, enumerados posteriormente, 2B, 3B, 4B, 5B, 6B, 7B, 8B, 9B, 10B, 11B, 12B, 13B, 14B, 15B, 16B, 17B, 18B, 19B, 20B, 21B, 22B, 23B, 24B, 25B, 26B, 27B, 28B, 29B, 30B, 31B, 32B, 33B, 34B, 35B, 36B, 38B, 39B, 40B, 41B, 42B, 43B, 44B, 45B, 46B, 47B, 48B, 49B, 50B, 51B, 52B, 53B, 54B, 55B, 56B, 57B, 58B, 59B, 60B, 61B, 62B, 63B, 64B, 65B, 66B, 67B, 68B, 69B, 70B, 71B, 72B, 73B, 74B, 75B, 76B, 77B, 78B, 79B, 80B, 81B, 82B, 83B, 84B, 85B, 86B, 87B, 88B, 89B y 90B, y también a sus formas tautoméricas, y en particular a sus sales fisiológicamente aceptables, y a sus formas no salinas tales como hidratos y/o solvatos de los compuestos de la fórmula (I). Se da preferencia particular a proporcionar los compuestos mencionados anteriormente en la forma de la base libre o en forma de sales de adición de ácido.

Además, la invención se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, que también se denominan sales fisiológicamente aceptables. Las sales se obtienen generalmente haciendo reaccionar la base libre de los compuestos (I) de acuerdo con la invención con un ácido apropiado. Se enumeran ácidos apropiados, por ejemplo, en "Fortschritte der Arzneimittelforschung" [Avances en la Investigación de Fármacos], 1966, Birkhäuser Verlag, Vol. 10, pp. 224-285. Incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido maleico y ácido fumárico.

Los compuestos de la invención son eficaces después de administración a través de diversas rutas. La administración se puede llevar a cabo, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, vaginal, rectal, sublingual, bucal u oral, y frecuentemente se lleva a cabo por vía intravenosa, intramuscular, o en particular oral.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto (I) de la invención, y/o un tautómero, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y vehículos farmacéuticos apropiados (vehículos para fármacos). La cantidad de compuesto I en la composición farmacéutica puede depender del tipo de la formulación de la composición y puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,0001 mg/g a 1 g/g en

particular entre 0,001 mg/g y 0,5 g/g de la composición.

Estos vehículos para fármacos se seleccionan de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

5 Los compuestos de la invención de fórmula general (I), o cuando sea apropiado, las sales apropiadas de estos compuestos, se pueden usar para fabricar composiciones farmacéuticas para administración oral, sublingual, bucal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, vaginal o rectal, y pueden administrarse a los animales o los seres humanos en formas de dosificación individuales, en combinación con
10 vehículos farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades anteriores.

15 Las formas de administración uniforme apropiadas (formas de dosificación unitarias) comprenden formas de administración oral, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones para ingesta oral, formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal, aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, y formas de administración rectal.

Los compuestos de la invención se pueden usar en cremas, ungüentos o lociones para administración tópica.

20 Con el fin de obtener el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis del compuesto activo puede variar entre 0,01 y 50 mg por kg de peso corporal y por día.

25 Cada dosificación unitaria puede comprender de 0,05 a 5000 mg, preferentemente de 1 a 1000 mg del compuesto activo, en combinación con un vehículo farmacéutico. Esta dosis individual puede administrarse entre 1 y 5 veces por día, de modo que se administra una dosis diaria de 0,5 a 25000 mg, preferentemente de 1 a 5000 mg.

Si se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, el compuesto activo se mezcla con un vehículo farmacéutico, tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio o similares.

30 Los comprimidos se pueden revestir con sacarosa, un derivado de celulosa u otra sustancia apropiada, o se pueden tratar de otro modo con el fin de que presenten una actividad prolongada o demorada, y con el fin de que se libere una cantidad predeterminada de compuesto activo de forma continua.

35 Una preparación en forma de cápsulas de gelatina se obtiene mezclando el compuesto activo con un extensor y colocando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blandas o duras.

40 Una preparación en forma de un jarabe o un elixir, o para administrar en forma de gotas, puede comprender compuestos activos combinados con un edulcorante, que preferentemente está libre de calorías, comprende metilparabeno o propilparabeno como antiséptico, un saborizante y un colorante apropiado.

Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden comprender los compuestos activos mezclados con dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión, tales como polivinilpirrolidonas, y edulcorantes o potenciadores del sabor.

45 La administración rectal o vaginal se efectúa usando supositorios, que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura del recto, por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se efectúa usando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que comprenden agentes dispersantes y/o humectantes aceptables para el uso fisiológico, por ejemplo, propilenglicol o polietilenglicol.

50 El compuesto activo también se puede formular en forma de microcápsulas o centrosomas, si fuera apropiado, con uno o más vehículos o aditivos.

55 Además de los compuestos de fórmula general (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, las composiciones de la invención pueden comprender otros compuestos activos que pueden ser beneficiosos para el tratamiento de las alteraciones o los trastornos indicados anteriormente.

60 Por consiguiente, la presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de compuestos activos, donde al menos uno de estos es un compuesto (I) de acuerdo con la invención, un tautómero, o una sal del mismo.

Preparación de los compuestos de la invención

A continuación se describen ejemplos de rutas sintéticas para preparar los derivados de oxindol de la invención.

65 La preparación de los oxindoles de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo a través de distintas rutas, como se ilustra en los esquemas de síntesis 1 y 2. En estos esquemas de síntesis, las variables tienen los mismos

significados que en la fórmula general (I).

5 Las 3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-onas IV se pueden obtener agregando los heterociclos metalados III al grupo 3-ceto de las isatinas II. Los heterociclos metalados, tales como, por ejemplo, el compuesto de Grignard (Mg) o de organolitio correspondiente, se pueden obtener de forma convencional, a partir de compuestos halogenados o hidrocarburos. Se pueden encontrar procedimientos a modo de ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Vol. 13, 1-2, capítulo sobre compuestos de Mg y Li. Las isatinas II están disponibles en el mercado o se prepararon de forma análoga a los métodos descritos en la literatura (Advances in Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky y A.J. Boulton, Academic Press, Nueva York, 1975, 18, 2-58; J. Brazil. Chem. Soc. 12, 273-324, 2001).

15 Usando KCN o $Zn(CN)_2$ con catalizadores de Pd(0) en disolventes tales como dimetilformamida o tetrahidrofurano, si fuera apropiado también con la adición de bases tales como K_2CO_3 , u otros carbonatos y aminas, es posible convertir a una temperatura elevada los 3-hidroxiindoles IV que el anillo aromático de 6 miembros contienen, por ejemplo, como radical R^3 o R^4 , un sustituyente yodo, en los 3-hidroxi-oxindoles IV que contienen ciano análogos. Apropriadamente, se pueden usar como sales de Pd(0), por ejemplo, complejos de metales de transición preparados *in situ* a partir de $PdCl_2$ o $PdOAc_2$ mediante la adición de fosfinas, tales como tris(ortotolil)fosfina. También es posible usar complejos de paladio comerciales, tales como, por ejemplo, el catalizador tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y/o ligandos de fosfina adicionales.

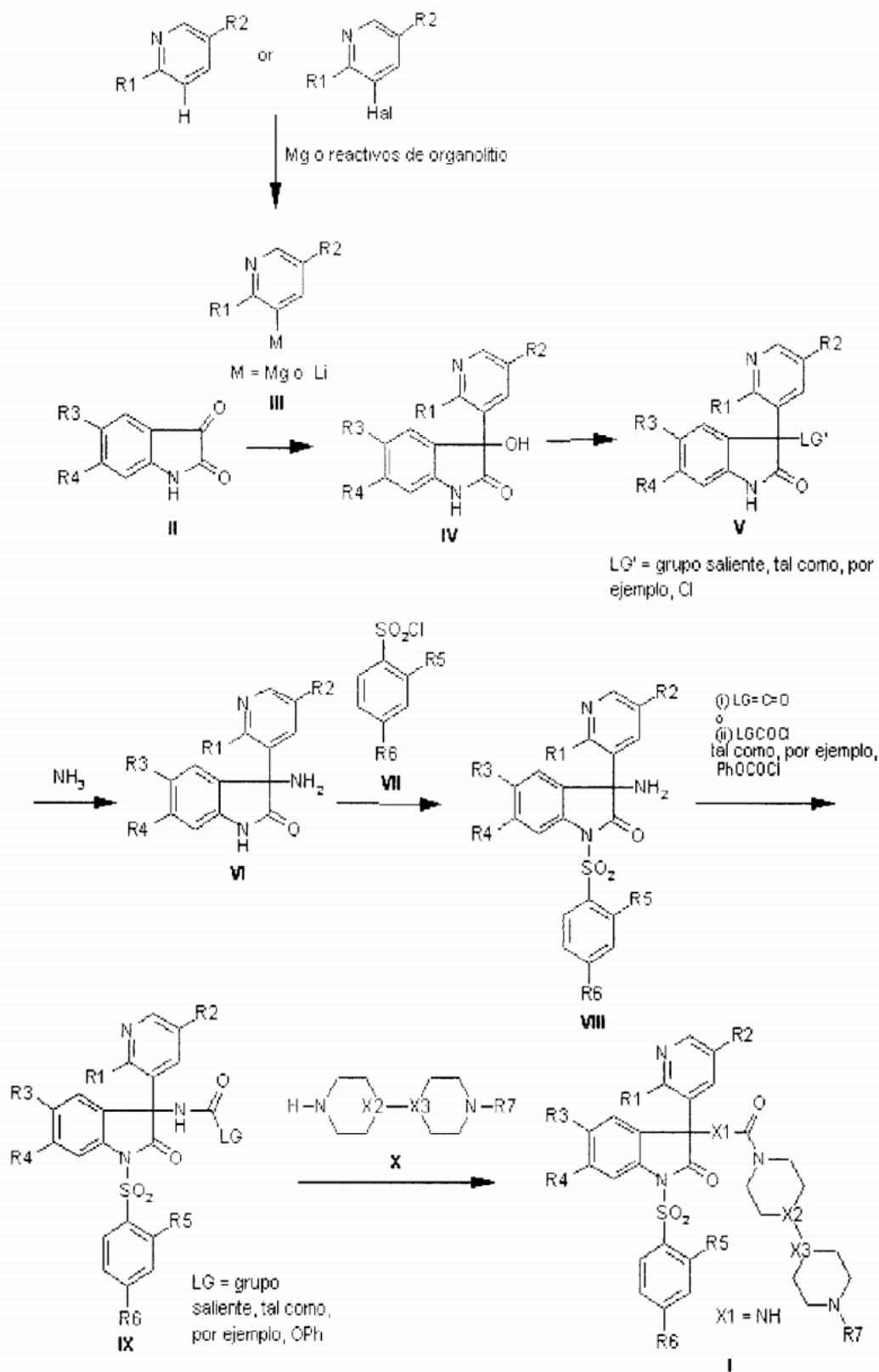
20 Los 3-hidroxiindoles IV se pueden convertir en los compuestos V, que contienen un grupo saliente LG' en la posición 3, donde el grupo saliente LG' puede ser un grupo saliente modificado, tal como, por ejemplo, haluro, mesilato o tosilato. El compuesto intermedio V, donde, por ejemplo, LG' = cloro, se puede preparar tratando el alcohol IV con cloruro de tionilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina. Como alternativa, es posible obtener los alcoholes IV mediante su conversión en mesilato, usando cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina. Posteriormente, los compuestos V se hacen reaccionar con aminas, tales como, por ejemplo, amoníaco, que proporciona las aminas análogas VI después de las reacciones de sustitución. Después de la desprotonación con una base fuerte, tal como, por ejemplo, terc-butóxido potásico o hidruro sódico en DMF, los compuestos tales como VI se pueden convertir en el producto VIII, por tratamiento con los cloruros de sulfonilo VII. Los cloruros de sulfonilo VII usados están disponibles en el mercado o se pueden preparar de forma análoga a procesos conocidos (véase, por ejemplo, J. Med. Chem. 40, 1149 (1997)).

35 Los compuestos VIII se convierten en compuestos IX por reacción con reactivos para derivatizar grupos amino, tales como, por ejemplo, cloroformatos, isocianatos o cloruros de carbamoilo, usando generalmente métodos habituales (véase J. March, Advanced Organic Chemistry, 1992, 4ª edición., Wiley, Nueva York, páginas 417-421; 499; 903). Por ejemplo, como grupo saliente, LG puede ser Ofenilo en el compuesto IX, que se obtiene haciendo reaccionar VIII con cloroformiato de fenilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina.

40 La reacción posterior con las aminas X, si fuera apropiado, a una temperatura elevada y con la adición de bases auxiliares, tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina, proporciona los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención. Las aminas X están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos conocidos en la literatura.

45 Otra alternativa para preparar la amina X es la reacción de aminas con aldehídos o cetonas en presencia de agentes reductores, tales como, por ejemplo, cianoborohidruro sódico o acetoxiborohidruro sódico, en el sentido de una aminación reductiva (J. March, Advanced Organic Chemistry, 1992, 4ª edición, Wiley, Nueva York, páginas 411; 898).

ESQUEMA DE SÍNTESIS 1

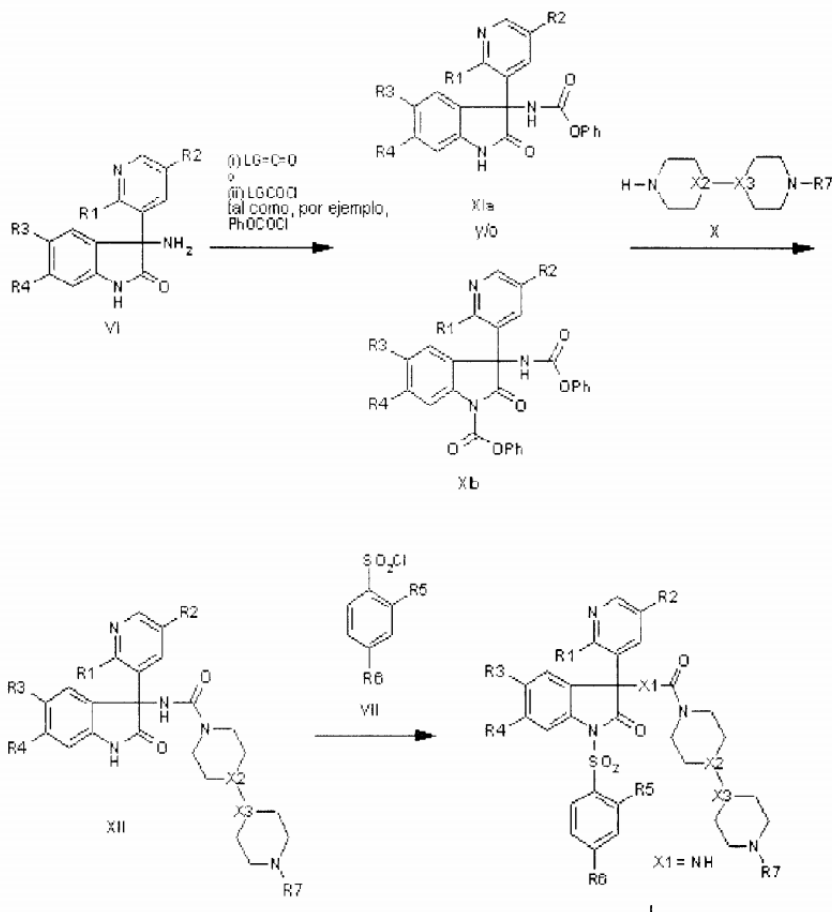


5 Como se describe en el esquema de síntesis 2, el orden de las etapas de síntesis para preparar los compuestos I de acuerdo con la invención se puede reorganizar, de forma análoga al esquema de síntesis 1 anterior. Por ende, inicialmente el grupo amino en el compuesto VI se derivatiza usando, por ejemplo, cloroformiato de fenilo, para proporcionar los compuestos XIa y/o XIb. Los derivados de urea XII se generan con un exceso de amina X, o bien

con la ayuda de una base auxiliar, que se pueden convertir en la reacción posterior, en condiciones de otro modo conocidas, mediante la desprotonación de los compuestos XII usando una base fuerte, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio o terc-butóxido potásico, y posterior tratamiento con los cloruros de sulfonilo VII en DMF en los compuestos I de acuerdo con la invención.

5

ESQUEMA DE SÍNTESIS 2



A continuación se ilustra la invención con mayor detalle usando ejemplos, donde los ejemplos no pretenden ser limitantes.

10

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar a través de diversas rutas de síntesis.

Los procedimientos mencionados, que se describen en consonancia con los esquemas de síntesis 1 y 2, solamente se describen con mayor detalle a modo de ejemplo sobre la base de los ejemplos mencionados, sin que limiten exclusivamente las rutas de síntesis 1 o 2, o procedimientos análogos mencionados.

15

Parte experimental

EJEMPLO 1 (no incluido en la presente solicitud)

20

N-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

1a) 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

25

Con enfriamiento por baño de hielo, se agitaron 20,86 g (76,40 mmol) de 5-yodoisatina en 400 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF), y se agregaron 3,22 g (80,50 mmol, 60% p/p) de hidruro de sodio en porciones, manteniéndose la temperatura entre 0-10 °C. Con enfriamiento por baño de hielo, la suspensión se agitó durante una hora, mientras se preparaba el reactivo de Grignard piridina. A temperatura ambiente, se disolvieron 20 g (80,30 mmol) de la 2-etoxi-3-yodopiridina en 400 ml de THF anhidro, y a lo largo de un período de 5-10 minutos se agregaron 95,6 ml (solución 1M en THF, 95,60 mmol) de bromuro de etilmagnesio a esta solución con enfriamiento, a una temperatura entre 22 y

30

15 °C. La solución se agitó durante 20 minutos, mientras el color cambiaba de incoloro a levemente amarillento.

Luego la solución de los reactivos de Grignard piridina, a lo largo de un período de 5-10 minutos, se agregó a la solución, enriada en un baño de hielo, de la sal de sodio de 5-yodoisatina, mientras la temperatura fluctuaba entre 5 y 18 °C. Después de la adición del reactivo de Grignard, el baño de hielo se eliminó, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Se agregó un exceso de solución saturada de cloruro de amonio, seguido por acetato de etilo, y la mezcla se agitó durante otros 5 minutos. La fase acuosa se eliminó y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x), y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Inicialmente, precipitó 5-yodoisatina sin reaccionar desde la solución diluida en reposo y se eliminó, y después de la concentración adicional también cristalizó el producto. La suspensión se almacenó en un refrigerador a 5 °C durante dos horas y el sólido levemente amarillento luego se separó por filtración y se lavó con una cantidad reducida de acetato de etilo. La 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (17,1 g, 43,16 mmol, 57%) deseada se aisló después de secar a 40 °C.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 397,05 calculado para $C_{15}H_{13}IN_2O_3$ = 396,19.

1b) 5-Ciano-3-hidroxi-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitaron 7,1 g (17,92 mmol) de 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en 100 ml de THF anhidro a temperatura ambiente. Se agregaron 2,1 g (17,92 mmol) de cianuro de zinc, seguido por 0,51 g (0,45 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla de reacción se transfirió directamente a un baño de aceite precalentado a una temperatura de 100 °C. La mezcla se agitó a 100 °C (temperatura de baño de aceite), y después de 30 minutos, se agregaron otros 0,51 g (0,45 mmol) del catalizador. En total, la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó un exceso de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x). El solvente se evaporó a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se suspendió con pequeños volúmenes de acetato de etilo. Un sólido levemente amarillento se eliminó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó en un recinto de secado al vacío. Fue posible aislar 3,7 g (12,44 mmol, 69,4%) del producto deseado 5-ciano-3-hidroxi-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 296,05 calculado para $C_{16}H_{13}N_3O_3$ = 295,30.

1c) 3-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspendieron 6,00 g (20,32 mmol) de la 5-ciano-3-hidroxi-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona en 60 ml de diclorometano anhidro (secado sobre tamices moleculares). Luego se agregaron 2,30 ml (28,45 mmol) de piridina. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 0 °C, y luego se agregaron 2,06 ml (28,45 mmol) de cloruro de tionilo puro por goteo (reacción exotérmica). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se observó la formación de una suspensión amarilla. El curso de la reacción se verificó por cromatografía en capa delgada (TLC) (gel de sílice, diclorometano/metanol en una relación de 95:5). La mezcla de reacción se volcó cuidadosamente sobre hielo-agua. Después de 15 minutos de agitación, la fase orgánica se eliminó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto dio 5,70 g (18,17 mmol, 89%) de 3-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo como un sólido amorfo que se usó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 314,1 calculado para $C_{16}H_{12}ClN_3O_2$ = 313,75.

1d) 3-Amino-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo

Se disolvieron 5,70 g (18,17 mmol) de 3-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo en 50 ml de diclorometano. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron 14 ml (98,11 mmol) de una solución de amoníaco metanólico 7 N lentamente por goteo a la solución de reacción enfriada. El color de la solución cambió a amarillo claro, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, mientras el producto cristalizaba lentamente. El curso de la reacción se verificó por TLC (gel de sílice, diclorometano/metanol en una relación de 9:1). El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se recogió nuevamente y se disolvió en diclorometano. La mezcla luego se extrajo con agua. Las fases se separaron, y se agregó a la fase acuosa una fase grasosa que se había formado entre las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo hasta que la fase grasosa se hubiera disuelto. Todas las fases orgánicas obtenidas se combinaron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró con dietiléter, para formar una sustancia sólida que se eliminó por filtración y se secó en un recinto de secado al vacío a temperatura moderada (35 °C). Esto dio 4,54 g (15,43 mmol, 85%) del 3-amino-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo como un sólido.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 295,3 calculado para $C_{16}H_{14}N_4O_2$ = 294,32.

65

1e) 3-Amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo

Se disolvieron 3,54 g (12,03 mmol) de 3-amino-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo en 80 ml de dimetilformamida anhidra (secado sobre tamices moleculares). Bajo una atmósfera de nitrógeno y con enfriamiento usando un baño de hielo, se agregaron 1,49 g (13,23 mmol) de terc-butóxido de potasio en porciones. El color de la mezcla de reacción cambió, y la solución marrón se agitó a 0 °C durante otra hora para asegurar que la desprotonación se completara. A temperatura baja, se agregaron 3,16 g (13,23 mmol) cloruro de 2,4-dimetoxibencensulfonilo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante otras dos horas. El curso de la reacción se monitoreó por TLC (gel de sílice, diclorometano/metanol en una relación de 9:1). La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó. El residuo se suspendió en dietiléter y se agitó hasta que el producto precipitó como un sólido y se separó por filtración. Después de la eliminación del solvente, las aguas madres volvieron a tratarse con dietiléter (2 x) hasta que finalmente, después de secar, se obtuvieron 4,67 g (9,44 mmol, 79%) del 3-amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo deseado como una sustancia sólida.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 495,15 calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_6S$ = 494,53.

1f) [5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]carbamato de fenilo

Se disolvieron 4,67 g (9,44 mmol) de 3-amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo en 120 ml de piridina y se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se agregaron 1,30 ml (10,39 mmol) de cloroformiato de fenilo puro, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. El curso de la reacción se monitoreó por TLC (gel de sílice, diclorometano/metanol en una relación de 95:5). El solvente y especialmente la piridina se eliminaron bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Las trazas de piridina se eliminaron por adición reiterada de tolueno y evaporación en un evaporador rotativo. Se agregó dietiléter al residuo aislado, y un sólido cristalizó durante la noche dando 5,62 g (9,14 mmol, 97%) del producto deseado [5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]carbamato de fenilo.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 615,15 calculado para $C_{31}H_{26}N_4O_8S$ = 614,64.

1g) N-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina-1-carboxamida

Se combinaron 1,00 g (1,63 mmol) de [5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]carbamato de fenilo, 596 mg (3,25 mmol) de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y 8 ml de THF seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El final de la reacción se detectó con la ayuda de HPLC analítica (RP, eluyentes acetonitrilo/agua, 0,01% TFA). El solvente se eliminó, y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando diclorometano y 6% metanol como eluyentes en una columna Cromolith (fase normal, de Merck). Después de someterse a cromatografía en columna repetidas veces, fue posible aislar 230 mg (0,33 mmol, 21%) de la N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida.

Como alternativa, el tratamiento posterior y la purificación posterior al final de la reacción pudieron realizarse como sigue: el solvente se eliminó. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con HCl 1 N. Las impurezas se detectaron en la fase orgánica, estando el producto en la fase acuosa ácida. En forma acorde, la fase acuosa se neutralizó con solución de NaOH 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de magnesio, secar y eliminar el acetato de etilo bajo presión reducida, el producto pudo cristalizarse con dietiléter. La N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida se obtuvo en rendimientos de > 50%.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 704,2 calculado para $C_{35}H_{41}N_7O_7S$ = 703,82.

RMN 1H ([D6]-DMSO, 400 MHz) δ [ppm] = 8,12 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 7,5 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,65 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 2,76 (m, 2H, J = 11,1 Hz), 2,34 (m, 4H), 2,11 (m, 4H), 1,81 (m, 2H, J = 11,3 Hz), 1,64 (m, 2H, J = 10,7 Hz), 1,37 (m, 2H), 1,06 (t, 1H, J = 7,0 Hz).

EJEMPLO 5:

N-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

5a) 5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-3-[(fenoxicarbonil)-amino]indolin-2-carboxilato de fenilo

Se suspendieron 2,78 g (9,43 mmol) de 3-amino-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1. pasos de proceso 1a) a 1c)) en 25 ml de diclorometano y se enfrió con un baño de hielo a 0 °C. Se agregaron 7,63 ml (94,34 mmol) de piridina, y luego se agregaron 2,37 ml (18,87 mmol) de clorofornio de fenilo lentamente por goteo de manera que la temperatura no excediera 5-10 °C. Al fundir el baño de hielo, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y precipitó un sólido color claro. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y después de la adición de agua, el sólido regresó a la solución. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con diclorometano (1 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron inicialmente con agua (3 x) y luego con solución saturada de cloruro de sodio (1 x). Después de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar el solvente bajo presión reducida, el residuo se sometió a disolución incipiente en dietiléter, y se agregó 10 veces la cantidad de pentano. Se formó un precipitado blanco, y éste se eliminó por filtración con succión, se lavó con pentano y se secó en un recinto de secado al vacío a 40 °C. Después de la cristalización fraccionada, se aislaron un total de 4,46 g (8,35 mmol, 89%) de 5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-3-[(feniloxicarbonil)amino]indolin-1-carboxilato de fenilo.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 535,15 calculado para $C_{30}H_{22}N_4O_6$ = 534,53.

5b) N-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

Inicialmente 760 mg (1,42 mmol) de 5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-3-[(feniloxicarbonil)amino]indolin-1-carboxilato de fenilo se cargaron en 5 ml de THF, y se agregaron 1,42 g (5,69 mmol) de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina sin diluir a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y la reacción se verificó por TLC (gel de sílice, diclorometano/metanol 15:5) para determinar el progreso de la reacción. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (1 x) y solución saturada de cloruro de sodio (1 x). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se recogió en una pequeña cantidad de dietiléter, y se agregó 6 veces la cantidad de ciclohexano. Se precipitó un sólido incoloro que comprende 615 mg (1,22 mmol, 86%) de N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida pura.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 504,25 calculado para $C_{27}H_{33}N_7O_3$ = 503,61.

5c) N-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

Se disolvieron 80,0 mg (0,16 mmol) de N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida en dimetilformamida, y se agregaron 7,63 mg (0,19 mmol, 60% p/p) de hidruro de sodio a 0 °C. Para la desprotonación del derivado de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, la mezcla se agitó durante 10 minutos, y luego se agregaron 39,4 mg (0,19 mmol) de cloruro de 4-metoxibencensulfonyl. La mezcla luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (gel de sílice, diclorometano/metanol 1:1). Se agregaron solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y las fases luego se separaron. La fase acuosa volvió a extraerse con acetato de etilo (1 x). La fase orgánica combinada se lavó con agua (1 x) y solución saturada de cloruro de sodio (1 x), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por MPLC preparativa (ISCO Companion, cartucho NP de 4 g) usando las fases móviles diclorometano/metanol (5-20%). Se aislaron 27,3 mg (0,04 mmol, 23% de rendimiento, 90% de pureza) de N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 674,2 calculado para $C_{34}H_{39}N_7O_6S$ = 673,80.

Los métodos de purificación alternativos a la cristalización de mezclas crudas incluyen cromatografía convencional en columna en fase normal (cartucho NP-SiO₂, Cromabond) usando las fases móviles diclorometano/metanol y HPLC preparativa (RP, fase móvil acetonitrilo/agua, 0,01% TFA o 0,01% ácido acético).

EJEMPLOS 2 a 4 y 6 a 30:

Los compuestos de acuerdo con los Ejemplos 2 a 4 y 6 a 30 se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos de preparación de acuerdo con el Ejemplo 1 y/o el Ejemplo 5 usando los materiales de partida apropiados.

EJEMPLO 2:

N-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

ESI-MS $[M+H]^+$ = 674,05 calculado para $C_{34}H_{39}N_7O_6S$ = 673,80.

EJEMPLO 3:

Trifluoroacetato de *N*-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

5 ESI-MS [M+H⁺] = 688,3 calculado para C₃₅H₄₁N₇O₆S = 687,82.

EJEMPLO 4:

10 *N*-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

ESI-MS [M+H⁺] = 644,2 calculado para C₃₃H₃₇N₇O₅S = 643,77.

EJEMPLO 31:

N-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazina-1-il)piperidina-1-carboxamida

20 Se cargaron 100 mg (0,16 mmol) del [5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]carbamato de fenilo (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, pasos de proceso 1a) a 1f) inicialmente en 8 ml de tetrahidrofurano anhidro (secado sobre tamices moleculares), y se agregaron 44,7 mg (0,24 mmol) de 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El curso de la reacción se monitoreó por TLC (gel de sílice, diclorometano/metanol en una relación de 9:1) y LCMS (RP, acetonitrilo/agua como eluyentes y 0,01% TFA). El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se recogió en diclorometano y se extrajo con solución de hidróxido de sodio 2 N (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó dos veces por cromatografía en columna (cartucho NP-SiO₂ Chromabond de 5 g) usando diclorometano/metanol en una relación de 99:1 a 80:20 como eluyente. Se aislaron 53,8 mg (0,08 mmol, 47%) de *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazina-1-il)piperidina-1-carboxamida pura.

ESI-MS [M+H⁺] = 704,25 calculado para C₃₅H₄₁N₇O₇S = 703,82.

35 RMN ¹H ([D₆]-DMSO, 400 MHz) δ [ppm] = 8,13 (dd, 1H, J = 1,4 Hz, J = 4,8 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 8,6 Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 1,4 Hz, J = 7,6 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 7,6 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,65 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,41-2,12 (m, 9H), 2,12 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 1,09 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

EJEMPLOS 32 a 36:

Los compuestos de acuerdo con los Ejemplos 32 a 36 se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos de preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, 5 y/o 31 usando los materiales de partida apropiados.

EJEMPLO 32:

N-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazina-1-il)piperidina-1-carboxamida

50 ESI-MS [M+H⁺] = 674,8 calculado para C₃₄H₃₉N₇O₆S = 673,80.

EJEMPLO 33:

55 Trifluoroacetato de *N*-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazina-1-il)piperidina-1-carboxamida

ESI-MS [M+H⁺] = 688,2 calculado para C₃₅H₄₁N₇O₆S = 687,82.

EJEMPLO 34:

N-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazina-1-il)piperidina-1-carboxamida

65 ESI-MS [M+H⁺] = 644,7 calculado para C₃₃H₃₇N₇O₅S = 643,77.

EJEMPLO 35:

Trifluoroacetato de *N*-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

5 ESI-MS $[M+H]^+$ = 674,2 calculado para $C_{34}H_{39}N_7O_6S$ = 673,80.

EJEMPLO 37:

10 *N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

15 Se cargaron inicialmente 100 mg (0,16 mmol) del [5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]carbamato de fenilo (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, pasos de proceso 1a) a 1f)), disueltos en 8 ml de tetrahidrofurano anhidro (secado sobre tamices moleculares). Se agregaron 74,9 mg (0,24 mmol) de 1-etil-4-piperidin-4-ilpiperazina y 0,07 ml de trietilamina juntos a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para acelerar la reacción y lograr la conversión completa, la mezcla se calentó nuevamente a 50 °C. El curso de la reacción se monitoreó por TLC (gel de sílice, diclorometano/metanol en una relación de 9:1) y LCMS (RP, acetonitrilo/agua como eluyentes y 0,01% TFA). El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se recogió en diclorometano y se extrajo con solución de hidróxido de sodio 2 N (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó inicialmente por cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 20 x 200 mm) usando diclorometano y 2% metanol como eluyentes. Las fracciones con producto aún levemente contaminadas combinadas se purificaron nuevamente por HPLC preparativa en una columna Chromolith (fase normal, de Merck) usando los eluyentes diclorometano y metanol (gradiente 0–10% en volumen de metanol a lo largo de 15 min.). Esto dio 20 mg (0,03 mmol, 17%) de la *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida deseada.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 718,25 calculado para $C_{36}H_{43}N_7O_7S$ = 717,85.

30 RMN 1H ([D6]-DMSO, 400 MHz) δ [ppm] = 8,13 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, J = 4,6 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 1,4 Hz, J = 8,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 1,3 Hz, J = 7,6 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 7,6 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 2,0 Hz, J = 8,8 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,17 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,43-2,29 (m, 11H), 1,61 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 1,09 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

EJEMPLOS 38 a 90:

40 Los compuestos de acuerdo con los Ejemplos 38 a 90 se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos de preparación de acuerdo con los Ejemplos 1, 5, 31, 37, 55, 61 y/o 67 usando los materiales de partida apropiados.

EJEMPLO 40:

45 *N*-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

ESI-MS $[M+H]^+$ = 658,25 calculado para $C_{34}H_{39}N_7O_5S$ = 657,79.

EJEMPLO 43:

50 *N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

ESI-MS $[M+H]^+$ = 732,3 calculado para $C_{37}H_{45}N_7O_7S$ = 731,88.

EJEMPLO 55:

60 *N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida

55a) 4-[1-((5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)amino)carbonil)-piperidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

65 Se cargaron 100 mg (0,16 mmol) de [5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]carbamato de fenilo (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, pasos de proceso 1a) a 1f)) inicialmente en 8 ml de tetrahidrofurano anhidro (secado sobre tamices moleculares), y se agregaron 65,8 mg (0,24 mmol) de 4-

piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se verificó por TLC (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) y LCMS (RP, fases móviles acetoneitrilo/agua y 0,01% TFA). El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se recogió en diclorometano y se extrajo con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna (cartucho NP-SiO₂ de 5 g, Chromabond) usando diclorometano/metanol en una relación de 98:2 como fase móvil. Esto dio 55,3 mg (0,07 mmol, 43%) del producto deseado, que se usó directamente en el siguiente paso de reacción para la desprotección Boc.

ESI-MS [M+H⁺] = 790,30 calculado para C₃₉H₄₇N₇O₉S = 789,91.

55b) *N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-piperazina-1-ilpiperidina-1-carboxamida

Se cargaron 55,3 mg (0,07 mmol) de 4-[1-([5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]amino)carbonil]piperidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo inicialmente en 4 ml de metanol, y se agregó 1,0 ml de ácido clorhídrico en isopropanol 5-6 *M*. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Después de la conversión completa, los residuos de solvente alcohólico se eliminaron, y el residuo se recogió en diclorometano y, usando solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, se ajustó por extracción a pH 9. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, y la fase acuosa volvió a extraerse con diclorometano (2 x). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se cristalizó desde dietiléter. Como alternativa, el residuo también puede purificarse por cromatografía convencional en columna en fase normal (cartucho NP-SiO₂, Chromabond) usando diclorometano/metanol como fases móviles o por HPLC preparativa (RP, fases móviles acetoneitrilo/agua, 0,01% TFA). Después de la cristalización, se aislaron 15,9 mg (0,023 mmol, 33%) de *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-piperazina-1-ilpiperidina-1-carboxamida.

ESI-MS [M+H⁺] = 690,45 calculado para C₃₄H₃₉N₇O₇S = 689,80.

EJEMPLOS 25 a 30 y 56 a 60 y 85 a 90:

Los compuestos de acuerdo con los Ejemplos 25 a 30 y 56 a 60 y 85 a 90 también se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos de preparación de acuerdo con los Ejemplos 1, 5, 31, 37 y/o 55 usando los materiales de partida apropiados.

EJEMPLO 25:

bis(Trifluoroacetato) de *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida

ESI-MS [M+H⁺] = 690,15 calculado para C₃₄H₃₉N₇O₇S = 689,80.

EJEMPLO 85:

bis(Trifluoroacetato) de *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida

ESI-MS [M+H⁺] = 689,25 calculado para C₃₅H₄₀N₆O₇S = 688,81.

En los compuestos (I) de acuerdo con la invención, el sustituyente R7 también puede introducirse subsiguientemente, de acuerdo con el esquema de síntesis 1 o 2, por aminación reductiva, que se ilustrará a modo de ejemplo usando los Ejemplos 61 y 67:

EJEMPLO 61:

N-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida

Se introdujeron inicialmente 100 mg (0,138 mmol) de cloruro de 4-[1-([5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]amino)carbonil]piperidin-4-il]piperidinio (que corresponden a la sal cloruro del Ejemplo 85) (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, pasos de proceso 1a) a 1f) y el Ejemplo 55, pasos de proceso 55a) a 55b)) en 10 ml de diclorometano. Se agregaron 20 μl (0,207 mmol) de solución de formaldehído acuoso (37% de potencia), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La solución se volvió levemente turbia. Se agregaron 98 mg (0,69 mmol) de sulfato de sodio y 20 μl (0,279 mmol) de ácido acético glacial, y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se introdujeron 48,7 mg (0,207 mmol) del reactivo de hidrogenación

acetoxiborohidruo de sodio en porciones, y después de 15 minutos la mezcla de reacción se tornó transparente y luego turbia nuevamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se calentó a 40 °C durante otra hora. La mezcla de reacción inicialmente se diluyó con 30 ml de diclorometano y luego se extrajo con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se aislaron 75 mg de producto crudo que se purificó por HPLC preparativa en una columna Chromolith (RP-18e, de Merck, fases móviles acetonitrilo/agua, 0,01% ácido acético). Se aislaron 5 mg (0,007 mmol, 5%) de la *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida deseada (presente proporcionalmente como sal acetato).

ESI-MS $[M+H]^+$ = 703,2 calculado para $C_{36}H_{42}N_6O_7S$ = 702,83.

EJEMPLO 67:

Trifluoroacetato de *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida

ESI-MS $[M+H]^+$ = 717,30 calculado para $C_{37}H_{44}N_6O_7S$ = 716,86.

RESOLUCIÓN DEL RACEMATO de los compuestos racémicos de acuerdo con los Ejemplos 1 a 90: A modo de ejemplos, usando el Ejemplo 1, se muestra la separación de los racematos en sus enantiómeros (Ejemplos 1A y 1B) por separación en una columna quiral preparativa:

A.) RESOLUCIÓN DEL RACEMATO del compuesto racémico de acuerdo con el Ejemplo 1:

Se separaron 100 mg (0,14 mmol) de la *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida racémica (Ejemplo 1) en una columna preparativa quiral (Chiralcell OD, velocidad de flujo 55 ml/min) usando *n*-heptano/etanol (700:300) como eluyente. El primer enantiómero en eluir, con rotación óptica positiva (Ejemplo 1A), pudo aislarse con un rendimiento de 19 mg (0,03 mmol, 19%) y el enantiómero siguiente, con rotación óptica negativa (Ejemplo 1B), pudo aislarse con un rendimiento de 8 mg (0,01 mmol, 8%).

EJEMPLO 1A:

(+)-*N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

ESI-MS $[M+H]^+$ = 704,25 calculado para $C_{35}H_{41}N_7O_7S$ = 703,82.

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; *n*-heptano/etanol 7:3) R_f = 9,04 min.

Rotación óptica α (22 °C, 589 nm, $CHCl_3$, 1 mg/ml) = dextrógiro.

RMN 1H ([D6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,13 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 4,9 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, J = 8,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J = 7,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 7,6 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 8,9 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,17 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,21 (m, 4H), 2,77 (m, 2H, J = 11,0 Hz), 2,34 (m, 4H), 2,12 (m, 4H), 1,82 (m, 2H, J = 10,9 Hz), 1,64 (m, 2H, J = 10,8 Hz), 1,37 (m, 2H), 1,08 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

EJEMPLO 1B:

(-)-*N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

ESI-MS $[M+H]^+$ = 704,25 calculado para $C_{35}H_{41}N_7O_7S$ = 703,82.

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; *n*-heptano/etanol 7:3) R_f = 25,73 min.

Rotación óptica α (22 °C, 589 nm, $CHCl_3$, 1 mg/ml) = levógiro.

RMN 1H ([D6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,13 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, J = 4,7 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J = 8,5 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 1,1 Hz, J = 7,6 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 7,6 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 1,9 Hz, J = 9,0 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 4,16 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 2,77 (m, 2H, J = 11,5 Hz), 2,34 (m, 4H), 2,12 (m, 4H), 1,82 (m, 2H, J = 11,3 Hz), 1,64 (m, 2H, J = 11,5 Hz), 1,37 (m, 2H), 1,07 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

B.) RESOLUCION DEL RACEMATO del compuesto racémico de acuerdo con el Ejemplo 31:

N-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

(Ejemplo 31) se separó en una columna preparativa quiral (Chiralcel OD, velocidad de flujo 55 ml/min) usando *n*-heptano/etanol (700:300) como eluyente. El primer enantiómero en eluir tenía una rotación óptica positiva (Ejemplo 31A), y el enantiómero siguiente tenía una rotación óptica negativa (Ejemplo 31B).

5 **EJEMPLO 31A:**

(+)-*N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

10 ESI-MS [M+H⁺] = 704,80 calculado para C₃₅H₄₁N₇O₇S = 703,82.

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; *n*-heptano/etanol 7:3) R_f = 9,60 min.

Rotación óptica α (22 °C, 589 nm, CHCl₃, 1 mg/ml) = dextrógiro.

15 RMN ¹H ([D6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,12 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 4,8 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, J = 8,6 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J = 7,7 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 7,6 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 8,9 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,14 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,39-2,10 (m, 9H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,06 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

20 **EJEMPLO 31B:**

(-)-*N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

25 ESI-MS [M+H⁺] = 704,80 calculado para C₃₅H₄₁N₇O₇S = 703,82.

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; *n*-heptano/etanol 7:3) R_f = 34,31 min.

Rotación óptica α (22 °C, 589 nm, CHCl₃, 1 mg/ml) = levógiro.

30 RMN ¹H ([D6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,12 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 4,9 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 8,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 1,4 Hz, J = 7,6 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 7,6 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 8,9 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,13 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,42-2,10 (m, 9H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,06 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

35 C.) RESOLUCIÓN DEL RACEMATO del compuesto racémico de acuerdo con el Ejemplo 37:

Se separó *N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida (Ejemplo 37) en una columna preparativa quiral (Chiralcel OD, velocidad de flujo 55 ml/min) usando *n*-heptano/etanol (700:300) como eluyente. El primer enantiómero en eluir tenía una rotación óptica positiva (Ejemplo 37A), y el enantiómero siguiente tenía una rotación óptica negativa (Ejemplo 37B).

40 **EJEMPLO 37A:**

45 (+)-*N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

ESI-MS [M+H⁺] = 718,30 calculado para C₃₆H₄₃F₃N₇O₇S = 717,85.

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; *n*-heptano/etanol 7:3) R_f = 7,29 min.

50 Rotación óptica α (22 °C, 589 nm, CHCl₃, 1 mg/ml) = dextrógiro.

RMN ¹H ([D6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,13 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, J = 4,9 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, J = 8,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, J = 7,7 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 7,7 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 8,9 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,18 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,42-2,24 (m, 11H), 1,62 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 1,09 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

55 **EJEMPLO 37B:**

60 (-)-*N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

ESI-MS [M+H⁺] = 718,25 calculado para C₃₆H₄₃F₃N₇O₇S = 717,85.

HPLC (Chiralcel OD 0,46 cm x 25 cm; *n*-heptano/etanol 7:3) R_f = 12,41 min.

65 Rotación óptica α (22 °C, 589 nm, CHCl₃, 1 mg/ml) = levógiro.

RMN ¹H ([D6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,12 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 4,9 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, J = 8,6 Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J = 7,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 7,6 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 8,9 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,16 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,41-2,23 (m, 11H), 1,60 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,08 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,95 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

D.) RESOLUCIÓN DEL RACEMATO de los compuestos racémicos 2 a 30, 21 a 36 y 38 a 90:

De manera análoga a las resoluciones del racemato de los compuestos racémicos 1, 31 y 37, es posible llevar a cabo la separación de los racematos 2 a 30, 32 a 36 y 38 a 90 para dar los enantiómeros (+)2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A, 8A, 9A, 10A, 11A, 12A, 13A, 14A, 15A, 16A, 17A, 18A, 19A, 20A, 21A, 22A, 23A, 24A, 25A, 26A, 27A, 28A, 29A, 30A y 32A, 33A, 34A, 35A y 38A, 39A, 40A, 41A, 42A, 43A, 44A, 45A, 46A, 47A, 48A, 49A, 50A, 51A, 52A, 53A, 54A, 55A, 56A, 57A, 58A, 59A, 60A, 61A, 62A, 63A, 64A, 65A, 66A, 67A, 68A, 69A, 70A, 71A, 72A, 73A, 74A, 75A, 76A, 77A, 78A, 79A, 80A, 81A, 82A, 83A, 84A, 85A, 86A, 87A, 88A, 89A y 90A correspondientes y los enantiómeros (-)2B, 3B, 4B, 5B, 6B, 7B, 8B, 9B, 10B, 11B, 12B, 13B, 14B, 15B, 16B, 17B, 18B, 19B, 20B, 21B, 22B, 23B, 24B, 25B, 26B, 27B, 28B, 29B, 30B y 32B, 33B, 34B, 35B y 38B, 39B, 40B, 41B, 42B, 43B, 44B, 45B, 46B, 47B, 48B, 49B, 50B, 51B, 52B, 53B, 54B, 55B, 56B, 57B, 58B, 59B, 60B, 61B, 62B, 63B, 64B, 65B, 66B, 67B, 68B, 69B, 70B, 71B, 72B, 73B, 74B, 75B, 76B, 77B, 78B, 79B, 80B, 81B, 82B, 83B, 84B, 85B, 86B, 87B, 88B, 89B y 90B correspondientes.

Los enantiómeros A y B también pueden prepararse usando precursores y compuestos intermedios enantioméricamente puros, por ejemplo de manera análoga a los esquemas de síntesis 1 o 2, preferentemente por medio del esquema de síntesis 1. La separación de la mezcla racémica en los enantiómeros (+) y (-) puede llevarse a cabo por cromatografía preparativa quiral, preferentemente por medio de la unidad de construcción amina VI correspondiente.

EJEMPLO 7B:

Trifluoroacetato de (-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

ESI-MS [M+H⁺] = 718,25 calculado para C₃₆H₄₃N₇O₇S = 717,85.

EJEMPLO 40B:

(-)-N-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

ESI-MS [M+H⁺] = 658,25 calculado para C₃₄H₃₉N₇O₅S = 657,79.

EJEMPLO 61B:

Trifluoroacetato de (-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida

ESI-MS [M+H⁺] = 703,30 calculado para C₃₆H₄₂N₆O₇S = 702,83.

RMN ¹H ([D6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 9,26 (1H, protonación de TFA), 8,12 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, J = 4,9 Hz), 7,87 (dd, 2H, J = 1,3 Hz, J = 8,7 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, J = 8,5 Hz), 7,80 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 7,6 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 8,9 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,16 (m, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,44 - 3,41 (m, 5H), 2,85 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,34 - 1,22 (m, 4H), 1,08 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,92 (m, 2H).

EJEMPLO 67B:

Trifluoroacetato de (-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida

ESI-MS [M+H⁺] = 717,35 calculado para C₃₇H₄₄N₆O₇S = 716,86.

Las aminas de la fórmula general X se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis 1 o 2 por aminación reductiva. A continuación, esto se muestra usando la preparación del compuesto amina 1-etil-4-piperidin-4-ilpiperazina a modo de ejemplo:

EJEMPLO 91: 1-Etil-4-piperidin-4-ilpiperazina

91a) 4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Con enfriamiento con hielo, se cargaron 29,2 g (256 mmol) de *N*-etilpiperazina y 50,0 g (256 mmol) de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (corresponde a 1-Boc-4-piperidona) inicialmente en 800 ml de etanol y se agregaron 15,4 g (256 mmol) de ácido acético glacial. En porciones, luego se agregó 16,1 g (256 mmol) de acetoxiborohidruro de sodio a la mezcla de reacción enfriada. Inicialmente, se observó una leve evolución de gas y, una vez agregaros 2/3 del agente reductor, formación de espuma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para el tratamiento posterior, se agregaron 200 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N con enfriamiento a la solución de la reacción, el solvente etanol se eliminó por destilación y la mezcla de reacción restante se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con dietiléter (2 x) y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (1 x), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo que subsiguientemente se cromatografió en un filtro Nutsche 4 l sobre gel de sílice, usando diclorometano y 10% metanol como eluyentes. Esto dio un total de 40 g (135 mmol, 53%) de 4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

91 b) 1-Etil-4-piperidin-4-ilpiperazina como sal cloruro:

- 20 Para eliminar los grupos protectores, se cargaron 40 g (135 mmol) del 4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo inicialmente en 200 ml de metanol y 1,8 l de diclorometano, y se agregaron 100 ml de solución de HCl 5-6 M en isopropanol. La solución se volvió una suspensión, y se observó una leve evolución de gas. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C (temperatura de baño de agua) durante una hora y a temperatura ambiente durante el fin de semana. Para la desprotección completa del producto deseado, se agregaron otros 50 ml de la solución de HCl 5-6 M en isopropanol, y la mezcla se agitó a 40 °C. El diclorometano se separó por destilación en un evaporador rotativo, y se agregaron otros 200 ml de metanol y 30 ml de la solución de HCl 5-6 M en isopropanol. Después de una hora de agitación bajo reflujo, se formó una suspensión blanca con fuerte evolución de gas. Subsiguientemente, se formó una suspensión de baja viscosidad, que se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó por filtración con succión y se lavó con metanol y dietiléter. Después de secar, se aislaron 36 g (117 mmol, 87%) de 1-etil-4-piperidin-4-ilpiperazina como sal cloruro.

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ [ppm] = 3,74 - 3,47 (m, 11H), 3,28 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 3,06 (dt, 2H, J = 2,2 Hz, J = 13,2 Hz), 2,38 (m, 2H, J = 13,6 Hz), 1,89 (dc, 2H, J = 4,1 Hz, J = 13,3 Hz), 1,30 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

- 35 Las estructuras químicas de los compuestos de acuerdo con los Ejemplos 1 a 90 (racemato) y los enantiómeros dextrógiros (+) correspondientes (Ejemplos N° 1 a 90 con la letra adjunta "A", como por ejemplo 1A, 2A, etc. ...) y los enantiómeros levógiros (-) correspondientes (Ejemplo N° 1 a 90 con la letra adjunta "B", como por ejemplo 1B, 2B, etc. ...) se muestran en el cuadro 2 a continuación:

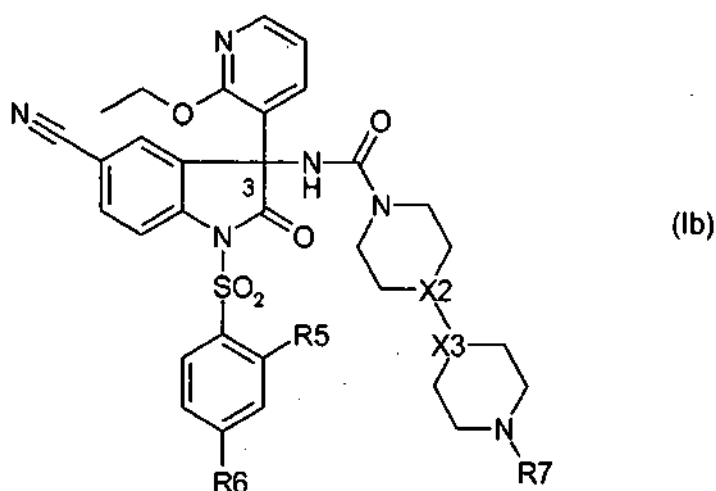


Tabla 2: compuestos de fórmula general (Ib) de los radicales R5, R6, R7, X2 y X3 tienen los significados mencionados anteriormente (en cada caso por fila):

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
1	N	CH	metoxi	metoxi	metilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
1A	N	CH	metoxi	metoxi	metilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
1B	N	CH	metoxi	metoxi	metilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
2	N	CH	metoxi	H	metilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
2A	N	CH	metoxi	H	metilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
2B	N	CH	metoxi	H	metilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
3	N	CH	etoxi	H	metilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
3A	N	CH	etoxi	H	metilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
3B	N	CH	etoxi	H	metilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
4	N	CH	H	H	metilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
4A	N	CH	H	H	metilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
4B	N	CH	H	H	metilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
5	N	CH	H	metoxi	metilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida.
5A	N	CH	H	metoxi	metilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
5B	N	CH	H	metoxi	metilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
6	N	CH	etoxi	metoxi	metilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
6A	N	CH	etoxi	metoxi	metilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
6B	N	CH	etoxi	metoxi	metilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
7	N	CH	metoxi	metoxi	etilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
7A	N	CH	metoxi	metoxi	etilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
7B	N	CH	metoxi	metoxi	etilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
8	N	CH	metoxi	H	etilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
8A	N	CH	metoxi	H	etilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
8B	N	CH	metoxi	H	etilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
9	N	CH	etoxi	H	etilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
9A	N	CH	etoxi	H	etilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
9B	N	CH	etoxi	H	etilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
10	N	CH	H	H	etilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
10A	N	CH	H	H	etilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
10B	N	CH	H	H	etilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
11	N	CH	H	metoxi	etilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
11A	N	CH	H	metoxi	etilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
11B	N	CH	H	metoxi	etilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
12	N	CH	etoxi	metoxi	etilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
12A	N	CH	etoxi	metoxi	etilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
12B	N	CH	etoxi	metoxi	etilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
13	N	CH	metoxi	metoxi	n-propilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
13A	N	CH	metoxi	metoxi	n-propilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
13B	N	CH	metoxi	metoxi	n-propilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
14	N	CH	metoxi	H	n-propilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
14A	N	CH	metoxi	H	n-propilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
14B	N	CH	metoxi	H	n-propilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
15	N	CH	etoxi	H	n-propilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
15A	N	CH	etoxi	H	n-propilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida.
15B	N	CH	etoxi	H	n-propilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
16	N	CH	H	H	n-propilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
16A	N	CH	H	H	n-propilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
16B	N	CH	H	H	n-propilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
17	N	CH	H	metoxi	n-propilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
17A	N	CH	H	metoxi	n-propilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
17B	N	CH	H	metoxi	n-propilo	(-)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
18	N	CH	etoxi	metoxi	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
18A	N	CH	etoxi	metoxi	n-propilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
18B	N	CH	etoxi	metoxi	n-propilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-propilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
19	N	CH	metoxi	metoxi	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
19A	N	CH	metoxi	metoxi	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
19B	N	CH	metoxi	metoxi	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
20	N	CH	metoxi	H	isopropilo	(±)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
20A	N	CH	metoxi	H	isopropilo	(+)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
20B	N	CH	metoxi	H	isopropilo	(-)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
21	N	CH	etoxi	H	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
21A	N	CH	etoxi	H	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
21B	N	CH	etoxi	H	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
22	N	CH	H	H	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
22A	N	CH	H	H	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
22B	N	CH	H	H	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
23	N	CH	H	metoxi	isopropilo	(±)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
23A	N	CH	H	metoxi	isopropilo	(+)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
23B	N	CH	H	metoxi	isopropilo	(-)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
24	N	CH	etoxi	metoxi	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
24A	N	CH	etoxi	metoxi	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
24B	N	CH	etoxi	metoxi	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
25	N	CH	metoxi	metoxi	H	(±)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
25A	N	CH	metoxi	metoxi	H	(+)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
25B	N	CH	metoxi	metoxi	H	(-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
26	N	CH	metoxi	H	H	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
26A	N	CH	metoxi	H	H	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
26B	N	CH	metoxi	H	H	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
27	N	CH	etoxi	H	H	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
27A	N	CH	etoxi	H	H	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
27B	N	CH	etoxi	H	H	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
28	N	CH	H	H	H	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
28A	N	CH	H	H	H	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
28B	N	CH	H	H	H	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
29	N	CH	H	metoxi	H	(±)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
29A	N	CH	H	metoxi	H	(+)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
29B	N	CH	H	metoxi	H	(-)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
30	N	CH	etoxi	metoxi	H	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
30A	N	CH	etoxi	metoxi	H	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
30B	N	CH	etoxi	metoxi	H	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida
31	CH	N	metoxi	metoxi	metilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
31A	CH	N	metoxi	metoxi	metilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
31B	CH	N	metoxi	metoxi	metilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
32	CH	N	metoxi	H	metilo	(±)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
32A	CH	N	metoxi	H	metilo	(+)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
32B	CH	N	metoxi	H	metilo	(-)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
33	CH	N	etoxi	H	metilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
33A	CH	N	etoxi	H	metilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
33B	CH	N	etoxi	H	metilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
34	CH	N	H	H	metilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
34A	CH	N	H	H	metilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
34B	CH	N	H	H	metilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
35	CH	N	H	metoxi	metilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
35A	CH	N	H	metoxi	metilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
35B	CH	N	H	metoxi	metilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
36	CH	N	etoxi	metoxi	metilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
36A	CH	N	etoxi	metoxi	metilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
36B	CH	N	etoxi	metoxi	metilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
37	CH	N	metoxi	metoxi	etilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
37A	CH	N	metoxi	metoxi	etilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
37B	CH	N	metoxi	metoxi	etilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
38	CH	N	metoxi	H	etilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
38A	CH	N	metoxi	H	etilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
38B	CH	N	metoxi	H	etilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
39	CH	N	etoxi	H	etilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
39A	CH	N	etoxi	H	etilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
39B	CH	N	etoxi	H	etilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
40	CH	N	H	H	etilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
40A	CH	N	H	H	etilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
40B	CH	N	H	H	etilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
41	CH	N	H	metoxi	etilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
41A	CH	N	H	metoxi	etilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
41B	CH	N	H	metoxi	etilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
42	CH	N	etoxi	metoxi	etilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
42A	CH	N	etoxi	metoxi	etilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
42B	CH	N	etoxi	metoxi	etilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
43	CH	N	metoxi	metoxi	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
43A	CH	N	metoxi	metoxi	n-propilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
43B	CH	N	metoxi	metoxi	n-propilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
44	CH	N	metoxi	H	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
44A	CH	N	metoxi	H	n-propilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
44B	CH	N	metoxi	H	n-propilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
45	CH	N	etoxi	H	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
45A	CH	N	etoxi	H	n-propilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
45B	CH	N	etoxi	H	n-propilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
46	CH	N	H	H	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
46A	CH	N	H	H	n-propilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
46B	CH	N	H	H	n-propilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
47	CH	N	H	metoxi	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
47A	CH	N	H	metoxi	n-propilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
47B	CH	N	H	metoxi	n-propilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
48	CH	N	etoxi	metoxi	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
48A	CH	N	etoxi	metoxi	n-propilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
48B	CH	N	etoxi	metoxi	n-propilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
49	CH	N	metoxi	metoxi	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
49A	CH	N	metoxi	metoxi	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
49B	CH	N	metoxi	metoxi	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
50	CH	N	metoxi	H	isopropil	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
50A	CH	N	metoxi	H	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
50B	CH	N	metoxi	H	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
51	CH	N	etoxi	H	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
51A	CH	N	etoxi	H	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
51B	CH	N	etoxi	H	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
52	CH	N	H	H	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
52A	CH	N	H	H	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
52B	CH	N	H	H	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
53	CH	N	H	metoxi	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
53A	CH	N	H	metoxi	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
53B	CH	N	H	metoxi	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
54	CH	N	etoxi	metoxi	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
54A	CH	N	etoxi	metoxi	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
54B	CH	N	etoxi	metoxi	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida
55	CH	N	metoxi	metoxi	H	(±)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
55A	CH	N	metoxi	metoxi	H	(+)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
55B	CH	N	metoxi	metoxi	H	(-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
56	CH	N	metoxi	H	H	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
56A	CH	N	metoxi	H	H	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
56B	CH	N	metoxi	H	H	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
57	CH	N	etoxi	H	H	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
57A	CH	N	etoxi	H	H	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
57B	CH	N	etoxi	H	H	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
58	CH	N	H	H	H	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
58A	CH	N	H	H	H	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
58B	CH	N	H	H	H	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
59	CH	N	H	metoxi	H	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
59A	CH	N	H	metoxi	H	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenilsulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
59B	CH	N	H	metoxi	H	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
60	CH	N	etoxi	metoxi	H	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
60A	CH	N	etoxi	metoxi	H	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
60B	CH	N	etoxi	metoxi	H	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida
61	CH	CH	metoxi	metoxi	metilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
61A	CH	CH	metoxi	metoxi	metilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
61B	CH	CH	metoxi	metoxi	metilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
62	CH	CH	metoxi	H	metilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
62A	CH	CH	metoxi	H	metilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
62B	CH	CH	metoxi	H	metilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
63	CH	CH	etoxi	H	metilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
63A	CH	CH	etoxi	H	metilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
63B	CH	CH	etoxi	H	metilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
64	CH	CH	H	H	metilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
64A	CH	CH	H	H	metilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
64B	CH	CH	H	H	metilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
65	CH	CH	H	metoxi	metilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
65A	CH	CH	H	metoxi	metilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
65B	CH	CH	H	metoxi	metilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
66	CH	CH	etoxi	metoxi	metilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
66A	CH	CH	etoxi	metoxi	metilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
66B	CH	CH	etoxi	metoxi	metilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
67	CH	CH	metoxi	metoxi	etilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
67A	CH	CH	metoxi	metoxi	etilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
67B	CH	CH	metoxi	metoxi	etilo	(-)- <i>N</i> -[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
68	CH	CH	metoxi	H	etilo	(±)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
68A	CH	CH	metoxi	H	etilo	(+)- <i>N</i> -[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
68B	CH	CH	metoxi	H	etilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
69	CH	CH	etoxi	H	etilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
69A	CH	CH	etoxi	H	etilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
69B	CH	CH	etoxi	H	etilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
70	CH	CH	H	H	etilo	(±)-N-(5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
70A	CH	CH	H	H	etilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
70B	CH	CH	H	H	etilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
z71	CH	CH	H	metoxi	etilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
71A	CH	CH	H	metoxi	etilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
71B	CH	CH	H	metoxi	etilo	(-)-N-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
72	CH	CH	etoxi	metoxi	etilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
72A	CH	CH	etoxi	metoxi	etilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
72B	CH	CH	etoxi	metoxi	etilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
73	CH	CH	metoxi	metoxi	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
73A	CH	CH	metoxi	metoxi	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
73B	CH	CH	metoxi	metoxi	n-propilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
74	CH	CH	metoxi	H	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
74A	CH	CH	metoxi	H	n-propilo	(+)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
74B	CH	CH	metoxi	H	n-propilo	(-)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
75	CH	CH	etoxi	H	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
75A	CH	CH	etoxi	H	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
75B	CH	CH	etoxi	H	n-propilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
76	CH	CH	H	H	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
76A	CH	CH	H	H	n-propilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
76B	CH	CH	H	H	n-propilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
77	CH	CH	H	metoxi	n-propilo	(±)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
77A	CH	CH	H	metoxi	n-propilo	(+)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
77B	CH	CH	H	metoxi	n-propilo	(-)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
78	CH	CH	etoxi	metoxi	n-propilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
78A	CH	CH	etoxi	metoxi	n-propilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
78B	CH	CH	etoxi	metoxi	n-propilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-propil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
79	CH	CH	metoxi	metoxi	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
79A	CH	CH	metoxi	metoxi	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
79B	CH	CH	metoxi	metoxi	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
80	CH	CH	metoxi	H	isopropilo	(±)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
80A	CH	CH	metoxi	H	isopropilo	(+)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
80B	CH	CH	metoxi	H	isopropilo	(-)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
81	CH	CH	etoxi	H	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
81A	CH	CH	etoxi	H	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
81B	CH	CH	etoxi	H	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-r-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
82	CH	CH	H	H	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
82A	CH	CH	H	H	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
82B	CH	CH	H	H	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
83	CH	CH	H	metoxi	isopropilo	(±)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
83A	CH	CH	H	metoxi	isopropilo	(+)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
83B	CH	CH	H	metoxi	isopropilo	(-)-N-{5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
84	CH	CH	etoxi	metoxi	isopropilo	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
84A	CH	CH	etoxi	metoxi	isopropilo	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
84 B	CH	CH	etoxi	metoxi	isopropilo	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1'-isopropil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
85	CH	CH	metoxi	metoxi	H	(±)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
85A	CH	CH	metoxi	metoxi	H	(+)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida

Ej. N°	X2	X3	R5	R6	R7	Nombre IUPAC (de acuerdo con ACD-Labs Versión 8.00, versión de lanzamiento del producto 8.05)
85B	CH	CH	metoxi	metoxi	H	(-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
86	CH	CH	metoxi	H	H	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
86A	CH	CH	metoxi	H	H	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
86B	CH	CH	metoxi	H	H	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
87	CH	CH	etoxi	H	H	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
87A	CH	CH	etoxi	H	H	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
87B	CH	CH	etoxi	H	H	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
88	CH	CH	H	H	H	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
88A	CH	CH	H	H	H	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
88B	CH	CH	H	H	H	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
89	CH	CH	H	metoxi	H	(±)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
89A	CH	CH	H	metoxi	H	(+)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
89B	CH	CH	H	metoxi	H	(-)-N-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
90	CH	CH	etoxi	metoxi	H	(±)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
90A	CH	CH	etoxi	metoxi	H	(+)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida
90B	CH	CH	etoxi	metoxi	H	(-)-N-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida

Métodos para determinar la actividad biológica

Ensayo de unión al receptor de vasopresina V1b:

Sustancias:

Las sustancias de prueba se disolvieron en una concentración de 10^{-2} M en DMSO, y se sometieron a una dilución adicional hasta una concentración de entre 5×10^{-4} M y 5×10^{-9} M en DMSO. Esta serie de pre-diluciones en DMSO se sometió a una dilución 1:10 con regulador de pH de ensayo. La sustancia se diluyó nuevamente 1:5 en la mezcla de ensayo (2 % de DMSO en la mezcla).

Preparación de membranas:

Se cosecharon células CHO-K1 con expresión estable de receptor de vasopresina V1b humano (clon 3H2), y se las homogenizó en Tris-HCl 50 mM y en presencia de inhibidores de proteasa (Roche Mini completo # 1836170) con un homogenizador Politron, con un tiempo medio de 2×10 segundos, y luego se centrifugó a $40000 \times G$ por 1 hora. El precipitado de membrana se homogenizó nuevamente y se centrifugó como se describió, y luego se tomó en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, se homogenizó y se almacenó en alícuotas congeladas en nitrógeno líquido a -190°C .

Ensayo de unión:

El ensayo de unión se realizó con un método basado en el de Tahara *et al.* (Tahara A *et al.*, Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)). El regulador de pH de incubación comprendió Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, 0,1 % de BSA, con un pH 7,4.

En la mezcla de ensayo (250 μl) se incubaron membranas (50 $\mu\text{g/ml}$ de proteínas en regulador de pH de incubación) de células CHO-K1 con expresión estable de receptores V1b humanos (línea celular hV1b_3H2_CHO) con $^3\text{H-AVP}$ 1,5 nM (8-Arg-vasopresina, PerkinElmer # 18479) en regulador de pH de incubación (Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, 0,1 % de BSA, pH 7,4) (unión total), o adicionalmente con concentraciones crecientes de sustancia de prueba (experimento de desplazamiento). La unión no específica se determinó con AVP 1 μM (Bachem # H1780). Todas las determinaciones se realizaron como determinaciones por triplicado. Después de incubar (60 minutos a temperatura ambiente), el radioligando libre se eliminó por filtración al vacío (cosechador de células Skatron 7000) a través de pantallas de filtro de fibra de vidrio Wathman GF/B, y los filtros se transfirieron a recipientes de centelleo. La medición de centelleo líquido se realizó en un instrumento Tricarb modelo 2000 o 2200CA (Packard). La conversión de los cpm medidos en dpm se realizó con la ayuda de una serie de fragua convencional.

Evaluación:

Los parámetros de unión se calcularon por regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan de forma análoga al programa de análisis LIGAND (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). La K_d de $^3\text{H-AVP}$ sobre los receptores V1b humanos recombinantes es 0,4 nM, y se la usó para determinar el valor de K_i .

La prueba revela que los compuestos de la presente invención generalmente presentan afinidades elevadas respecto del receptor V1b, que expresadas como valores de $K_i(\text{h-V1b})$, generalmente son inferiores a 150 nM, en particular a lo sumo 50 nM y especialmente a lo sumo 10 nM. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3.

Ensayo de unión al receptor de vasopresina V1a:**Sustancias:**

Las sustancias de prueba se disolvieron en una concentración de 10^{-2} M en DMSO. Estas soluciones en DMSO se sometieron a una dilución adicional en regulador de pH de incubación (Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, 0,1 % de BSA, pH 7,4).

Preparación de membranas:

Se cosecharon células CHO-K1 con expresión estable de receptor de vasopresina V1a humano (clon 5), y se las homogenizó en Tris-HCl 50 mM y en presencia de inhibidores de proteasa (Roche Mini completo # 1836170) con un homogenizador Politron, con un tiempo medio de 2×10 segundos, y luego se centrifugó a $40000 \times G$ por 1 hora. El precipitado de membrana se homogenizó nuevamente y se centrifugó como se describió, y luego se tomó en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, se homogenizó y se almacenó en alícuotas congeladas en nitrógeno líquido a -190°C .

Ensayo de unión:

El ensayo de unión se realizó con un método basado en el de Tahara *et al.* (Tahara A *et al.*, Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)).

El regulador de pH de incubación comprendió Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, 0,1 % de BSA, con un pH 7,4.

5 En la mezcla de ensayo (250 μ l) se incubaron membranas (50 μ g/ml de proteínas en regulador de pH de incubación) de células CHO-K1 con expresión estable de receptores V1a humanos (línea celular hV1a_5_CHO) con 125 I-AVP 0,04 nM (8-Arg-vasopresina, NEX 128) en regulador de pH de incubación (Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA, pH 7,4) (unión total), o adicionalmente con concentraciones crecientes de sustancia de prueba (experimento de desplazamiento). La unión no específica se determinó con AVP 1 μ M (Bachem # H1780). Las determinaciones se realizaron por triplicado.

10 Después de incubar (60 minutos a temperatura ambiente), el radioligando libre se eliminó por filtración al vacío (cosechador de células Skatron 7000) a través de pantallas de filtro de fibra de vidrio Wathman GF/B, y los filtros se transfirieron a recipientes de centelleo.

La medición de centelleo líquido se realizó en un instrumento Tricarb modelo 2000 o 2200CA (Packard). La conversión de los cpm medidos en dpm se realizó con la ayuda de una serie de fragua convencional.

15 **Evaluación:**

Los parámetros de unión se calcularon por regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan de forma análoga al programa de análisis LIGAND (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). La Kd de 125 I-AVP sobre los receptores hV1a recombinantes se determinó en los experimentos de saturación. Se usó una Kd de 1,33 nM para determinar el valor de Ki.

20 La prueba revela que los compuestos de la presente invención generalmente tienen una selectividad respecto del receptor V1b en comparación con el receptor V1a, que expresada como valores de K_i(h-V1a)/K_i(h-V1b) generalmente excede 10 y frecuentemente es de al menos 15, en particular al menos 50 y especialmente al menos 100. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3.

Ensayo de unión al receptor de vasopresina V2:

Sustancias:

30 Las sustancias de prueba se disolvieron en una concentración de 10⁻² M en DMSO. Esta solución en DMSO se sometió a una dilución adicional en regulador de pH de incubación (Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA, pH 7,4).

Preparación de membranas:

35 Se cosecharon células CHO-K1 con expresión estable de receptor de vasopresina V2 humano (clon 23), y se las homogenizó en Tris-HCl 50 mM y en presencia de inhibidores de proteasa (Roche Mini completo # 1836170) con un homogenizador Politron, con un tiempo medio de 2 x 10 segundos, y luego se centrifugó a 40 000 x G por 1 hora. El precipitado de membrana se homogenizó nuevamente y se centrifugó como se describió, y luego se tomó en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, se homogenizó y se almacenó en alícuotas congeladas en nitrógeno líquido a -190 °C.

Ensayo de unión:

45 El ensayo de unión se realizó con un método basado en el de Tahara *et al.* (Tahara A *et al.*, Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)).

El regulador de pH de incubación comprendió Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA, con un pH 7,4.

50 En la mezcla de ensayo (250 μ l) se incubaron membranas (50 μ g/ml de proteínas en regulador de pH de incubación) de células CHO-K1 con expresión estable de receptores V2 humanos (línea celular hV2_23_CHO) con 3 H-AVP 1-2 nM (8-Arg-vasopresina, PerkinElmer # 18479) en regulador de pH de incubación (Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA, pH 7,4) (unión total), o adicionalmente con concentraciones crecientes de sustancia de prueba (experimento de desplazamiento). La unión no específica se determinó con AVP 1 μ M (Bachem # H1780). Las determinaciones se realizaron por triplicado.

55 Después de incubar (60 minutos a temperatura ambiente), el radioligando libre se eliminó por filtración al vacío (cosechador de células Skatron 7000) a través de pantallas de filtro de fibra de vidrio Wathman GF/B, y los filtros se transfirieron a recipientes de centelleo.

60 La medición de centelleo líquido se realizó en un instrumento Tricarb modelo 2000 o 2200CA (Packard). La conversión de los cpm medidos en dpm se realizó con la ayuda de una serie de fragua convencional.

Evaluación:

65 Los parámetros de unión se calcularon por regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan de forma

análoga al programa de análisis LIGAND (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). La Kd de ³H-AVP sobre los receptores hV2 recombinantes es 2,4 nM, y se la usó para determinar el valor de Ki.

5 La prueba revela que los compuestos de la presente invención generalmente tienen una selectividad respecto del receptor V1b en comparación con el receptor V2, que expresada como valores de $K_i(h-V2)/K_i(h-V1b)$ generalmente excede 10 y frecuentemente es de al menos 15, en particular al menos 25 y especialmente al menos 50.

Ensayo de unión al receptor de oxitocina:

10 **Sustancias:**

Las sustancias de prueba se disolvieron en una concentración de 10^{-2} M en DMSO y se diluyeron con regulador de pH de incubación (Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA, pH 7,4).

15 **Preparación de las células:**

20 Se centrifugaron células HEK-293 en confluencia con expresión transitoria de receptores de oxitocina humanos recombinantes a 750 x G y a temperatura ambiente por 5 minutos. El residuo se tomó en regulador de pH de lisis helado (Tris-HCl 50 mM, 10 % de glicerol, pH 7,4, e inhibidor de proteasa completo de Roche), y se lo sometió a un choque osmótico a 4 °C por 20 minutos. Las células lisadas se centrifugaron luego a 750 x G y a 4 °C por 20 minutos, el residuo se tomó en regulador de pH de incubación, y se prepararon alícuotas de 10^7 células/ml. Las alícuotas se congelaron a -80 °C hasta usarlas.

Ensayo de unión:

25 El día del experimento, las células se descongelaron, se diluyeron con regulador de pH de incubación y se homogenizaron usando un dispositivo Multipette Combipip (Eppendorf, Hamburgo). La mezcla de reacción de 0,250 ml estuvo compuesta por entre 2 y 5×10^4 células recombinantes, ³H-oxitocina 3-4 nM (PerkinElmer, NET 858), en presencia de sustancia de prueba (porción de inhibición) o solamente con regulador de pH de incubación (unión total). La unión no específica se determinó con oxitocina 10^{-6} M (Bachem AG, H2510). Las determinaciones se realizaron por triplicado. Los radioligandos unido y libre se separaron por filtración al vacío con filtros de fibra de vidrio Wathman GF/B, usando un cosechador de células Skatron 7000. La radiactividad unida se determinó con una medición de centelleo líquido en un contador beta Tricarb, modelo 2000 o 2200CA (Packard).

35 **Evaluación:**

Los parámetros de unión se calcularon con un análisis de regresión no lineal (SAS), de forma análoga al programa LIGAND, de Munson y Rodbard (Analytical Biochem 1980; 107: 220-239). La Kd de la ³H-oxitocina sobre los receptores hOT recombinantes es 7,6 nM, y se la usó para determinar el valor de Ki.

40 La prueba revela que los compuestos de la presente invención generalmente tienen una selectividad respecto del receptor V1b en comparación con el receptor oxitocina, que expresada como valores de $K_i(h-OT)/K_i(h-V1b)$ generalmente excede 10 y frecuentemente es de al menos 15, en particular al menos 25 y especialmente al menos 50. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3.

45 Tabla 3

Ejemplo	$K_i(h-V1b)^*$ [nM]	$K_i(h-V1 a) / K_i(h-V1 b)^*$	$K_i(h-OT) / K_i(h-V1b)^*$
1	+++	+++	+++
1B	+++	+++	+++
2	++	+++	+++
3	++	+++	+++
4	++	++	++
7B	+++	+++	+++
25	+++	+++	++
31	+++	+++	+++
31B	+++	+++	+++
32	++	+	+++

Ejemplo	$K_i(\text{h-V1b})^*$ [nM]	$K_i(\text{h-V1 a}) / K_i(\text{h-V1 b})^*$	$K_i(\text{h-OT}) / K_i(\text{h-V1b})^*$
35	+++	+	++
37	+++	+++	+++
37B	+++	+++	+++
40	+++	++	+++
40B	+++	+	+++
43	+++	+++	+++
55	+++	+++	++
61	+++	+++	+++
61B	+++	+++	+++
67	+++	+++	+++
67B	+++	+++	+++
85	+++	+++	++

	$K_i(\text{h-V1b})$	$K_i(\text{h-V1a})/K_i(\text{h-V1b})$	$K_i(\text{h-OT})/K_i(\text{h-V1b})$
+	> 50 – 150 nM	15 - 50	15 - 25
++	10 - 50 nM	> 50 - 100	> 25 - 50
+++	< 10 nM	> 100	> 50

Determinación de la vida media microsomal:

En el siguiente ensayo se determinó la estabilidad metabólica de los compuestos de la invención.

5

Las sustancias de prueba se incuban en una concentración de 0,5 μM como se indica a continuación:

Se preincuban 0,5 μM de sustancia de prueba con microsomas hepáticos de diversas especies (rata, humano u otras especies) (0,25 mg de proteínas microsomales/ml) en regulador de pH de fosfato de potasio 0,05 M, pH 7,4, en placas de microtitulación, a 37 °C por 5 minutos. La reacción se inicia agregando NADPH (1 mg/ml). Se toman alícuotas de 50 μl después de 0, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos, y la reacción se detiene de inmediato con el mismo volumen de acetonitrilo y se enfría. Las muestras se congelan hasta analizarlas. La concentración de sustancia de prueba sin degradar se determina usando MSMS. La vida media ($T_{1/2}$) se determina a partir del incremento de la curva de la señal de la sustancia de prueba/unidad de tiempo, con lo que, asumiendo una cinética de primer orden, la vida media de la sustancia de prueba puede calcularse a partir de la disminución en la concentración del compuesto en función del tiempo. La eliminación microsomal (mCl) se calcula como $mCl = \ln 2 / T_{1/2} / (\text{contenido de proteínas microsomales en mg/ml}) \times 1000$ [ml/min/mg] (modificada de acuerdo con las referencias de la literatura: Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462; Obach, DMD, 1999 vol 27. N 11, 1350-1359).

10

15

20

La prueba revela que los compuestos de la presente invención generalmente tienen una estabilidad metabólica elevada, que resulta en valores de eliminación de microsomas humanos generalmente de al menos 220 $\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$, frecuentemente 120 $\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$ y en particular a lo sumo 60 $\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$. Los resultados se proporcionan en la Tabla 4.

25

Tabla 4

Ejemplo	Eliminación de microsomas humanos [$\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$]
1	+++
1B	+++
4	+++
5	+++
7B	+++
25	+++

Ejemplo	Eliminación de microsomas humanos [$\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$]
31	++
31B	+++
34	+++
35	++
37	++
37B	+++
40	++
40B	++
55	++
61B	+++
85	++

Eliminación de microsomas humanos

+ > 120 - 220 $\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$ ++ 60 - 120 $\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$ +++ < 60 $\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$ **Determinación de la unión con proteínas del plasma (PPB) por diálisis en equilibrio:**

5 Se pipetea 150 μl de plasma de rata o humano, con la adición de 1 o 10 μM de sustancia de prueba, en un lado de cámaras de diálisis de 96 cavidades. Se pipetea 150 μl de regulador de pH PPS del otro lado. Las cámaras se separan con una membrana de diálisis que tiene un corte de 6-8000 dalton.

Las cámaras de diálisis de 96 cavidades se cubren y se agitan suavemente durante la noche.

10 En la mañana siguiente, se retiran 10 μl de plasma y se realiza una dilución con 90 μl de regulador de pH PPS, y las proteínas se precipitan usando 200 μl de acetonitrilo. Las proteínas precipitadas se eliminan por centrifugación, y se usan 100 μl del sobrenadante para el análisis de MSMS. Se retiran 100 μl del lado del regulador de pH para el análisis MSMS. Véase también la siguiente referencia de la literatura: Banker, Journal de Pharmaceutical Sciences Vol. 92, 5, 967-974, 2003.

15

Métodos para la determinación *in vitro* de la inhibición del citocromo P450 (CYP)**Sustratos de luminiscencia para 2C9 y 3A4:**

20 Se preincuban 0,4 mg/ml de microsomas hepáticos humanos por 10 minutos con la sustancia de prueba a evaluar (0-20 μM), los sustratos específicos para CYP, en regulador de pH de fosfato de potasio 0,05 M, pH 7,4, a 37 °C. El sustrato específico para Cyp en el caso de CYP 2C9 es luciferina H, que para CYP 3A4 es luciferina BE. La reacción se inicia con la adición de NADPH. Después de incubar 30 minutos a temperatura ambiente, se agrega el reactivo de detección de luciferina y se mide la señal de luminiscencia resultante (modificado de acuerdo con la siguiente referencia de la literatura: Promega, Technical Bulletin P450-GLO™ Assays).

25

Inhibición dependiente del tiempo de CYP 3A4 con midazolam:

30 La prueba consiste en 2 partes. En la primera parte, la sustancia de prueba se preincuba con los microsomas hepáticos (con NADPH) = preincubación, a lo que sigue la adición del sustrato; en la segunda parte, el sustrato y la sustancia de prueba se agregan simultáneamente = coincubación.

Preincubación:

35 Se preincuban 0,05 mg/ml de proteínas microsomales (microsomas hepáticos humanos) con 0-10 μM (o 50 μM) de sustancia de prueba en regulador de pH de fosfato de potasio 50 mM por 5 minutos. La reacción se inicia agregando NADPH. Después de 30 minutos, se agrega midazolam 4 μM (concentración final), y la mezcla se incuba otros 10 minutos. Después de 10 minutos, se retiran 75 μl de la solución de reacción y se fragua con 150 μl de solución de acetonitrilo.

Coincubación:

5 Se preincuban 0,05 mg/ml de proteínas microsomales (microsomas hepáticos humanos), midazolam 4 μ M (concentración final) y 0-10 μ M (o 50 μ M) de sustancia de prueba en regulador de pH de fosfato de potasio 50 mM por 5 minutos. La reacción se inicia agregando NADPH. Después de 10 minutos, se retiran 75 μ l de la reacción y se fragua con 150 μ l de solución de acetonitrilo. Las muestras se congelan hasta analizarlas por MSMS (modificado de acuerdo con las siguientes referencias de la literatura:
Obdach, *Journal de Pharmacology & Experimental Therapeutics*, Vol 316, 1, 336-348, 2006; Walsky, *Drug Metabolism and Disposition* Vol 32, 6, 647-660, 2004).

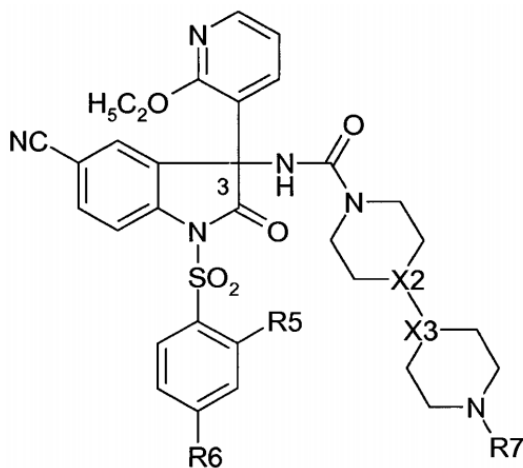
10

Método para determinar la solubilidad en agua (en mg/ml):

15 La solubilidad en agua de los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse, por ejemplo, de acuerdo con el denominado método "de frasco agitado" (de acuerdo con *ASTM International: E 1148-02, Standard test methods for measurement of aqueous solubility, Book de Standards*, Volumen 1105). En este caso, se agrega un exceso del compuesto sólido a una solución de regulador de pH que tiene un pH determinado (por ejemplo, regulador de pH de fosfato a pH 7,4), y la mezcla se agita o se revuelve hasta que se alcanza el estado estable (típicamente 24 o 48 horas, algunas veces hasta 7 días). Después, el sólido no disuelto se elimina por filtración o centrifugación, y la concentración del compuesto disuelto se determina por espectroscopía UV o cromatografía
20 líquida a presión elevada (HPLC) usando una curva de calibración apropiada.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



(I)

5

en la que

R5 es hidrógeno, metoxi o etoxi;10 **R6** es hidrógeno o metoxi;**R7** es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;**X2** es N o CH;**X3** es N o CH;donde **X2** y **X3** no son simultáneamente N;

15 y las sales farmacéuticamente aceptables y las formas tautoméricas de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que **R5** es hidrógeno o metoxi.3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que **R7** es hidrógeno, metilo o etilo.

20

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

R5 es hidrógeno o metoxi;**R7** es hidrógeno, metilo o etilo;25 **X2** es N; y**X3** es CH.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

30

R5 es hidrógeno o metoxi;**R7** es hidrógeno, metilo o etilo;**X2** es CH; y**X3** es N.

35

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

R5 es metoxi;**R6** es metoxi**R7** es metilo o etilo;

40

X2 es CH y **X3** es N o**X2** es N y **X3** es CH.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

45

R5 es metoxi;**R6** es metoxi;

R7 es metilo;
 X2 es CH; y
 X3 es N.

5 8. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados por que** están presentes en formas ópticamente activas y son enantiómeros (-) (levógiros), que hacen girar el plano de polarización de la luz polarizada lineal hacia la izquierda, del compuesto de fórmula general (I) en cuestión, en forma de la base libre, y las sales farmacéuticamente aceptables, y/o las formas tautoméricas de los mismos.

10 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 15 *N*-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
N-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
 Trifluoroacetato de *N*-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
N-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
 20 *N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 (+)-*N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 (-)-*N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 25 *N*-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 Trifluoroacetato de *N*-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 30 *N*-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 Trifluoroacetato de *N*-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 35 *N*-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 (-)-*N*-[5-Ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
N-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-propilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 40 *N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-piperazin-1-ilpiperidina-1-carboxamida;
 bis(Trifluoroacetato) de *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-piperidin-4-ilpiperazina-1-carboxamida;
 bis(Trifluoroacetato) de *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;
 45 *N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;
 Trifluoroacetato de (-)-*N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-1'-metil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;
 50 Trifluoroacetato de *N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;
 Trifluoroacetato de (-)-*N*-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-1'-etil-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;
 Trifluoroacetato de (-)-*N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida;

o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautomérica del mismo.

60 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

- (+)-*N*-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
 (-)-*N*-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-[(2-metoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
 65 (+)-*N*-[5-ciano-1-[(2-etoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-y)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida;

- (+)-*N*-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;
- (-)-*N*-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-1-(fenilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;
- 5 (±)-*N*-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;
- (+)-*N*-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;
- 10 (-)-*N*-[5-ciano-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;
- (±)-*N*-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;
- (+)-*N*-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;
- 15 (-)-*N*-[5-ciano-1-[(2-etoxi-4-metoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4,4'-bipiperidina-1-carboxamida;

o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautomérica del mismo.

- 20 11. Medicamento, que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10** o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautomérica del mismo.
- 25 12. Al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10**, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautomérica del mismo para su uso como un medicamento.
- 30 13. Uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10** o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautomérica del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de al menos una enfermedad dependiente de vasopresina.
- 35 14. Uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10** o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautomérica del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de al menos un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes, resistencia a la insulina, enuresis nocturna, incontinencia, enfermedades en las que se producen trastornos de coagulación sanguínea; hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio, espasmo coronario, angina inestable, PTCA (angioplastia coronaria transluminal percutánea), isquemias cardiacas, trastornos del sistema renal, edemas, vasoespasma renal, necrosis de la corteza renal, hiponatremia, hipocalemia, síndrome de Schwartz-Bartter, trastornos del tracto gastrointestinal, vasoespasma gástrico, hepatocirrosis, úlcera gástrica e intestinal, emesis, emesis durante la quimioterapia, y mareo asociado con los viajes;
- 40 síntomas vasomotores y/o disfunciones de la termorregulación, tales como, por ejemplo, el síntoma de los "sofocos"; dependencias de drogas, dependencias de medicamentos y/o dependencias mediadas por otros factores, estrés causado por la abstinencia de uno o más factores que median en la dependencia, recurrencias inducidas por estrés en las dependencias de drogas, dependencias de medicamentos y/o dependencias mediadas por otros factores; esquizofrenia y psicosis;
- 45 y/o para demorar la micción.
- 50 15. Uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10** o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautomérica del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad y/o trastornos de ansiedad dependientes de estrés.
- 55 16. Uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10** o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautomérica del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de alteraciones de la memoria y/o enfermedad de Alzheimer.
- 60 17. Uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10** o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautomérica del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos depresivos, tal como el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos anímicos originados en la infancia.
18. Uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10** o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautomérica del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en trastornos afectivos; psicosis; trastornos psicóticos; síndrome de Cushing o otras enfermedades dependientes de estrés; y trastornos del sueño.