(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 547 642**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2004** **E 04765719 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015** **EP 1667993**

(54) Título: **Derivados de 1,3-dihidroindol-2-ona sustituidos por heteroarilo y medicamentos que los contienen**

(30) Prioridad:

30.09.2003 US 675300

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2015

(73) Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG (100.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE

(72) Inventor/es:

LUBISCH, WILFRIED;
HORNBERGER, WILFRIED;
OOST, THORSTEN, K.;
SAUER, DARYL, RICHARD;
UNGER, LILIANE;
WERNET, WOLFGANG y
GENESTE, HERVÉ

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 547 642 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 1,3-dihidroindol-2-ona sustituidos por heteroarilo y medicamentos que los contienen

La presente invención se refiere a derivados de 1,3-dihidroindol-2-ona (oxindol) y a medicamentos que los contienen para el tratamiento de enfermedades.

El papel de vasopresina en varios estados patológicos ha sido objeto de búsqueda intensiva en los últimos años, y el antagonismo selectivo de los diversos receptores de vasopresina abre nuevas perspectivas clínicas. En la actualidad se conocen tres receptores (V1a, V1b o V3 y V2) mediante los cuales la vasopresina media su efecto. En contraste con los otros dos receptores, el receptor de vasopresina V1b se encuentra principalmente en el SNC. Esto sugiere que en particular los efectos sobre el SNC de la vasopresina están mediados por el receptor V1b. De esta manera, también se ha encontrado que un antagonista del receptor V1b muestra efectos ansiolíticos y antidepresivos (Griebel et al., PNAS 99,6370 (2002); Serradeil-Le Gal et al., J. Pharm. Exp. Ther. 300,1122 (2002)). Ya que los modelos utilizados permiten una cierta previsión de un efecto clínico, los antagonistas del receptor de vasopresina V1b podrían ser útiles para el tratamiento de alteraciones emocionales, por ejemplo, tensión, ansiedad y depresión.

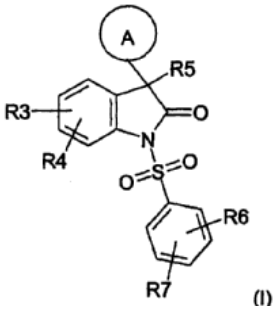
Los documentos WO 93/15051 y WO 98/25901 ya han descrito las 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas en las cuales la estructura de oxindol se sustituye en la posición 3 por dos radicales alquilo, los cuales también pueden ser un radical cicloalquilo (enlace espiro), como ligandos de receptores de vasopresina. Una posibilidad alternativa es que el anillo espiro contenga heteroátomos tales como oxígeno y nitrógeno (opcionalmente con sustituyentes).

El documento WO 95/18105 describe las 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas que tienen un átomo de nitrógeno en la posición 3 como ligandos de receptores de vasopresina. Adicionalmente, unidos en la posición 3 se encuentran los radicales que pueden ser radicales alquilo, cicloalquilo, fenilo o bencilo (opcionalmente con sustituyentes en cada caso).

Otras publicaciones describen los compuestos que tienen anillos que contienen nitrógeno (por ejemplo, prolina, homoprolina, morfolina, tetrahidroisoquinolina, dihidroindol; opcionalmente con sustituyentes en cada caso) unidos por medio de su átomo de nitrógeno a la posición 3 de la estructura de oxindol, pero que tienen radicales fenilsulfonilo o fenilo (opcionalmente con sustituyentes) ambos en posición 1 y posición 3 en el anillo de oxindol.

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos adicionales para el tratamiento o profilaxis de varias enfermedades dependientes de oxitocina o dependientes de vasopresina que tienen alta actividad.

El objeto se ha logrado por un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la cual

A es un anillo heteromonocíclico aromático, o heterobicíclico aromático o parcialmente aromático.

donde los heterociclos son anillos de 5 o 6 miembros y comprenden hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y hasta 2 grupos oxo, donde no más de uno de los heteroátomos es un átomo de oxígeno,

y A puede sustituirse por los radicales R^{11}, R^{12} y/o R^{13},

donde

R^{11}, R^{12} y R^{13} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$, o

R^3 y R^4 se conectan para dar -CH=CH-CH=CH-,-$(CH_2)_4$- o -$(CH_2)_3$-,

R^5 es un radical (W)-(X)-(Y)-Z, donde

W se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, O, O-(alquileno C_1-C_4), S, S-(alquileno C_1-C_4), NR^{54}, NR^{54}-(alquileno C_1-C_4) y un enlace,
X se selecciona del grupo que consiste en CO, CO-O, SO_2, NR^{54}, NR^{54}-CO, NR^{54}-SO_2, CO-NR^{58} y un enlace,
Y es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, o un enlace,
Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, E, O-R^{52}, $NR^{51}R^{52}$, S-R^{52}, donde

E es un anillo mono-, bi- o tricíclico, insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, dicho anillo puede comprender hasta dos grupos oxo, y puede sustituirse por los radicales R^{55}, R^{56}, R^{57}, y/o hasta tres radicales R^{53},

R^{51} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{53},

R^{52} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, E y alquilen C_1-C_4-E,

R^{53} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^{54} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{59},

R^{55} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{60}, y OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^{56} en cada caso es independientemente un grupo Q^1-Q^2-Q^3, donde

Q^1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, alquilen C_1-C_4-N(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4), alquilen C_1-C_4-NH, NH, N(alquilo C_1-C_4)-alquileno C_1-C_4, NH-alquileno C_1-C_4, O, alquilen C_1-C_4-O, O-alquileno C_1-C_4, CO-NH, CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO, N(alquilo C_1-C_4)-CO, CO, SO_2, SO, S, O, SO_2-NH, SO_2-N(alquilo C_1-C_4), NH-SO_2, N(alquilo C_1-C_4)-SO_2, O-CO-NH, O-CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO-O, N(alquilo C_1-C_4)-CO-O, N(alquilo C_1-C_4)-CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO-N(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4)-CO-NH, y NH-CO-NH,

Q^2 se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, y un enlace,

Q^3 es un hidrógeno o un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, que pueden comprender hasta dos grupos oxo y puede sustituirse por los radicales R^{63}, R^{64} y/o R^{65},

R^{57} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, COOH, CO-O-alquilo C_1-C_4, $CONH_2$, CO-NH-alquilo C_1-C_4, CO-N(C1-a-C4-alquil)2, CO-alquilo C_1-C_4, CH_2-NH_2, CH_2-NH-alquilo C_1-C_4 y CH_2-N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^{58} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{62},

R^{59}, R^{60} y R^{62} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo

C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^{63}, R^{64} y R^{65} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

y sus formas tautoméricas, formas enantioméricas y diastereoméricas.

El anillo A se selecciona preferentemente del grupo que consiste en sistemas heteromonocílicos aromáticos y heterobicíclicos aromáticos que comprenden 1 o 2 heteroátomos, donde uno de los 2 heteroátomos es nitrógeno, más preferentemente de benzotiazol, pirimidina, piridina, piridazina, pirazina, isoquinolina, quinolina, tiazol, bencimidazol, imidazol, benzoxazol, benzotiofeno, tiofeno, benzofurano y furano.

En una realización más preferida el anillo A se selecciona del grupo que consiste en piridina, pirimidina, pirazina, tiofeno, benzofurano y benzotiazol.

En una realización adicional preferida del compuesto de la fórmula (I), R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, cloro, OH, O-alquilo C_1-C_4 y C_1-C_4-alquilo. Más preferentemente, R^{11} y/o R^{12} son independientemente entre sí metilo, metoxi o etoxi.

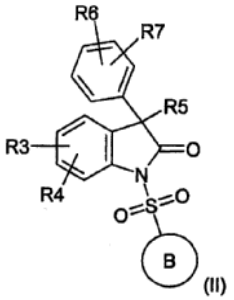
Los ejemplos del anillo A, sustituidos por R^{11} y/o R^{12}, en el compuesto de la fórmula (I) son 2-metoxipiridin-3-ilo, 2-etoxipiridin-3-ilo, 2-hidroxipiridin-3-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 3-metoxipiridin-2-ilo, 3-metoxipiridin-4-ilo, 4-metoxipiridin-3-ilo, 3-metoxipirazina-2-ilo, 3-metiltiofen-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, piridin-2-ilo o 6-cloro-2-metoxipiridin-3-ilo, preferentemente 2-metoxipiridin-3-ilo, 2-etoxipiridin-3-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo o 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, y más preferentemente 2-metoxipiridin-3-ilo.

En caso de que R^{11} o R^{12} sean OH, el anillo sustituido A resultante puede presentarse predominantemente en forma de su tautómero como, por ejemplo, 1,2-dihidro-2-oxopiridin-3-ilo.

En una realización preferida adicional de los compuestos de la fórmula (I) R^6 y R^7 son independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C_1-C_4, O-alquilo C_1-C_4, CN, CF_3 o OCF_3, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi o CN.

Además, para los compuestos de la fórmula (I) R^6 es preferentemente hidrógeno, metoxi, metilo, F, Cl o CN y/o R^7 es preferentemente hidrógeno, metoxi, metilo, F o Cl.

La presente solicitud adicionalmente se refiere a un compuesto de la fórmula (II)



(II)

en la cual

B se selecciona del grupo que consiste en tiofeno, furano, pirrol, piridina, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, dihidrobenzofurano, indol, dihidroisoindol,

un anillo heteromonocíclico aromático y un heterobicíclico aromático o parcialmente aromático,

donde los heterociclos son anillos de 5 o 6 miembros y comprenden 2 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y hasta 2 grupos oxo, y

B puede sustituirse por los radicales R^{21}, R^{22} y/o R^{23},

R^{21}, R^{22} y R^{23} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-piperazin-1-ilo, 4-(alquilo C_1-C_4)-piperazin-1-ilo,

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$, o

R^3 y R^4 se conectan para dar -CH=CH-CH=CH-, -$(CH_2)_4$- o -$(CH_2)_3$-,

R^5 es un radical (W)-(X)-(Y)-Z, donde

W se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, O, O-(alquileno C_1-C_4), S, S-(alquileno C_1-C_4), NR^{54}, NR^{54}-(alquileno C_1-C_4) y un enlace,
X se selecciona del grupo que consiste en CO, CO-O, SO_2, NR^{54}, NR^{54}-CO, NR^{54}-SO_2, CO-NR^{58} y un enlace,
Y es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, o un enlace,
Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, E, O-R^{52}, $NR^{51}R^{52}$, S-R^{52}, donde

E es un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, dicho anillo puede comprender hasta dos grupos oxo, y puede sustituirse por radicales R^{55}, R^{56}, R^{57} y/o hasta tres radicales R^{53} y,

R^{51} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{53},

R^{52} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, E y alquilen C_1-C_4-E,

R^{53} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^{54} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{59},

R^{55} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{60}, y OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^{56} es un grupo Q^1-Q^2-Q^3 donde

Q^1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, alquilen C_1-C_4-N(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4), alquilen C_1-C_4-NH, NH, N(alquilo C_1-C_4)-alquileno C_1-C_4, NH-alquileno C_1-C_4, O, alquilen C_1-C_4-O, O-alquileno C_1-C_4, CO-NH, CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO, N(alquilo C_1-C_4)-CO, CO, SO_2, SO, S, O, SO_2-NH, SO_2-N(alquilo C_1-C_4), NH-SO_2, N(alquilo C_1-C_4)-SO_2, O-CO-NH, O-CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO-O, N(alquilo C_1-C_4)-CO-O, N(alquilo C_1-C_4)-CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO-N(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4)-CO-NH, y NH-CO-NH,

Q^2 se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, y un enlace,

Q^3 es un hidrógeno o un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, que pueden comprender hasta dos grupos oxo y puede sustituirse por los radicales R^{63}, R^{64} y/o R^{65},

R^{57} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, COOH, CO-O-alquilo C_1-C_4, $CONH_2$, CO-NH-alquilo C_1-C_4, CO-N(alquilo C_1-C_4)$_2$, CO-alquilo C_1-C_4, CH_2-NH_2, CH_2-NH-alquilo C_1-C_4 y CH_2-N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^{58} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por

hasta dos radicales R^{62},

R^{59}, R^{60} y R^{62} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^{63}, R^{64} y R^{65} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

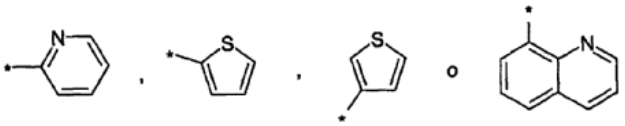
R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

y sus formas tautoméricas, formas enantioméricas y diastereoméricas.

El anillo B se selecciona preferentemente del grupo que consiste en tiofeno, furano, pirrol, pirazol, isoxazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, indol, imidazol, tiazol, imidazotiazol, benzooxazina y quinoxalina.

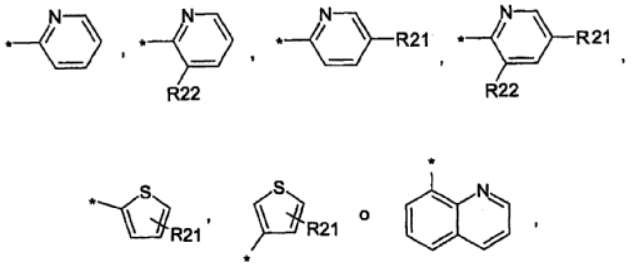
En una realización más preferida el anillo B se selecciona del grupo que consiste en piridina, imidazol, tiofeno, benzotiofeno y quinolina.

Aún más preferentemente, el anillo B se selecciona de



En una realización adicional preferida del compuesto de la fórmula (II), R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, C_1-C_4-alquilo y O-C_1-C_4-alquilo. Particularmente, R^{21} y R^{22} son independientemente entre sí hidrógeno, cloro, bromo, metil o metoxi.

En las realizaciones adicionales particularmente preferidas, B es



donde

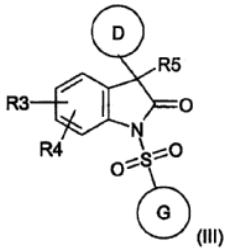
R^{21} se selecciona de metilo, metoxi, cloro o bromo, y
R^{22} es metilo.

En una realización preferida adicional de los compuestos de la fórmula (II) R^6 y R^7 son independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C_1-C_4, O-alquilo C_1-C_4, CF_3 o OCF_3, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, i-propilo, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi.

Para los compuestos de la fórmula (II) R^6 preferentemente hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, metilo, etilo, flúor o cloro, más preferentemente metoxi o etoxi. Además, R^6 se encuentra más preferentemente en la posición 2 del anillo de fenilo.

Para los compuestos de la fórmula (II) R^7 es preferentemente hidrógeno, metoxi, F o Cl, más preferentemente hidrógeno.

La presente invención adicionalmente se refiere a un compuesto de la fórmula (III),



(III)

en la cual

D es un anillo heteromonocíclico aromático, o un heterobicíclico aromático o parcialmente aromático,

donde los heterociclos son anillos de 5 o 6 miembros y comprenden hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y hasta 2 grupos oxo,

y D puede sustituirse por radicales R^{21}, R^{22} y/o R^{23},

G es un anillo heteromonocíclico aromático, heterobicíclico aromático o parcialmente aromático,

donde los heterociclos son anillos de 5 o 6 miembros y comprenden hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y hasta 2 grupos oxo y

G puede sustituirse por radicales R^{71}, R^{72} y/o R^{73},

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{71}, R^{72} y R^{73} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-piperazin-1-ilo, 4-(alquilo C_1-C_4)-piperazin-1-ilo,

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$, o

R^3 y R^4 se conectan para dar -CH=CH-CH=CH-,-$(CH_2)_4$- o -$(CH_2)_3$-,

R^5 es un radical (W)-(X)-(Y)-Z, donde

W se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, O, O-(alquileno C_1-C_4), S, S-(alquileno C_1-C_4), NR^{54}, NR^{54}-(alquileno C_1-C_4) y un enlace,
X se selecciona del grupo que consiste en CO, CO-O, SO_2, NR^{54}, NR^{54}-CO, NR^{54}-SO_2, CO-NR^{58} y un enlace,
Y es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, o un enlace,
Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, E, O-R^{52}, $NR^{51}R^{52}$, S-R^{52}, donde

E es un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, que pueden comprender hasta dos grupos oxo, y E puede sustituirse por radicales R^{55}, R^{58}, R^{57} y/o hasta tres radicales R^{53},

R^{51} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{53},

R^{52} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, E y alquilen C_1-C_4-E,

R^{53} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^{54} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{59},

R^{55} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{60}, y OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^{56} es un grupo Q^1-Q^2-Q^3, donde

Q^1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, alquilen C_1-C_4-N(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4), alquilen C_1-C_4-NH, NH, N(alquilo C_1-C_4)-alquileno C_1-C_4, NH-alquileno C_1-C_4, O, alquilen C_1-C_4-O, O-alquileno C_1-C_4, CO-NH, CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO, N(alquilo C_1-C_4)-CO, CO, SO_2, SO, S, O, SO_2-NH, SO_2-N(alquilo C_1-C_4), NH-SO_2, N(alquilo C_1-C_4)-SO_2, O-CO-NH, O-CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO-O, N(alquilo C_1-C_4)-CO-O, N(alquilo C_1-C_4)-CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO-N(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4)-CO-NH, y NH-CO-NH,

Q^2 se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, y un enlace,

Q^3 es un hidrógeno o un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, que pueden comprender hasta dos grupos oxo y puede sustituirse por los radicales R^{63}, R^{64} y/o R^{65},

R^{57} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, COOH, CO-O- alquilo C_1-C_4, $CONH_2$, CO-NH-alquilo C_1-C_4, CO-N(alquilo C_1-C_4)$_2$, CO-alquilo C_1-C_4, CH_2-NH_2, CH_2-NH-alquilo C_1-C_4 y CH_2-N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^{58} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{62},

R^{59}, R^{60} y R^{62} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^{63}, R^{64} y R^{65} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O- alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

y sus formas tautoméricas, formas enantioméricas y diastereoméricass.

El anillo D se selecciona preferentemente del grupo que consiste en sistemas heteromonocíclicos aromáticos y heterobicíclicos aromáticos que comprenden 1 o 2 heteroátomos, donde uno de los 2 heteroátomos es nitrógeno, más preferentemente de benzotiazol, pirimidina, piridina, piridazina, pirazina, isoquinolina, quinolina, tiazol, bencimidazol, imidazol, benzoxazol, benzotiofeno, tiofeno, benzofurano y furano.

En una realización particularmente preferida el anillo D se selecciona del grupo que consiste en piridina, pirimidina, pirazina, tiofeno, benzofurano y benzotiazol.

En una realización adicional preferida del compuesto de la fórmula (III) R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidroxi, flúor, cloro, C_1-C_4-alquilo y O-alquilo C_1-C_4. Particularmente, R^{21} y R^{22} son independientemente entre sí hidrógeno, hidroxi, cloro, metilo, metoxi o etoxi, más preferentemente hidrógeno, metilo, metoxi o etoxi.

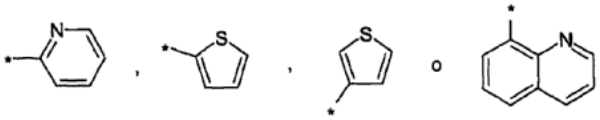
Los ejemplos del anillo D, sustituidos por R^{21} y/o R^{22}, son 2-metoxipiridin-3-ilo, 2-etoxipiridin-3-ilo, 2-hidroxipiridin-3-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 3-metoxipiridin-2-ilo, 3-metoxipiridin-4-ilo, 4-metoxipiridin-3-ilo, 3-metoxipirazina-2-ilo, 3-metiltiofen-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, piridin-2-ilo o 6-cloro-2-metoxipiridin-3-ilo, preferentemente 2-metoxipiridin-3-ilo, 2-etoxipiridin-3-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo o 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, y más preferentemente 2-metoxipiridin-3-ilo.

En caso de R^{21} o R^{22} de que sean OH, el anillo sustituido D resultante puede presentarse predominantemente en forma de su tautómero como, por ejemplo, 1,2-dihidro-2-oxopiridin-3-ilo.

El anillo G se selecciona preferentemente del grupo que consiste en tiofeno, furano, pirrol, pirazol, isoxazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, indol, imidazol, tiazol, imidazotiazol, benzooxazina y quinoxalina.

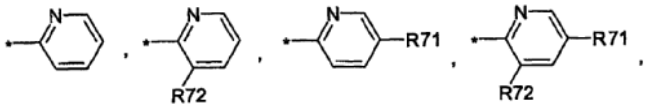
En una realización particularmente preferida el anillo G se selecciona del grupo que consiste en imidazol, piridina, tiofeno, benzotiofeno y quinolina.

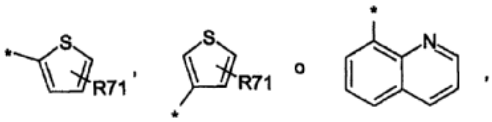
Aún más preferentemente, el anillo G se selecciona de



En una realización adicional preferida R^{71} y R^{72} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, O-alquilo C_1-C_4, cloro y bromo. Particularmente, R^{71} y R^{72} son independientemente entre sí metilo, metoxi, cloro o bromo.

En una realización adicional particularmente preferida el anillo G es



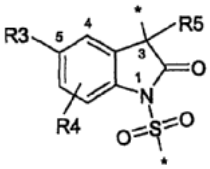


donde

R^{71} es metilo, metoxi, cloro o bromo, y
R^{72} es metilo.

En las realizaciones preferidas de los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III), R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, O-alquilo C_1-C_4, flúor, cloro, bromo, yodo, CN, CF_3 y OCF_3. Más preferentemente, R^3 se selecciona del grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, CN y OCF_3.

Además, en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III) R^3 se presenta preferentemente en la posición 5 del anillo oxindol:



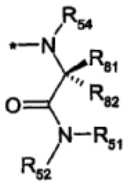
R^4 se encuentra en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III) preferentemente hidrógeno.

<u>Primera realización preferida de R^5 en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III);</u>

De acuerdo con esta realización preferida, R^5 es un radical (W)-(X)-(Y)-Z según se define en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III) donde en al menos uno, preferentemente dos, más preferentemente tres y particularmente todos los W, X, Y y Z tienen la siguiente definición:

W es NR^{54}-(alquileno C_1-C_4);
X es CO;
Y es un enlace; y/o
Z es E, O-R^{52} o $NR^{51}R^{52}$

Una combinación preferida de W, X, Y y Z da como resultado un grupo R^5 que tiene la siguiente definición:



donde

R^{81} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3, preferentemente metilo,
R^{82} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3, preferentemente hidrógeno o metilo,
y R^{81} y R^{82} contienen juntos hasta 3 átomos de carbono,
E es un anillo monocíclico saturado que tiene un máximo de 8, preferentemente un máximo de 6 y particularmente 4 o 5 átomos de carbono y 0 a 5, preferentemente 1 o 2 y particularmente 1 átomo de nitrógeno, y se conecta preferentemente al átomo de carbono adyacente del grupo carbonilo por medio de un átomo de nitrógeno, y
R^{51}, R^{52} y R^{54} son según se definen en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III).

Preferentemente uno, más preferentemente dos y más preferentemente todos los R^{51}, R^{52} y R^{54} tienen la siguiente definición:

R^{51} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, preferentemente metilo;
R^{52} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, preferentemente metilo; y/o
R^{54} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4, preferentemente hidrógeno o metilo,

En una realización adicional preferida E es azetidina, piperazina, pirrolidina, piperidina o morfolina.

Además, se prefieren particularmente las combinaciones de las realizaciones preferidas de los grupos anteriormente definidos en la primera realización de R^5.

<u>Segunda realización preferida de R^5 en los compuestos de las fórmulas (I) (II) o (III):</u>

De acuerdo con esta realización preferida, R^5 es un radical (W)-(X)-(Y)-Z según se define en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III) donde al menos uno, preferentemente dos, más preferentemente tres y particularmente todos los de W, X, Y y Z tienen la siguiente definición:

W es un enlace;
X es un enlace;
Y es un enlace; y/o
Z es E.

Preferentemente, E es un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado que tiene un máximo de 8, preferentemente un máximo de 6 y particularmente 4 o 5 átomos de carbono, y 0 a 3, preferentemente 1 o 2 y particularmente 1 átomo de nitrógeno.

En una realización adicional preferida E es azetidina, piperazina, pirrolidina o piperidina.

En una realización adicional preferida E es piperidina unida a Z por medio del anillo del átomo de nitrógeno.

En una realización preferida E es no sustituido.

En otra realización preferida E se sustituye por uno o dos radicales R^{53}, con R^{53} definiéndose como en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III). Más preferentemente R^{53} es flúor, OH, alquilo C_1-C_4, O-C_1-C_4-alquilo o CN, más preferentemente flúor, OH, metil o metoxi y más preferentemente flúor o OH. En una realización adicional preferida E se sustituye por dos radicales R^{53} en posición germinal, particularmente con R^{53} siendo flúor.

En una realización adicional preferida E se sustituye por un radical R^{55} según se define en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III). Más preferentemente R^{55} es fenilo, O-fenilo o O-bencilo.

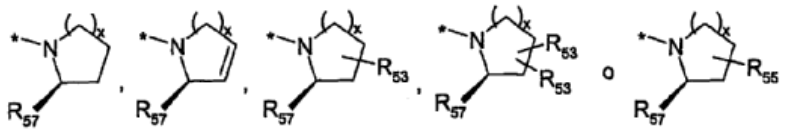
Además, E se sustituye preferentemente por un radical R^{56} según se define en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III) donde al menos uno, preferentemente dos y particularmente todos los Q^1, Q^2 y Q^3 tienen la siguiente definición:

Q^1 es CO,
Q^2 es un enlace, y/o
Q^3 es un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 8, preferentemente un máximo de 6 y particularmente 4 o 5 átomos de carbono y 0 a 5, preferentemente 1 o 2 y particularmente 1 átomo de nitrógeno y se conecta preferentemente a Q^2 por medio de un átomo de nitrógeno.

En una realización adicional preferida Q^3 es azetidina, piperazina, pirrolidina, piperidina o morfolina.

Además, E se sustituye preferentemente por un radical R^{57} según se define en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III). Más preferentemente R^{57} es CO-N(alquilo C_1-C_4)$_2$ o CO-O-alquilo C_1-C_4, y en particular CO-N(CH_3)$_2$.

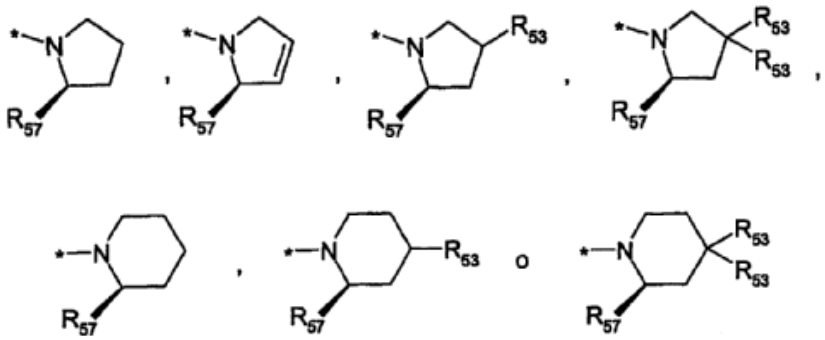
Las combinaciones preferidas de W, X, Y, Z, R^{53}, R^{55} y/o R^{57} dan como resultado los grupos R^5 que tienen la siguiente definición:



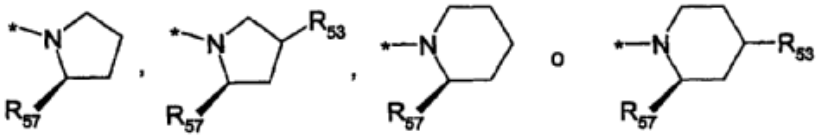
donde

x es 1 o 2.

Las combinaciones más preferidas de W, X, Y, Z, R^{53} y/o R^{57} dan como resultado los grupos R^5 que tienen la siguiente definición:



Las combinaciones particularmente preferidas de W, X, Y, Z, R^{53} y/o R^{57} dan como resultado los grupos R^5 que tienen la siguiente definición:



Además, se prefieren particularmente las combinaciones de las realizaciones preferidas de los grupos anteriormente definidos en la segunda realización preferida de R^5.

En una realización adicional preferida, se describe un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), donde E es pirrolidina unida a Z por medio átomo de nitrógeno del anillo del anillo, con R^{53} en la posición C-4 y seleccionada del grupo que consiste en flúor, OH, alquilo C_1-C_4, O-alquilo C_1-C_4 o CN, y con R^{56} en la posición C-2 seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, COOH, CO-O-alquilo C_1-C_4, $CONH_2$, CO-NH-alquilo C_1-C_4, CO-N(alquilo C_1-C_4)$_2$, CO-alquilo C_1-C_4, CH_2-NH_2, CH_2-NH-alquilo C_1-C_4 y CH_2-N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

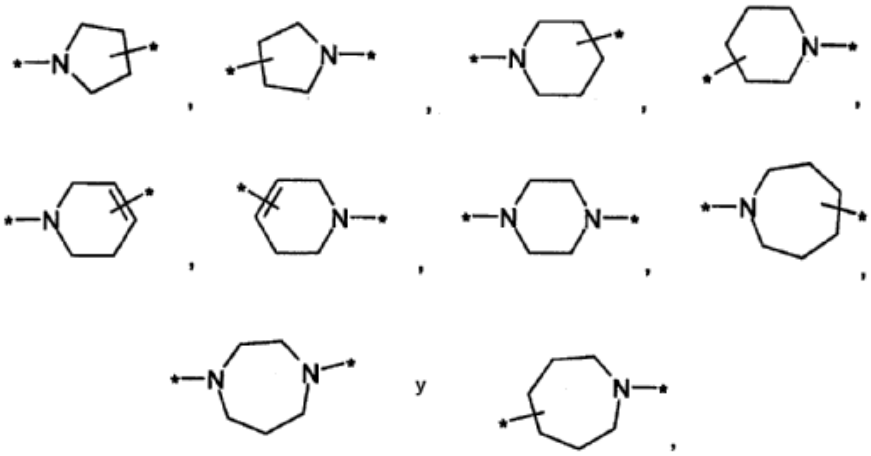
Tercera realización preferida de R^5 en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III):

De acuerdo con esta realización preferida, R^5 es un radical (W)-(X)-(Y)-Z según se define en los compuestos de las fórmulas(I), (II) o (III) donde uno, preferentemente dos, más preferentemente tres y particularmente todos los W, X, Y y Z tienen la siguiente definición:

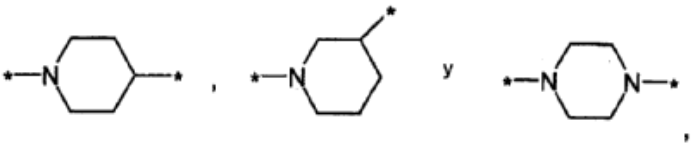
W es O, CH_2, NR^{54} o NR^{54}(alquileno C_1-C_4), preferentemente O o NH;
X es CO;
Y es un enlace; y/o
Z es E.

Preferentemente, E es un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 8, preferentemente un máximo de 6 y particularmente 4 o 5 átomos de carbono, y 0 a 3, preferentemente 1 o 2 átomos de nitrógeno.

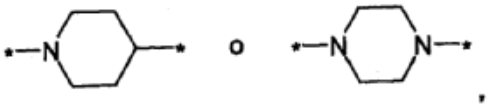
Más preferentemente, E se selecciona del grupo que consiste en



aún más preferentemente del grupo que consiste en

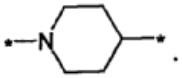


y más preferentemente E es

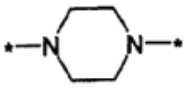


donde un enlace '-' define la posición de unión al grupo Y y el segundo enlace '-' define la posición de unión a un sustituyente opcional R^{56}.

Además, de acuerdo con una realización E es



Además, de acuerdo con otra realización E es



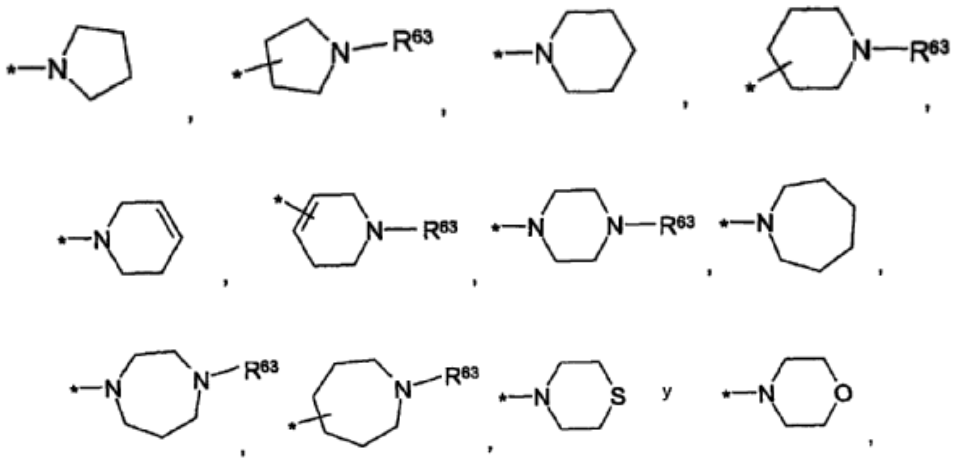
Preferentemente, E se sustituye por R^{56} según se define en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III), donde al menos uno, preferentemente dos y particularmente todos los Q^1, Q^2 y Q^3 tienen la siguiente definición:

Q^1 es un enlace,
Q^2 es un enlace,
Q^3 es un anillo monocíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 8, preferentemente 6 y particularmente 4 o 5 átomos de carbono, 0 a 5 y preferentemente 1 o 2 átomos de nitrógeno, 0 a 2 y preferentemente 0 o 1 átomos de oxígeno, y 0 a 2 y preferentemente 0 o 1 átomo de azufre.

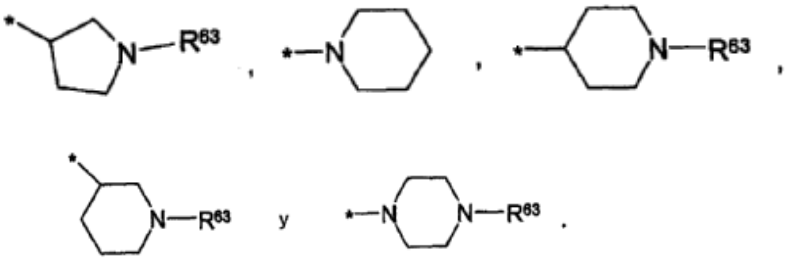
Preferentemente, Q^3 se sustituye por R^{63} según se define en los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III).

R^{63} es preferentemente C_1-C_4-alquilo y particularmente metilo.

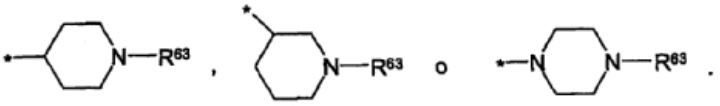
Más preferentemente, Q^3 se selecciona del grupo que consiste en



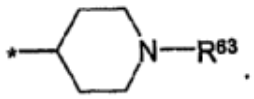
y aún más preferentemente del grupo que consiste en



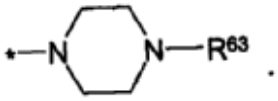
Todavía más preferentemente Q^3 es



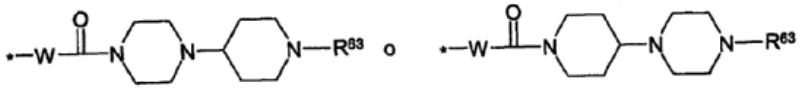
De acuerdo con una realización Q^3 es



De acuerdo con otra realización Q^3 es



Se prefieren particularmente las combinaciones de W, X, Y, Z y R^{63} dando como resultado los siguientes grupos R^5:



Además, se prefieren particularmente las combinaciones de las realizaciones preferidas de los grupos anteriormente definidos en la tercera realización preferida de R5.

Particularmente se prefieren los compuestos de la fórmula (I) donde al menos dos y más preferentemente todos los A, R3, R4, R5, R^6 y R^7 se definen de acuerdo con las realizaciones preferidas anteriormente descritas de estos grupos.

Particularmente se prefieren los compuestos adicionales de la fórmula (II) donde al menos dos y más preferentemente todos los B, R3, R4, R5, R^6 y R^7 se definen de acuerdo con las realizaciones preferidas anteriormente descritas de estos grupos.

Particularmente se prefieren además los compuestos de la fórmula (III) donde al menos dos y más preferentemente todos los A, R3, R4, R5, R^6 y R^7 se definen de acuerdo con las realizaciones preferidas anteriormente descritas de estos grupos.

Los términos "alquilo", "alquileno", "alquenilo", "alquenileno", "alquinilo" y "alquinileno" según se utilizan en el presente documento, siempre incluyen "alquilo", "alquileno", "alquenilo", "alquenileno", "alquinilo" y "alquinileno" ramificados o no ramificados.

Alquilo C_1-C_4 según se utiliza en el presente documento es preferentemente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo.

Alquileno C_1-C_4 según se utiliza en el presente documento es preferentemente metileno, etileno, o propileno o butileno ramificado o no ramificado.

Alquenilo C_2-C_4 según se utiliza en el presente documento es preferentemente etenilo, o propenilo o butenilo ramificado o no ramificado.

Alquenileno C_2-C_4 según se utiliza en el presente documento es preferentemente etenileno, o propenileno o butenileno ramificado o no ramificado.

Alquinilo C_2-C_4 según se utiliza en el presente documento es preferentemente etinilo, o propinilo o butinilo ramificado o no ramificado.

Alquinileno C_2-C_4 según se utiliza en el presente documento es preferentemente etinileno, o propinileno o butinileno ramificado o no ramificado.

Alquilo C_1-C_6 según se utiliza en el presente documento es preferentemente hexilo o pentilo ramificado o no ramificado, más preferentemente alquilo C_1-C_4, y en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo.

Alquileno C_1-C_6 según se utiliza en el presente documento es preferentemente hexileno o pentileno ramificado o no ramificado, más preferentemente alquileno C_1-C_4, y en particular metileno, etileno, o propileno o butileno ramificado o no ramificado.

Alquenilo C_2-C_6 según se utiliza en el presente documento es preferentemente ramificado o no ramificado hexenilo o pentenilo, más preferentemente alquenilo C_2-C_4, y en particular etenilo, o propenilo o butenilo ramificado o no ramificado.

Alquenileno C_2-C_6 según se utiliza en el presente documento es preferentemente ramificado o no ramificado hexenileno o pentenileno, más preferentemente alquenileno C_2-C_4, y en particular etenileno, o propenileno o butenileno ramificado o no ramificado.

Alquinilo C_2-C_6 según se utiliza en el presente documento es preferentemente ramificado o no ramificado hexinilo o pentinilo, más preferentemente alquinilo C_2-C_4 y en particular etinilo, o propinilo o butinilo ramificado o no ramificado.

Alquinileno C_2-C_6 según se utiliza en el presente documento es preferentemente ramificado o no ramificado hexinileno o pentinileno, más preferentemente alquinileno C_2-C_4, y en particular etinileno, o propinileno o butinileno ramificado o no ramificado.

Según se utiliza en el presente documento, "benzotiazol" significa 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazol, "pirimidina" significa 2-, 4-, 5-, o 6-pirimidina, "piridina" significa 2-, 3-, 4-, 5- o 6-piridina, "piridazina" significa 3-, 4-, 5- o 6-piridazina, "pirazina" significa 2-, 3-, 5- o 6-pirazina, "isoquinolina" significa 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-isoquinolina, "quinolina" significa 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinolina, "tiazol" significa 2-, 4- o 5-tiazol, "bencimidazol" significa 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzimidazol, "imidazol" significa 2-, 4- o 5-imidazol, "benzoxazol" significa 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazol, "benzotiofeno" significa 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiofeno, "tiofeno" significa 2-, 3-, 4- o 5-tiofeno, "benzofurano" significa 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurano y "furano" significa 2-, 3-, 4- o 5-furano.

Además, según se utiliza en el presente documento, "pirrol" significa 2-, 3-, 4- o 5-pirrol, "tetrahidroquinolina" significa 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-tetrahidroquinolina, "tetrahidroisoquinolina" significa 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-tetrahidroisoquinolina, "dihidrobenzofurano" significa 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-dihidrobenzofurano, "indol" significa 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indol, "dihidroisoindol" significa 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-dihidroisoindol.

Además, según se utiliza en la presente, "pirazol" significa 1-, 3-, 4- o 5-pirazol, "isoxazol" significa 3-, 4- o 5-isoxazol, "imidazotiazol" significa 2-, 4-, 5- o 6-imidazotiazol, "benzoxazina" significa 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-benzoxazina, "quinoxalina" significa 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-quinoxalina.

Además, según se utiliza en la presente, "azetidina" significa 1-, 2-, 3- o 4-azetidina, "piperazina" significa 1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-piperazina, "pirrolidina" significa 1-, 2-, 3-, 4- o 5-pirrolidina, "piperidina" significa 1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-piperidina y "morfolina" significa 2-, 3-, 4-, 5- o 6-morfolina.

En cada caso en la presente solicitud, las formulaciones "NR^{54}" y CO-NR^{58}, particularmente en una realización preferida, deberán incluir NHR^{54} y CO-NHR^{58}, respectivamente.

En cada caso en la presente solicitud, la formulación "N (definición del residuo)número" (por ejemplo, "N(alquilo C_1-$C_4)_2$"), particularmente en una realización preferida, deberán entenderse como que cada uno de los residuos de acuerdo con el "número" dado pueden tener independientemente entre sí ya sea el mismo o diferentes significados. Por ejemplo, "N(alquilo C_1-$C_4)_2$" deberá representar "N(alquilo C_1-C_4) (alquilo C_1-C_4)" donde ambos residuos "(C_1-C_4-alquilo)" se unen entre sí al átomo de nitrógeno y puede tener ya sea los mismos o diferentes significados.

En cada caso en la presente solicitud, la formulación "E es un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, dicho anillo puede comprender hasta dos grupos oxo, y puede sustituirse por radicales R^{55}, R^{56}, R^{57}, y/o hasta tres radicales R^{53}", particularmente como una realización preferida, debe tener el significado de "E es un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene como miembros anulares cualquiera de desde 2 a (un máximo de) 14 átomos de carbono y cualquiera de 0, 1, 2, 3, 4 y 5 átomos de nitrógeno, cualquiera de 0, 1 y 2 átomos de oxígeno y cualquiera de 0, 1 y 2 átomos de azufre, dicho anillo comprendiendo cualquiera de 0, 1 y 2 grupos oxo y sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono del anillo y/o átomo de nitrógeno del anillo por desde uno a tres radicales seleccionados del grupo que consiste en R^{55}, R^{56} y R^{57}, y con 1, 2 o 3 radicales R^{53} los cuales independientemente entre sí pueden tener ya sea significados idénticos o diferentes, donde E puede unirse a Y por medio de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo" y, más preferentemente, el significado de "E es un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene como miembros anulares 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o un máximo de 14 átomos de carbono y 0,1, 2, 3, 4 o 5 átomos de nitrógeno, 0, 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 0, 1 o 2 átomos de azufre, dicho anillo comprende 0, 1 o 2 grupos oxo y sustituirse opcionalmente en el átomo de carbono del anillo y/o átomo de nitrógeno del anillo por los radicales R^{55}, R^{56} y/o R^{57}, y/o con 1, 2 o 3 radicales R^{53} los cuales independientemente entre sí pueden tener ya sea significados idénticos o diferentes, donde E puede unirse a Y por medio de un átomo

de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo".

En cada caso en la presente solicitud, la formulación es un hidrógeno o un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene como miembros anulares un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, que pueden comprender hasta dos grupos oxo y puede sustituirse por los radicales R^{63}, R^{64} y/o R^{65}" deberán tener, particularmente como una realización preferida, el significado de "Q^3 es un hidrógeno o un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado u opcionalmente insaturado que tiene como miembros anulares cualquiera de 2 a (un máximo de) 14 átomos de carbono y cualquiera de 0, 1, 2, 3, 4 y 5 átomos de nitrógeno, y cualquiera de 0,1 y 2 átomos de oxígeno y cualquiera de 0, 1 y 2 átomos de azufre, dicho anillo puede comprender cualquiera de 0,1 y 2 grupos oxo y pueden sustituirse en el átomo de carbono del anillo y el átomo de nitrógeno del anillo por los radicales R^{63}, R^{64} y/o R^{65} los cuales independientemente entre sí pueden tener ya sea significados idénticos o diferentes, donde Q^3 puede unirse a Q^2 por medio de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo" y, más preferentemente, el significado de "Q^3 es un hidrógeno o un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene como miembros anulares cualquiera de desde 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14 átomos de carbono y cualquiera de 0, 1, 2, 3, 4 y 5 átomos de nitrógeno, y cualquiera de 0, 1 y 2 átomos de oxígeno y cualquiera de 0,1 y 2 átomos de azufre, dicho anillo puede comprender cualquiera de 0,1 y 2 grupos oxo y pueden sustituirse en el átomo de carbono del anillo y/o átomo de nitrógeno del anillo por los radicales R^{63}, R^{64} y/o R^{65} los cuales independientemente entre sí pueden tener ya sea significados idénticos o diferentes, donde Q^3 puede unirse a Q^2 por medio de un átomo de carbono del anillo y un átomo de nitrógeno del anillo".

En cada caso en la presente solicitud, la formulación "donde los heterociclos son anillos de 5 o 6 miembros y comprenden hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y hasta 2 grupos oxo, donde no más de uno de los heteroátomos es un átomo de oxígeno" deberá tener, particularmente como una realización preferida, el significado de "donde los heterociclos como parte formadora del anillo heteromonocíclico o heterobicíclico son anillos de 5 o 6 miembros y por anillo heteromonocíclico o heterobicíclico pueden comprender cualquiera de 1, 2, 3 y 4 heteroátomos, los cuales independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en N, O y S, dichos heterociclos pueden además comprender cualquiera de 0,1 y 2 grupos oxo, por lo que más de uno de los heteroátomos es un átomo de oxígeno".

En cada caso en la presente solicitud, la formulación "donde los heterociclos son anillos de 5 o 6 miembros y comprenden 2 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y hasta 2 grupos oxo" deberá tener, particularmente como una realización preferida, el significado de "donde los heterociclos como parte formadora del anillo heteromonocíclico o heterobicíclico son anillos de 5 o 6 miembros y por anillo heteromonocíclico o heterobicíclico pueden comprender cualquiera de 2, 3 y 4 heteroátomos los cuales independientemente entre sí se seleccionan del grupo que consiste en N, O y S, dichos heterociclos pueden además comprender cualquiera de 0,1 y 2 grupos oxo".

En cada caso en la presente solicitud, la formulación" donde los heterociclos son anillos de 5 o 6 miembros y comprenden hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y hasta 2 grupos oxo" deberá tener, particularmente como una realización preferida, el significado de "donde los heterociclos como parte formadora del anillo heteromonocíclico o heterobicíclico son anillos de 5 o 6 miembros y por anillo heteromonocíclico o heterobicíclico pueden comprender cualquiera de 1, 2, 3 y 4 heteroátomos los cuales independientemente entre sí se seleccionan del grupo que consiste en N, O y S, dichos heterociclos pueden además comprender cualquiera de 0, 1 y 2 grupos oxo".

En cada caso en la presente solicitud, en una realización preferida el residuo R^3 se coloca en la posición C-5 de la 1,3-dihidroindol-2-ona y seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$ y R^4 es hidrógeno.

La formulación "parcialmente aromática " según se utiliza en el presente documento significa un sistema aromático que comprende dos o más enlaces dobles donde al menos uno de dichos enlaces dobles se ha hidrogenado por adición de hidrógeno, por lo que el resto de uno o más enlaces dobles pueden ya sea permanecer solos (en caso de un enlace doble únicamente), estar conjugados, parcialmente conjugados o no no estar conjugados más entre sí.

La formulación el "(dicho) anillo puede comprender hasta dos grupos oxo" según se utiliza en el presente documento significa que dicho anillo tiene hasta dos átomos de carbono los cuales se conectan entre sí a un átomo de oxígeno por medio de un enlace doble.

Los radicales divalentes se leerán de la izquierda a la derecha con respecto a sus enlaces a otras subestructuras de la molécula. De esta manera, por ejemplo, "CO-NR^{58}" en la definición de X en R^5 del compuesto de las fórmulas (I) a (III) se conecta a W e Y como sigue: (W)-CO-N(R^{58})-(Y)-Z.

La invención además se refiere a sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la invención que pueden obtenerse al reaccionar los compuestos de la invención con una base o ácido adecuado. Los ácidos adecuados y

bases se enlistan por ejemplo en Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag. vol. 10, páginas 224-285. Estos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido maleico, ácido fumárico, etc., e hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio y 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (Tris).

La invención además se refiere al compuesto de cualquiera de las fórmulas generales (I) a (III) como agente terapéutico o profiláctico.

Además, la invención se refiere a un medicamento que comprende el compuesto de cualquiera de las fórmulas generales (I) a (III).

El compuesto de cualquiera de las fórmulas generales (I) a (III) puede utilizarse para producir un medicamento para el control y/o profilaxis de varias enfermedades dependientes de vasopresina o dependientes de oxitocina.

La invención además se refiere al uso del compuesto de cualquiera de las fórmulas generales (I) a (III) para producir un medicamento para el control y/o profilaxis de varias enfermedades dependientes de vasopresina o dependientes de oxitocina.

Además, el compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (III) puede utilizarse para el tratamiento de:

depresiones y/o trastornos bipolares tales como, por ejemplo, trastornos distímicos, depresión subsindromal, trastornos afectados por la estación, trastornos disfóricos pre-menstruales y/o trastornos psicóticos;

ansiedad y/o trastornos relacionados a la tensión tales como, por ejemplo, trastornos de ansiedad general, trastornos de pánico, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos post-traumáticos, trastornos de tensión aguda y/o fobia social;

trastornos de la memoria y/o enfermedad de Alzheimer;

psicosis y/o trastornos psicóticos; y/o

síndrome de Cushing.

Los compuestos de la invención son eficaces después de la administración en varias maneras, especialmente oralmente.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de varios malestares dependientes de vasopresina o dependientes de oxitocina, tales como trastornos mentales. Los ejemplos de tales trastornos mentales de acuerdo con el Manual De Diagnóstico y Estadística de Desórdenes Mentales de la Asociación Americana Psiquiátrica DSM-IV, 4ª ed., 1994 son de déficit de atención y trastornos de comportamiento disruptivo; delirio, demencia, y amnesia y otros trastornos cognoscitivos; trastornos relacionados con sustancias, tales como trastornos por uso de alcohol y trastornos inducidos por el alcohol; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, tales como esquizofrenia, desorden esquizofreniforme, desorden esquizoafectivo y desorden delusional; trastornos de humor, tales como trastornos depresivos (desorden depresivo mayor, desorden distímico, desorden afectivo por estación, desorden disfórico pre-menstrual, desorden depresivo no especificado de otra forma), desorden bipolar (desorden bipolar I, desorden bipolar II, desorden ciclotímico, desorden bipolar no especificado de otra forma), desorden de humor inducido por sustancias, desorden de humor no especificado de otra forma); trastornos relacionados con la tensión, tales como desorden de tensión aguda; trastornos de ansiedad, tales como desorden de pánico sin agorafobia, desorden de pánico con agorafobia, agorafobia sin historia de desorden de pánico, fobia específica, fobia social, desorden obsesivo-compulsivo, desorden de tensión post-traumática, desorden de tensión aguda, desorden de ansiedad generalizado, desorden de ansiedad inducido por sustancias; trastornos de somatoforma; desorden de conversión, desorden de dolor; trastornos alimenticios; trastornos de sueño, tales como trastornos de sueño primario (disomnias, parasomnias), trastornos de sueño relacionados con otro desorden mental. Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del síndrome de Cushing.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una dosis eficaz de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y vehículos farmacéuticos adecuados.

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

Con las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal es posible administrar los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) o, donde es adecuado, las sales de los mismos a animales o humanos en

formas de administración unitaria, mezcladas con vehículos farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas de administración unitaria adecuadas incluyen formas para la administración oral, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones para la toma oral, formas para la administración sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal, aerosoles, implantes, formas para administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y formas para la administración rectal.

Para la administración tópica, los compuestos de la invención pueden utilizarse en cremas, ungüentos o lociones.

A fin de lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado, la dosis del ingrediente activo básico puede variar entre 0,01 y 50 mg por kg de peso corporal y por día.

Cada dosis unitaria puede comprender de 0,05 a 5000 mg preferentemente 1 a 1000 mg, del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéutico. Esta dosis unitaria puede administrarse 1 a 5 veces al día de tal forma que se administra una dosis diaria de desde 0,5 a 25000 mg, preferentemente 1 a 5000 mg.

Si una composición sólida se prepara en forma de comprimidos, el ingrediente principal se mezcla con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, sílice o similar.

Los comprimidos pueden revestirse con sacarosa, un derivado de celulosa u otra sustancia adecuada o tratarse de otra forma a fin de mostrar actividad persistente o retardada y a fin de liberar una cantidad predeterminada del ingrediente activo básico continuamente.

Una preparación en forma de cápsulas de gelatina se obtiene al mezclar el ingrediente activo con un extensor y tomar la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura o suave.

Una preparación en forma de un jarabe o elixir para administración en forma de gotas puede comprender ingredientes activos junto con un edulcorante, el cual es preferentemente libre de calorías, metilparabeno o propilparabeno como antisépticos, un saborizante y un color adecuado.

Los gránulos o polvos dispersables en agua pueden comprender los ingredientes activos mezclados con dispersantes o agentes humectantes, o agentes de suspensión, tales como polivinilpirrolidonas, y edulcorantes o sabores de enmascaramiento.

La administración rectal se logra al utilizar supositorios que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura rectal, por ejemplo, manteca de coco o polietilenglicoles. La administración parenteral se efectúa al utilizar suspensiones acuosas, soluciones de sal isotónica o soluciones inyectables o estériles que comprenden dispersantes farmacológicamente aceptables y/o agentes humectantes, por ejemplo, propilenglicol y polietilenglicol.

El ingrediente activo básico puede formularse como microcápsulas o liposomas, si es adecuado con uno o más vehículos o aditivos.

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

La presente invención de esta manera además se refiere a composiciones farmacéuticas en las cuales una pluralidad de ingredientes activos básicos se presentan juntos, donde uno de estos es el compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención se probaron para su actividad en el siguiente ensayo de unión de receptor de vasopresina V1b.

Ensayo de Unión de Receptor de Vasopresina V1b

La unión de los compuestos de esta invención al receptor de vasopresina V1b se determinó con el siguiente ensayo:

Disolución de los compuestos

Los compuestos se disolvieron en una concentración de 10^{-2} M o 10^{-3} M en DMSO. Las diluciones adicionales se realizaron con agua.

Ensayos de unión

El procedimiento para el ensayo de unión se basó en el método de Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125,1463-1470 (1998)). Los ensayos (0,250 ml) consistieron de membranas (58 µg de proteína) de células CHO-K1

que expresan permanentemente receptores V1b humanos (preparación V1b-$3H_2$, conteniendo inhibidores de proteasa, Mini completo Roche Nº1836170), 1,5 nM 3H-AVP (8-Arg-vasopresina, NET 800) en regulador de incubación (unión total) y diferentes concentraciones de compuesto de prueba (desplazamiento). La unión no específica se definió con AVP 10^{-6} M. Los ensayos se realizaron en triplicado.

Regulador de incubación: 50 mM Tris, 10 mM de $MgCl_2$, 0,1 % de BSA ajustado a pH 7,4 con HCl.

Después de la incubación, 60 min. a temperatura ambiente, el radioligante libre y unido se separó por filtración bajo vacío a través de mallas de fibra de vidrio Whatman GF/B utilizando un colector de células Skatron 7000.

El recuento de escintilación líquida se realizó en beta-contadores, modelo Tricarb 2000 o 2200CA (Packard). Se calcularon Dpm por un programa con estandarización utilizando una serie de enfriamiento estándar.

Evaluación

La evaluación de los parámetros de unión se realizó mediante el análisis de regresión no lineal con SAS. La estrategia de este programa es similar al programa LIGAND descrito por Munson y Rodbard (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem 107,220-239 (1980)).

Los compuestos de la invención se unen al receptor de vasopresina V1b. En la siguiente Tabla 1, se muestra la afinidad de unión de los ejemplos seleccionados para el receptor de vasopresina V1b.

Tabla 1. Afinidad de unión de los ejemplos seleccionados para el receptor de vasopresina V1b.

Nº de Ejemplo	Afinidad de Unión para el receptor de vasopresina V1b
2	+++
3	+++
5	+++
6	++
9	+++
10	+++
13	+++
28	+++
29	+++
31	+++
32	++
33	++
47	+++
48	+++
51	+++
52	+++
53	+++
56	+++
59	+
63	+
65	++
75	+++
76	+++
82	+++
83	+++
103	+++
104	+++
105	+++
107	+++
113	+++
115	+++
122	++
123	++
125	+++
126	+++
127	+++
130	+++
134	+++
136	+++
143	+++

Nº de Ejemplo	Afinidad de Unión para el receptor de vasopresina V1b
145	+++
154	+++
158	+++
165	++
166	++
168	+++
169	++
170	++
171	+++
172	++
220	+++
221	+++
222	+++
224	+++
225	++
226	++
227	+++
230	+++
232	+++
234	+++
236	+++
237	+++
238	+++
239	+++
240	++
241	+++
242	+++
243	+++
245	+++
246	+++
247	+++
248	+++
252	+++
253	+++
255	++
256	+++
270	+++
277	++
280	+++
281	++
282	+++
286	++
288	+++
289	+++
+ indica la afinidad de unión >500 nM ++ indica la afinidad de unión entre 50 y 500 nM +++ indica la afinidad de unión <50 nM	

Ensayo funcional para el receptor Vib humano

La actividad funcional se determinó al probar el efecto de los compuestos en la liberación de calcio en células CHO-K1 establemente transfectadas con receptor de Vib humano. Las células se cultivaron en placas de 96 pocillos a 50,000 células/pocillo y crecieron durante la noche en medio de cultivo de tejido (DMEM/Nuez mezcla F12 Medio con Glutamax I (Invitrogen), conteniendo 10 % de FCS, 100 unidades/ml de Penicilina, 100 μg/ml de Streptomicina, 800 μg/ml de Geneticina) a 37 ºC y 5 % de CO_2. Las células se cargaron con un tinte sensible al calcio fluorescente en presencia de 1 % de probenicid de acuerdo con el protocolo de los fabricantes (Equipo de Ensayo Plus Ca++, Molecular Devices). Las diluciones seriales de compuesto (concentraciones finales 10^{-10} a 10^{-5} M) se agregaron a las células ya sea solas o en presencia de Arg-vasopresina (10^{-8} M) y la máxima respuesta de calcio se determinó utilizando un instrumento FLIPR-96 (Molecular Devices). Las curvas de concentración-respuesta se ajustaron utilizando una ecuación logística de tres parámetros (GraphPad Prism). Los valores Kb se calcularon de los valores IC50 de acuerdo con Cheng & Prusoff (Kb = C50/ (1 + L/EC50)).

Efectos antidepresivos de los compuestos de esta invención en el modelo de natación forzada de rata

Los efectos antidepresivos potenciales de algunos ejemplos de esta invención se examinaron en prueba de natación forzada de rata. Cuando se fuerza a las ratas a nadar en un cilindro del cual no hay escape posible rápidamente adoptan una postura inmóvil característica y no hacen más intentos de escapar excepto para pequeños movimientos necesarios para mantenerse flotando. La inmovilidad se considera que refleja un "humor depresivo" (Porsolt RD, LePichon M, Jalfre M (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment. Nature 266,730-732.), en el cual los animales cesan de luchar por escapar a la situación adversa. La inmovilidad inducida por el procedimiento se influye por una amplia variedad de antidepresivos (Porsolt RD, Lenegre A, McArthur RA (1991). Pharmacological models of depression. En: Animal models in Psychopharmacology. B. Olivier, J. Mos, J. L. SlangeN(eds) Birkhauser Verlag, Basel, pp. 137-159.) y tiene una buena validez predictiva en detectar los antidepresivos con diferentes mecanismos de acción. La administración de antidepresivos tal como fluoxetina aumenta el tiempo de luchas de un animal (reduce el tiempo de inmovilidad) cuando se ve forzado a nadar en un espacio confinado. La falta de lucha se considera que representa un estado de deterioro.

Procedimiento: Se colocaron ratas macho Sprague Dawley (Janvier) que pesan 160-200 gramos (n=6) individualmente en un tanque de vidrio de agua (40 cm x 21,5 cm) relleno con agua del grifo (25 ºC) hasta 18 cm. Esta pre-prueba duró 15 min. Veinticuatro horas después, se volvió a probar a los animales por 5 min. en el mismo tanque de agua mientras se registraron el tiempo de inmovilidad total, tiempo de nado y tiempo de escalada. Las ratas se consideraron inmóviles cuando no hicieron más intentos en escapar, excepto movimientos necesarios para mantener sus cabezas arriba del agua (Porsolt RD, Anton G, Blavet N & Jalfre M. (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. European Journal of Pharmacology 47,379-391). La ausencia de movimientos en la pata trasera se registró como inmovilidad utilizando un cronoscopio mediante un observador único. El agua en el baño se cambió después de cada ensayo. Los fármacos se administraron por vía intraperitoneal como suspensiones en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) tres veces antes de volver a probarse (por ejemplo, 24, 4 y 0,5 horas antes de volver a probarse, dependiendo del compuesto de prueba).

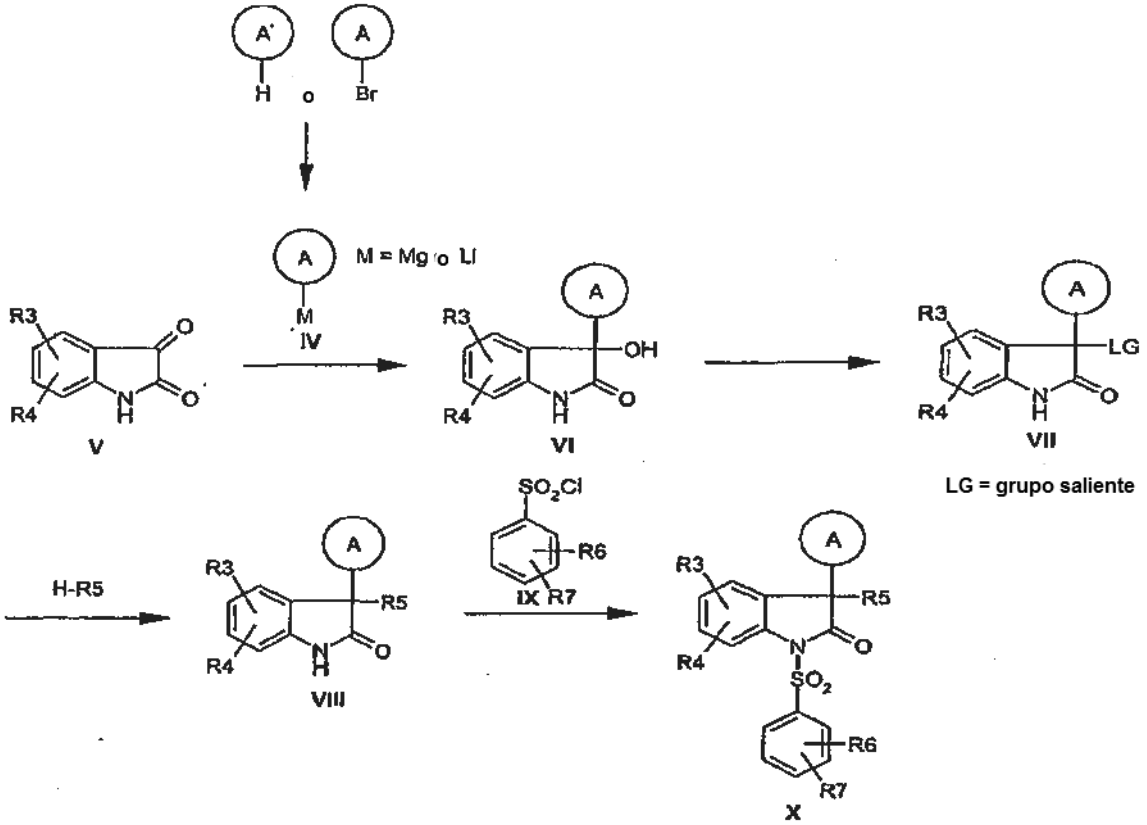
Algunos de los compuestos de la invención, cuando se probaron en modelo de natación forzada de rata, produjeron resultados fuertemente sugestivos de actividad antidepresiva. Los compuestos de los ejemplos 5 y 29 redujeron el tiempo de inmovilidad de una manera dependiente de dosis con un ED50 de <30 mg/kg. En comparación, $SSR^{14}9415$ (Griebel et al., PNAS 99,6370 (2002)), un compuesto tipo antidepresivo que se relaciona estructuralmente a ciertos compuestos de esta invención, mostraron un valor ED50 de >30 mg/kg en nuestro modelo de natación forzada de rata.

Estos datos muestran que aquellos cambios muy sutiles, tales como el reemplazo del grupo 2-metoxi-fenilo en $SSR^{14}9415$ con un grupo 2-metoxi-piridin-3-ilo o el reemplazo de la fracción de 2,4-dimetoxi-bencenosulfonilo con una fracción de tiofeno-2-sulfonilo, pueden conducir a compuestos que han mejorado significativamente la actividad en el modelo de natación forzada de rata. Valores ED50 inferiores, a su vez, es probable que den como resultado que se requieran dosis inferiores para obtener efectos antidepresivos, ofreciendo de esta manera la posibilidad de un índice terapéutico mejorado.

La síntesis de los compuestos de la invención se describe abajo.

Las 1,3-dihidroindol-2-onas de la invención pueden prepararse de varias formas, según se señala en los esquemas de síntesis 1-5.

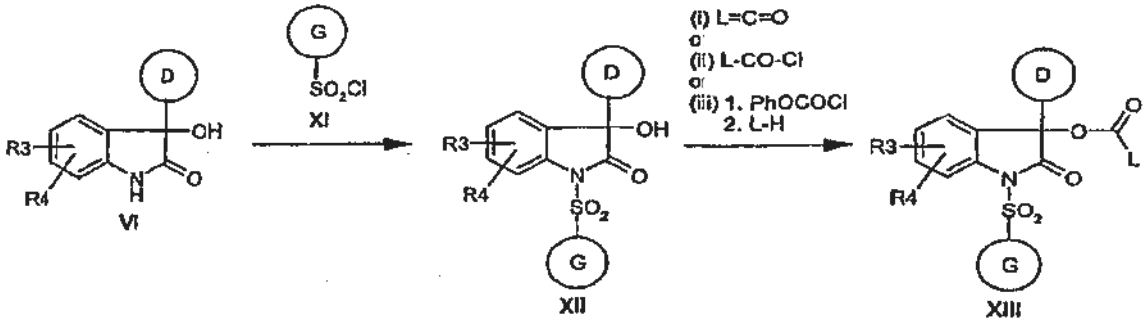
ESQUEMA DE SÍNTESIS 1 (terminología de acuerdo con la reivindicación 1)



Las 3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-onas VI pueden obtenerse por adición de heterociclos metalados IV al grupo 3-keto de las isatinas V. Ejemplos de heterociclos metalados que pueden emplearse son los compuestos de litio y magnesio correspondientes. Las isatinas V se adquirieron o se prepararon mediante los métodos descritos en la bibliografía (Advances in Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky y A. J. Bouton, Academic Press, New York, 1975,18, 2-58; J. Brazil. Chem. Soc. 12,273-324 (2001)). Los heterociclos metalados IV se prepararon de varias formas (véase artículo de revisión por G. Queguiner et al. in Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 52, ed. A. R. Katritzky, Academic Press, 1991,187-304.: J. Heterocyclic Chem. 37,615 (2000); Heterociles 37,2149, (1994)): (i) la reacción de haluros de heteroarilo con magnesio da en ciertos casos (por ejemplo, 2-bromo-3-metiltiofeno) los compuestos Grignard correspondientes (M=Mg); (ii) la reacción de bromuros y yoduros de heteroarilo con reactivos de alquillitio tales como, por ejemplo, n-butillitio, terc-butillitio o mesitillitio a bajas temperaturas da en ciertos casos (por ejemplo, 5-bromo-2,4-dimetoxipirimidina) los heterociclos con litio mediante intercambio de halógeno-litio; (iii) la reacción de los heterociclos sustituidos con los reactivos de alquillitio anteriormente mencionados y las bases de litio tales como, por ejemplo, diisopropilamiduro de litio o tetrametilpiperidilamiduro de litio de igual forma se logra en ciertos casos (por ejemplo, 2-metoxipirazina) los heterociclos con litio, especialmente cuando el sistema hetero-aromático se sustituye por grupos de dirección orto tal como, por ejemplo, un grupo metoxi.

Las 3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-onas VI se convirtieron en la siguiente etapa en compuestos VII que llevan un grupo saliente LG en la posición 3. Los ejemplos para LG son haluros, mesilato y tosilato. De esta manera, por ejemplo, en el caso donde LG es cloro, el intermedio VII puede prepararse tratando el alcohol terciario VI con cloruro de tionilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina. Alternativamente, los alcoholes VI pueden activarse por conversión en el mesilato utilizando cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina. El grupo saliente LG en los compuestos VII puede reemplazarse así por varios nucleófilos R5-H, dando como resultado los compuestos VIII que tienen el radical R^5 en la posición 3. Por ejemplo, las reacciones de reemplazo con aminas primarias y secundarias R5-H en presencia de una base tal como, N,N-diisopropiletilamina en un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano dieron las 3-amino-1,3-dihidroindol-2-onas VIII análogas. La reacción no se limitó a nucleófilos de nitrógeno; también es posible para los nucleófilos de oxígeno o azufre R5-H, donde es adecuado después de la desprotonación con una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio. La sulfonación final al tratar los compuestos VIII con los cloruros de sulfonilo IX después de la desprotonación con una base fuerte tal como, por ejemplo, terc-butóxido de potasio o hidruro de sodio en un disolvente tal como, por ejemplo, DMF da los compuestos X de la invención.

ESQUEMA DE SÍNTESIS 2 (terminología de acuerdo con la reivindicación 6).



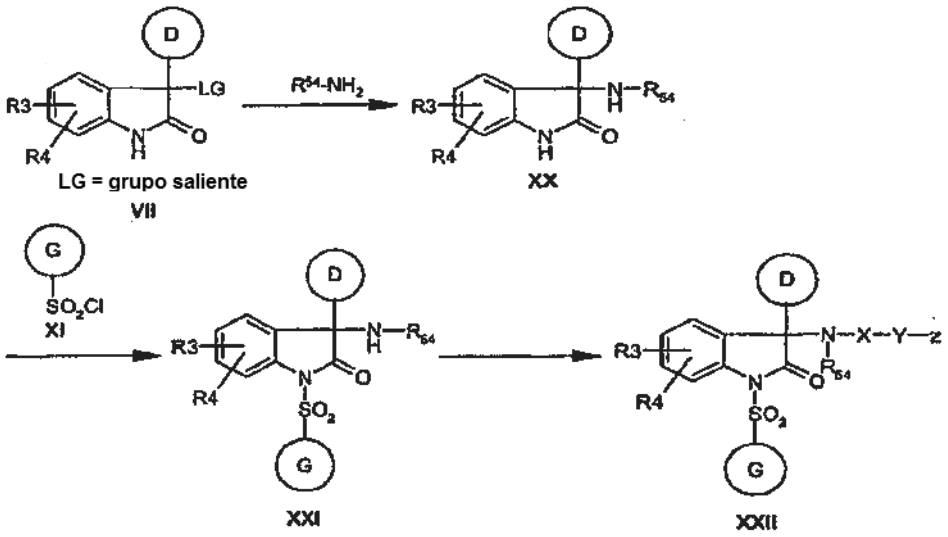
Los derivados de 3-uretano XIII se prepararon al reaccionar inicialmente las 3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-onas VI con cloruros de sulfonilo heterocíclico XI bajo las condiciones ya descritas anteriormente. Los cloruros de sulfonilo heterocíclicos o se adquirieron o se prepararon mediante métodos estándares. (Véase, por ejemplo, J. Med. Chem. 40,1149 (1997); J. March, Advanced Organic Chemistry, 1992,4th ed., Wiley, New York, p 724). Los compuestos XIII de la invención se prepararon de varias formas partiendo de los compuestos sulfonilados XII: (i) reacción con isocianatos L=C=O (L contiene nitrógeno); (ii) reacción con cloruros de carbamoilo L-CO-cl (L contiene nitrógeno); (iii) activación con cloroformiato de fenilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina, y la reacción subsecuente del intermedio de carbonato con aminas L-H, donde es adecuado a temperatura elevada. Las piperidinas heteroaril-sustituidas, que pueden emplearse como aminas L-H pueden prepararse según se describe en Tetrahedron Lett. 34,5287 (1993) y Bioorg. Med. Chem. Lett. 11,2213 (2001) para 4-(4'-piperidinil)-piridina.

Los compuestos XXII de la invención que llevan un átomo de nitrógeno funcionalizado en la posición 3 (por ejemplo, amidas, sulfonamidas, carbamatos y ureas) se prepararon según se describe en el esquema de síntesis 3. Las 3-amino-1,3-dihidroindol-2-onas XX se prepararon por ejemplo, al reaccionar los compuestos VII (LG es un grupo saliente tal como, por ejemplo, cloruro o mesilato) con aminas primarias R^{54}-NH_2 en presencia de una base tal como, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina en disolventes adecuados tales como, por ejemplo, diclorometano. El tratamiento de los compuestos XX con cloruros de sulfonilo XI después de la desprotonación con una base fuerte tal como, por ejemplo, DMF logró las 3-amino-1,3-dihidroindol-2-onas XXI sulfoniladas en la posición 1. Los derivados de amino XXII de la invención se prepararon a partir de las aminas XXI mediante la reacción con reactivos normales para derivar los grupos amino, tales como por ejemplo, ácidos carboxílicos, cloruros de carbonilo, anhídridos carboxílicos, cloruros de sulfonilo, cloroformiatos, isocianatos, cloruros de carbamoilo mediante los métodos relevantes (J. March, Advanced Organic Chemistry, 1992,4th ed., Wiley, New York, pp. 417-421; 499; 903).

Los ácidos piperidincarboxílicos N-heteroaril-sustituidos o, que pueden emplearse como pareja de acoplamiento para las aminas XXI, pueden prepararse, por ejemplo, según se describe en J. Med. Chem. 43,2087 (2000) para 4-carboxi-N-(4-piridil) piperidina.

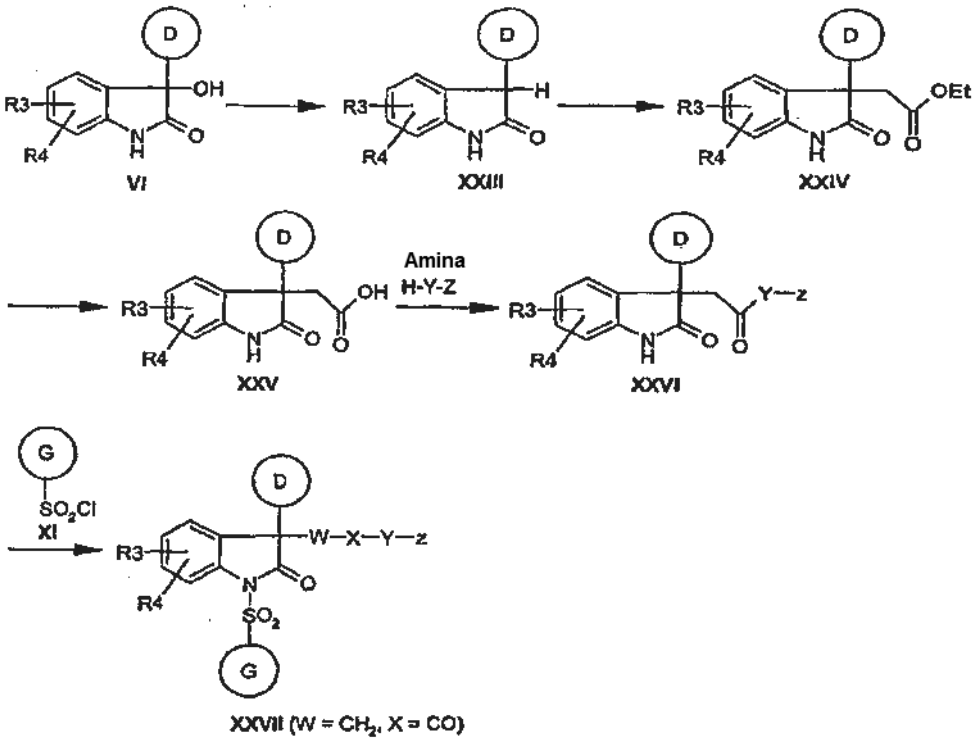
Además, el grupo 3-amino en los compuestos XXI pueden sustituirse por el tratamiento con agentes de alquilación tales como, por ejemplo, bromuros de alquilo, yoduros o mesilatos, y por reacción con aldehídos o cetonas en presencia de agentes reductores tales como, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio en el sentido de una aminación reductiva (J. March, Advanced Organic Chemistry, 1992,4th ed., Wiley, New York, p. 411; 898).

ESQUEMA DE SÍNTESIS 3 (terminología de acuerdo con la reivindicación 6)



Los compuestos XXVII de la invención en los cuales los radicales X-Y-Z se unen por medio de un puente de alquileno W a la posición 3 de la estructura 1,3-dihidroindol-2-ona se prepararon por ejemplo mediante la alquilación de los compuestos desoxigenados XXIII y, donde es adecuado, se derivaron más. Un ejemplo para la preparación de los compuestos del tipo XXVII en el cual W es un grupo metileno y X es un grupo carbonilo se describe en el esquema de síntesis 4: La desoxigenación de las 3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-onas VI tuvo lugar con trietilsilano en ácido trifluoroacético. Los ésteres XXIV se prepararon por alquilación de las 1,3-dihidroindol-2-onas XXIII con bromoacetato de etilo en presencia de bases tales como, por ejemplo, carbonato de potasio, y donde es adecuado, yoduro de potasio. Después de la hidrólisis de la función de éster, por ejemplo, mediante tratamiento con hidróxido de litio en una mezcla de agua/THF/metanol, los ácidos XXV se acoplaron con aminas H-Y-Z empleando los métodos relevantes (J. March, Advanced Organic Chemistry, 1992,4th ed., Wiley, New York, pp. 417-421). La sulfonación final de los compuestos XXVI con cloruros de sulfonilo XI dio los compuestos XXVII de la invención.

ESQUEMA DE SÍNTESIS 4 (terminología de acuerdo con la reivindicación 6)



Los compuestos de la invención en los cuales los radicales X-Y-Z se unen por medio de un átomo de oxígeno (W=O) a la posición 3 de la estructura de 1,3-dihidroindol-2-ona se prepararon por ejemplo, mediante la alquilación de las 1-sulfonil-3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-onas XII con agentes alquilantes, tales como, por ejemplo, bromuros de aralquilo, yoduros o mesilatos después de la desprotonación del grupo hidroxilo terciario con bases tales como, por ejemplo, hidruro de sodio.

Los compuestos enantiopuros pueden obtenerse por ejemplo, al llevar a cabo una resolución racémica convencional utilizando ácidos ópticamente activos adecuados o bases con compuestos de la invención o intermedios que comprenden grupos funcionales ácidos o básicos tales como, por ejemplo, un grupo amino o carboxilo.

Ejemplos

Clorhidrato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

A) BOP (172 g,. 0,389 mol) se agregó en partes a una disolución de ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (90 g, 0,398 mol) en diclorometano (450 ml) y DIPEA (68 ml, 0,523 mol) a 0 ºC y se agitó a 0 ºC por 1 hora. Después se agregó gota a gota una disolución de 2M de dimetilamina en THF (800 ml, 1,6 mol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se agitó en agua fría, y la mezcla se extrajo varias veces con diclorometano. La fase orgánica colectada se lavó con agua salada saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida.

B) El intermedio de la etapa A se mezcló con 500 ml de HCl 5-6 M en isopropanol y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Después de enfriarse hasta 0 ºC, el precipitado se filtró, se lavó con isopropanol y éter dietilo y se secó. Se obtuvieron 37 g del producto deseado.

Ejemplo 1 y Ejemplo 2

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[3-Benzotiazol-2-il-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

A) 3-Benzotiazol-2-il-5-cloro-3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-ona

Una disolución de 1,6M de n-butillitio en hexano (35 ml, 56 mmol) se agregó gota a gota a una disolución de benzotiazol (6,2 ml, 56 mmol) en THF (100 ml) a -78 ºC. Después de agitarse a -78 ºC por 1,5 h, la disolución de benzotiazol con litio se transfirió por medio de un aguja a una suspensión fría de 5-cloroisatina (3,63 g, 20 mmol) en THF (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 1H y después se agregó disolución de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua salada saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida, durante la cual el intermediario comienza a cristalizar. La filtración y secado produjeron 4,47 g del intermediario como sólido cristalino amarillo.

B) 3-Benzotiazol-2-il-3,5-dicloro-1,3-dihidroindol-2-ona

Piridina (0,57 ml) y cloruro de tionilo (0,42 ml) se agregaron exitosamente a una disolución fría del intermediario de la etapa A (1,27 g, 4,0 mmol) en diclorometano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 1H y después se agregó disolución de cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El intermediario crudo se empleó rápidamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

C) Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-(3-Benzotiazol-2-il-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Se agregó Clorhidrato de dimetilamina del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (0. 78 g, 4,0 mmol) a una disolución del intermediario de la etapa B en una mezcla de diclorometano (9 ml), THF (2 ml) y DIPEA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 h. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El diastereómero menos polar, según se juzga por cromatografía en capa fina utilizando 5 % de MeOH en diclorometano, se precipitó en la concentración y se filtró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 5 % de MeOH en diclorometano) dio como resultado 0,28 g del diastereómero menos polar. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 5 % de MeOH en diclorometano) de la disolución madre dio como resultado 0,36 g del diastereómero más polar.

Ejemplo 1

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[3-Benzotiazol-2-il-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero dextrorrotatorio

El hidruro de sodio (12 mg de dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,3 mmol) se agregó a una disolución fría del diastereómero menos polar intermediario de la etapa C (115 mg, 0,25 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 1H y después cloruro de 2,4-dimetoxi-benceno-sulfonilo (71 mg, 0,3 mmol) se agregó. Después de que la mezcla de reacción se había agitado a temperatura ambiente por una hora, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salada saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 5 % de MeOH en diclorometano) dio como resultado 93 mg del Ejemplo 1 como un sólido blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (1H), 7,95 (1H), 7,75 (2H), 7,50 (3H), 7,20 (1H), 6,80 (1H), 6,75 (1H), 4,80 (1H), 4,25 (1H), 3,90 (3H), 3,85 (1H), 3,50 (3H), 3,25 (1H), 2,60 (3H), 1,85 (1H), 1,75 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 657 [M+H]

Ejemplo 2

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[3-Benzotiazol-2-il-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

El producto diastereómero se preparó mediante el método descrito en el párrafo previo partiendo del diastereómero más polar intermediario de la etapa C. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 5 % de MeOH en diclorometano) dio como resultado el Ejemplo 2 como un sólido blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (1H), 7,95 (1H), 7,75 (1H), 7,65 (1H), 7,45 (4H), 6,80 (1H), 6,75 (1H), 4,85 (1H), 4,70 (1H), 4,30 (1H), 3,90 (3H), 3,60 (1H), 3,40 (3H), 2,83 (1H), 2,55 (3H), 2,45 (3H), 2,10 (1H), 1,80 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 657 [M+H]

Ejemplo 3 y Ejemplo 4

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

A) 5-Cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-ona

Una disolución de 1,6M de n-butillitio en hexano (10 ml, 16 mmol) se agregó gota a gota a una disolución de 5-bromo-2,4-dimetoxipirimidina (3,29 g, 15 mmol) en THF (50 ml) a -78 ºC. Después de agitarse a -78 ºC por 0,5 h, una suspensión de 5-cloroisatina (1,27 g, 7,0 mmol) en THF (50 ml) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agregó disolución de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua salada saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 50 % acetato de etilo en diclorometano) dio como resultado 0,97 g del intermediario.

B) 3,5-Dicloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1,3-dihidroindol-2-ona

Piridina (0,28 ml) y cloruro de tionilo (0,18 ml) se agregaron exitosamente a una disolución fría del intermediario de la etapa A (0,64 g, 2,0 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 1H y después se agregó disolución de cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El intermediario crudo se empleó rápidamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

C) Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-clcloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Se agregó clorhidrato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (0,39 g, 2,0 mmol) a una disolución del intermediario de la etapa B en una mezcla de diclorometano (4 ml), THF (1 ml) y DIPEA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 7 % de MeOH en diclorometano) dio como resultado 0,45 g de la mezcla de diastereómeros (relación aproximadamente 2:1).

D) Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

El hidruro de sodio (12 mg de dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,3 mmol) se agregó a una disolución fría de la mezcla de diastereómeros de la etapa C (139 mg, 0,30 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 0,5 h y después se agregó cloruro de 2,4-dimetoxi-bencenosulfonilo (71 mg, 0,3 mmol). Después que la mezcla de reacción se había agitado a temperatura ambiente por una hora, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salada saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 5 % de MeOH en diclorometano) dio como resultado 63 mg del diastereómero menos polar (isómero levorrotatorio) y 25 mg del diastereómero más polar (isómero

dextrorrotatorio) como ceras incoloras.

Ejemplo 3

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Este diastereómero es el diastereómero menos polar de la etapa D.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (1H), 7,97 (1H), 7,75 (1H), 7,45 (1H), 7,20 (1H), 6,75 (2H), 4,95 (1H), 4,55 (1H), 4,30 (1H), 3,90 (6H), 3,75 (3H), 3,37 (3H), 3,05 (1H), 1,75 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 662 [M+H]

Ejemplo 4

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero dextrorrotatorio

Este diastereómero es el diastereómero más polar de la etapa D.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (1H), 7,95 (1H), 7. 80 (1H), 7,50 (1H), 6,80 (2H), 6,70 (1H), 4,70 (1H), 4,20 (1H), 3,90 (6H), 3,75 (3H), 3,65 (1H), 3,40 (3H), 3,00 (1H), 2,80 (1H), 2,65 (3H), 2,45 (3H), 1,70 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 662 [M+H]

Ejemplo 5 y Ejemplo 6

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

A) 5-Cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-ona

Una disolución de 1,7 M de terc-butillitio en pentano (28,9 ml, 49,1 mmol) se agregó a THF (100 ml) a -78 ºC. Se agregó gota a gota 2-bromomesitileno (3,6 ml, 23,4 mmol) y la mezcla se agitó a -78 ºC por 1H. Se agregó 2-Metoxipiridina (1,92 ml, 18 mmol) a -78 ºC y después la mezcla se agitó a 0 ºC por 1H y a temperatura ambiente por 0,5 h. Una suspensión de 5-cloroisatina (1,27 g, 9,0 mmol) en THF (50 ml) se agregó gota a gota a -78 ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agregó disolución de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, y los extractos colectados se lavaron con agua salada saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cristalización de diclorometano produjo 1,1 g del intermediario.

B) 3,5-Dicloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona

Se agregaron exitosamente piridina (0,33 ml) y cloruro de tionilo (0,30 ml) a una disolución fría del intermediario de la etapa A (1,1 g, 3,44 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 1H y después se agregó disolución de cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El intermediario crudo se empleó rápidamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

C) Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Clorhidrato de Dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (0,67 g, 3,44 mmol) se agregó a una disolución del intermediario de la etapa B en una mezcla de diclorometano (10 ml), THF (2 ml) y DIPEA (1,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 5 % de MeOH en diclorometano) dio como resultado 0,58 g del diastereómero más polar, 0,2 g del diastereómero menos polar y 0,4 g de una mezcla de diastereómeros (relación aproximadamente 1 : 1).

Ejemplo 5

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Se agregó hidruro de sodio (14,4 mg de dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,36 mmol) a una disolución fría del diastereómero más polar intermediario de la etapa C (150 mg, 0,35 mmol) en DMF (3,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 1H y después se agregó cloruro de 2,4-dimetoxi-bencenosulfonilo (86,2 mg, 0,364 mmol). Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a temperatura ambiente por una hora, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salada y se secó sobre sulfato

de magnesio. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 5 % de MeOH en diclorometano) y trituración con éter de dietilo (6 ml) y hexano (6 ml) dio como resultado 130 mg del diastereómero levorrotatorio como un sólido blanco.
[α] $D^{20\,°C}$ (c = 0,1, CHC13): -233;
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (1H), 8,10 (1H), 8,00 (1H), 7,80 (1H), 7,45 (1H), 7,00 (2H), 6,75 (2H), 4,95 (1H), 4,55 (1H), 4,35 (1H), 3,85 (3H), 3,75 (3H), 3,35 (3H), 3,00 (1H), 2,55 (3H), 2,45 (3H), 1,65 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 631 [M+H]

Ejemplo 6

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero dextrorrotatorio

El producto diastereómero se preparó mediante el método descrito en el párrafo anterior partiendo del diastereómero menos polar intermediario de la etapa C. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 5 % de MeOH en diclorometano) y trituración con éter de dietilo/hexano dio como resultado el diastereómero dextrorrotatorio como un sólido blanco.
[α] $D^{20\,°C}$ (c=0,1, $CHCl_3$): +142;
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (1H), 8,13 (1H), 7,97 (1H), 7,80 (1H), 7,50 (1H), 7,20 (1H), 6,80 (2H), 6,55 (1H), 4,70 (1H), 4,25 (1H), 3,90 (3H), 3. 80 (3H), 3,65 (1H), 3,35 (3H), 3,00 (1H), 2,75 (1H), 2,65 (3H), 2,40 (3H), 1,70 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 631 [M+H]

Los siguientes compuestos pueden prepararse de una forma análoga a los ejemplos 1 a 6 empleando la vía sintética que se subraya en el esquema de síntesis 1:

Ejemplo 7

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metil-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 8

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-cloropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 9

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metoxi-piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

A) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(3-metoxi-piridin-2-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una disolución de 1,7 M de terc-butillitio en pentano (57,8 ml) se agregó a THF (200 ml) a -78 ºC. 2-Bromomesitileno (3,6 ml) se agregó gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -60 ºC, y la mezcla se agitó a -78 ºC por 1 h. 3-Metoxipiridina (3,6 ml) se agregó gota a gota a -78 ºC y después la mezcla se agitó entre -30 ºC y -20 ºC. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 ºC y una mezcla de 5-cloroisatina (3,26 g) en THF (100 ml) se agregó parte por parte, manteniendo la temperatura por debajo de -60 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC por 1H. El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 10 % disolución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a bajo volumen. En el mantenimiento, 1,05 g de un sólido de color crema se separó, el cual se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío.

Las etapas subsecuentes se realizaron en forma análoga los Ejemplos 5 y 6.

Ejemplo 9

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (1H), 7,95 (1H), 7,75 (1H), 7,43 (3H), 6,90 (1H), 6,75 (2H), 5,75 (1H), 4,70 (1H), 4,20 (1H), 3,90 (3H), 3,75 (3H), 3,25 (3H), 3,05 (1H), 2,70 (3H), 2,45 (3H), 1,95 (1H), 1,60 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 631 [M+H]

Ejemplo 10

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(4-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

A) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(4-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una disolución de 1,7 M de terc-butillitio en pentano (43,4 ml) se agregó a THF (150 ml) a -78 ºC. Se agregó gota a gota 2-bromomesitileno (5,4 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -60 ºC, y la mezcla se agitó a -78 ºC por 1H. Se agregó 4-metoxipiridina (2,75 ml) gota a gota a -78 ºC y después la mezcla se agitó a -30 ºC a -20 ºC por 3,5 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 ºC y una mezcla de 5-cloroisatina (2,44 g) en THF (120 ml) se agregó parte por parte, manteniendo la temperatura por debajo de -65 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC por 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a -20 ºC y después se agregó disolución de cloruro de amonio acuoso al 10 % (75 ml). Después de agitarse por 10 min, el sólido blanco se filtró, se lavó con agua (exceso) y acetato de etilo (20 ml). Producción después del secado al vacío: 1,8 g (42 %).
MS (API-ES, pos) m/z = 383 [M+H]

Las etapas subsecuentes se realizaron de forma análoga a los Ejemplos 5 y 6.

Ejemplo 10

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8. 85 (1H), 8,40 (1H), 8,00 (1H), 7,75 (1H), 7,45 (1H), 7,05 (1H), 6,95 (1H), 6,75 (2H), 4,95 (1H), 4,60 (1H), 4,35 (1H), 3,85 (3H), 3,75 (3H), 3,35 (3H), 3,00 (1H), 2,55 (3H), 2,45 (3H), 1,60 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 631 [M+H]

Ejemplo 11

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 12

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-pirazin-2-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 13

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metoxi-pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

A) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(3-metoxi-pirazin-2-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se agregó gota a gota n-BuLi (26 mmol, 16,3 ml de una disolución 1,6M en hexanos) a una disolución de 2,2,6, 6-tetrametilpiperidina (26 mmol, 4,4 ml) en THF (150 ml) a 0 ºC. Después de agitarse por 30 min a 0 ºC, la disolución se enfrió a -78 ºC y una disolución de 2-metoxipirazina (20 mmol, 1,93 ml) en THF (30 ml) se agregó gota a gota. Después de agitarse a -78 ºC por 15 min, se agregó una suspensión de 5-cloroisatina (10 mmol, 1. 82 g) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 2 h, después se agregó disolución de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, y los extractos recogidos se lavaron con agua salada saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cristalización a partir de éter de dietilo produjo 1,14 g del intermediario requerido.

Las etapas subsecuentes se realizaron de forma análoga a los Ejemplos 5 y 6.

Ejemplo 13

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (1H), 8,17 (1H), 7,95 (1H), 7,75 (1H), 7,47 (1H), 7,15 (1H), 6,75 (2H), 5,05 (1H), 4,65 (1H), 4,25 (1H), 3,87 (3H), 3,67 (3H), 3,50 (3H), 3,00 (1H), 2,65 (3H), 1,90 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 632 [M+H]

Ejemplo 14

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 15

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(isoquinolin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 16

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(quinolin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 17

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(tiazol-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 18

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 19

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 20

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(benzoxazol-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 21

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 22

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 23

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(benzo[b]tiofen-7-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 24

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(benzofurano-7-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 25

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(benzofurano-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 26

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-furano-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 27

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-furano-3-il-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 28

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

A) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

Se introducen virutas de magnesio (40 g, 1,65 mol) en éter de dietilo (100 ml) y, mientras se agita, se agrega gota a gota una disolución de 2-bromoanisol (206 ml, 1,65 mol) en éter de dietilo (450 ml). La reacción puede iniciarse, si es necesario, agregando cristales de yodo. Durante la adición la mezcla de reacción deberá hervirse suavemente. Después de la adición la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 Hora. Una mezcla de 5-cloroisatina (75 g, 0,41 mol) en THF (750 ml) se agregó a la disolución Grignard mientras se enfrió ligeramente (temperatura 18-24 ºC), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se agitó en una disolución de cloruro de amonio y se extrajo varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo restante se agitó con 2-propanol. El precipitado resultante se filtró, se lavó con 2-propanol y éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 106 g del intermediario deseado.

B) Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Se agregaron exitosamente gota a gota piridina (56 ml) y cloruro de tionilo (38 ml) a una disolución fría del intermediario de la etapa A (100 g, 0,345 mol) en diclorometano (1 000 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC por 30 min y después se agitó en agua fría. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo una vez más con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó con tolueno caliente. Los cristales resultantes se filtraron en frío, se lavaron con tolueno y pentano y se secaron. Se obtuvieron 79 g del intermediario 3-cloro deseado. Se agregó Clorhidrato de Dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (12,6 g, 65 mmol) a una disolución del intermediario 3-cloro (20,0 g, 65 mmol) en diclorometano (400 ml) y DIPEA (28 ml, 162 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio diluido y varias veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetona. Se obtuvieron 6,5 g del diastereómero menos polar (según se considera por cromatografía en capa fina en gel de sílice, 7 % de MeOH en diclorometano). La disolución madre se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo restante por cromatografía (gel de sílice, 7 % de MeOH en diclorometano) dio como resultado 1,0 g del diastereómero menos polar y 17,3 g del diastereómero más polar.

C) Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Se agregó terc-butóxido de potasio (38 mg, 0,34 mmol) a una disolución fría del diastereómero más polar de la etapa B (150 mg, 0,34 mmol) en DMF (3 ml), y la mezcla se agitó a 0 ºC por 30 min. Después de la adición de cloruro de 8-quinolinsulfonilo (79 mg, 0,34 mmol), la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, la cual después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salada saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 7 % de MeOH en diclorometano) dio como resultado 159 mg del producto.
[α] $D^{20\,ºC}$ (c = 0,20, $CHCl_3$): -148;
RMN ^1H (D_6-DMSO): δ = 1,4-1. 6 (5H), 1,7 (2H), 1,9 (2H), 2,15-2. 35 (4H), 2,45 (3H), 2,9 (2H), 3,25 (4H), 3,7 (3H), 4,15 (2H), 6,55 (1H), 6,6 (1H), 6,75-6. 90 (3H), 7,05-7. 2 (2H), 7,40 (1H), 7,65 (1H), 7,9 (1H), 8,0 (1H), 8,15 (1H) y 8,85 (1H) ppm; MS (API-ES, pos) m/z = 621 [M+H]

Los Ejemplos 29 a 61 pueden prepararse de forma análoga al Ejemplo 28 utilizando el Ejemplo 28B (diastereómero más polar) como el material de partida en la reacción de sulfonación.

Los cloruros de sulfonilo heterocíclico se adquirieron de suministradores comerciales o se sintetizarse de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento: Cloruro de 5-metil-piridin-2-sulfonilo

El gas de cloro se burbujeó a través de una disolución de 2-mercapto-5-metilpiridina (64 mmol, 8,00 g, de Ubichem) en ácido clorhídrico con. (80 ml) a 0 ºC. Después de 1h la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua fría (200 ml). La suspensión se extrajo varias veces con diclorometano y la capa orgánica combinada se lavó con disolución de bicarbonato de sodio. Después de secarse sobre sulfato de sodio, los volátiles se evaporaron al vacío para producir 9,80 g (80 %) de un aceite incoloro que se solidificó en el refrigerador.

Se prepararon de forma análoga cloruro de 5-trifluorometil-piridin-2-sulfonilo, cloruro de 5-bromo-piridin-2-sulfonilo, cloruro de 5-bromo-3-metil-piridin-2-sulfonilo, cloruro de piridin-2-sulfonilo, cloruro de 4-metil-piridin-2-sulfonilo, cloruro de 6-metil-piridin-2-sulfonilo, cloruro de 5-cloro-piridin-2-sulfonilo.

Ejemplo 29

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,65 (1H), 2,05 (1H), 2,4-2. 6 (6H), 2,8 (1H), 3,0 (3H), 3,1 (1H), 4,3 (1H), 4,45 (1H), 4,95 (1H, OH), 6,8 (1H), 6,9 (1H), 7,0 (1H), 7,25-7. 35 (2H), 7,4 (1H), 7,65 (1H) y 8,0-8. 2 (3H) ppm; MS (API-ES, pos) m/z = 576 [M+H]

Ejemplo 30

Trifluoroacetato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 31

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio
[α] $D^{20\ °C}$ (c = 0,12, $CHCl_3$): -131;
RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,7 (1H), 2,0 (1H), 2,35-2. 55 (6H), 2,65 (1H), 2,95 (1H), 3,2 (3H), 4,25 (1H), 4,45 (1H), 4,7 (ancho, 1H, OH), 6,8 (1H), 6,9 (1H), 7,0 (1H), 7,25 (1H), 7,30 (1H), 7,35 (1H), 7,60 (1H), 7,90 (1H) y 8,05 (1H) ppm.

Ejemplo 32

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(3-Bromo-5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio
[α]$D^{20\ °C}$ (c = 0,17, $CHCl_3$): -142;
1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,75 (1H), 1,9 (1H), 2,3 (1H), 2,4 (3H), 2,75 (3H), 3,3 (1H), 3,6 (3H), 4,65 (1H), 4,8 (1H), 6,8 (1H), 7,0 (2H), 7,1 (1H), 7,3 (1H), 7,8 (1H) y 7,9 (1H) ppm.

Ejemplo 33

Trifluoroacetato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-Bromo-5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-5-cloro-3-92-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 34

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-metil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 35

Trifluoroacetato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(4,5-dicloro-tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 36

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 37

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(Benzo[b]tiofeno-2-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

[α]$D^{20\ °C}$ (c = 0,18, $CHCl_3$): -146;
RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,65 (1H), 2,0 (1H), 2,3-2. 5 (7H), 2,75 (1H), 2,85 (3H), 4,3 (1H), 4,45 (1H), 4,9 (1H, OH), 6,8 (1H), 6,95 (1H), 7,0 (1H), 7,25 (1H), 7,45 (1H), 7,55 (1H), 7,6 (1H), 7,7 (1H), 8,05 (1H), 8,1 (1H), 8,15 (1H), y 8,55 (1H) ppm.

Ejemplo 38

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

[α]$D^{20\ °C}$ (c=0,19, $CHCl_3$): -104;
1H-NMR ($CDCl_3$): 5 = 1,7 (2H), 2,4 (3H), 2,5-2. 8 (4H), 2,9 (3H), 3,3-3. 5 (4H), 4,55 (1H), 4,7 (1H), 6,7 (1H), 7,0 (1H), 7,1 (1H), 7,25 (1H), 7,45 (1H), 7,75 (1H) y 7,7-7. 9 (3H) ppm.

Ejemplo 39

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,20, $CHCl_3$): -152;
RMN ^1H (D_6, DMSO): δ = 1,7 (2H), 2,3-2. 5 (8H), 3,1 (3H), 3,75 (3H), 4,35 (1H), 4,55 (1H), 4,9 (1H, OH), 6,85 (1H), 6,9 (1H), 7,0 (1H), 7,3 (1H), 7,4 (1H), 7,75 (1H), 7,85 (1H) y 8,25 (1H) ppm.

Ejemplo 40

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,20, $CHCl_3$): -161

Ejemplo 41

Trifluoroacetato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 42

Trifluoroacetato de Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 43

Trifluoroacetato de Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 44

Trifluoroacetato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilo-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 45

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,20, $CHCl_3$): -152;
1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,75 (1H), 1,9 (1H), 2,4 (3H), 2,6-2. 9 (10H), 3,3 (1H), 3. 5 (3H), 4,6 (1H), 4,75 (1H), 6,75 (1H), 6,95 (1H), 7,1 (1H), 7,2 (2H), 7,8 (1H) y 7,9 (1H) ppm; MS (API-ES, pos) m/z = 605 [M+H]

Ejemplo 46

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(6-cloro-imidazo [2, 1-b] tiazol-5-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,20, $CHCl_3$): -127;
MS (API-ES, pos) m/z = 650 [M+H]

Ejemplo 47

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,80 (1H), 8,35 (1H), 8,25 (1H), 8,00 (1H), 7,80 (2H), 7,45 (1H), 7,30 (1H), 7,00 (1H), 6,95 (1H), 6,85 (1H), 4,95 (1H), 4,50 (1H), 4,30 (1H), 3,10 (3H), 2,45 (4H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 571 [M+H]

Ejemplo 48

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(5-bromo-piridin-2-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,95 (1H), 8,50 (1H), 8,30 (1H), 8. 00 (1H), 7,77 (1H), 7,40 (1H), 7,30 (1H), 7,03 (1H), 6,97 (1H), 6,90 (1H), 4,90 (1H), 4,45 (1H), 4,30 (1H), 3,27, 2,40 (4H), 1,60 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 649 [M+H]

Ejemplo 49

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-trifluoro-metil-piridin-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 50

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-metoxi-piridin-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 51

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,63 (1H), 8,25 (1H), 8,00 (2H), 7,80 (1H), 7,40 (1H), 7,25 (1H), 7,00 (1H), 7,95 (1H), 6,85 (1H), 4,90 (1H), 4,50 (1H), 4,30 (1H), 3,15, 2,45 (7H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 585 [M+H]

Ejemplo 52

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-cloro-piridin-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,85 (1H), 8,35 (2H), 8,00 (1H), 7,75 (1H), 7,40 (1H), 7,30 (1H), 7,00 (2H), 6,40 (1H), 4,90 (1H), 4,40 (1H), 4,30 (1H), 3,30, 2,40, 1,60 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 605 [M+H]

Ejemplo 53

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(5-Bromo-3-metil-piridin-2-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,75 (1H), 8,40 (1H), 8,00 (1H), 7,70 (1H), 7,40 (1H), 7,30 (1H), 7,00 (2H), 6,93 (1H), 5,00 (1H), 4,50 (1H), 4,35 (1H), 3,45 (3H), 2,80 (3H), 2,35, 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 663 [M+H]

Ejemplo 54

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(3,5-dimetil-piridin-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,43 (1H), 7,95 (1H), 7,85 (1H), 7,75 (1H), 7,40 (1H), 7,30 (1H), 7,00 (2H), 6,90 (1H), 4,95 (1H), 4,55 (1H), 4,40 (1H), 3,40 (3H), 2,75 (3H), 2,35, 1,63 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 599 [M+H]

Ejemplo 55

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(piridin-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,33 (1H), 8,90 (1H), 8,60 (1H), 8,10 (1H), 7,75 (2H), 7,40 (1H), 7,30 (1H), 7,05 (1H), 7,00 (1H), 6,85 (1H), 4,95 (1H), 4,45 (1H), 4,20 (1H), 3,20 (3H), 3,15 (1H), 2,70 (1H), 2,30 (3H), 2,00 (1H), 1,60 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 571 [M+H]

Ejemplo 56

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,75 (1H), 8,12 (1H), 8,00 (1H), 7,70 (1H), 7,37 (1H), 7,30 (1H), 7,00 (2H), 6,93 (1H), 6,87 (1H), 4,90 (1H), 4,47 (1H), 4,25 (1H), 3,65 (8H), 3,20 (3H), 2,30-2. 45 (5H), 2,00 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 656 [M+H]

Ejemplo 57

Trifluoroacetato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(6-fenoxi-piridin-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 58

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(6-metoxipiridin-3-sulfonil)-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 59

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 60

Trifluoroacetato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 61

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Dimetilamida del ácido (-)-(2S,4R)-1-{5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-[2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo]-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (obtenida del Ejemplo 28B (diastereómero más polar) y se desprotegió cloruro de 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonilo) (1,39 mmol, 1,00 g) comercialmente disponible utilizando K2CO3 (1 eq.) a TA por 6h en una mezcla 9:1 MeOH:H_2O (22mL). La disolución se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 CH_2Cl_2:H_2O y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para dar 850 mg del producto requerido.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,06 (2H, s ancho), 8,22-7. 91 (3H, m), 7,72 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7. 38 (1H, d), 7,27 (1H, t), 7,02 (1H, t), 6,96 (1H, s), 6. 83 (1H, d), 3,40 (2H, s ancho), 3,08 (2H, t), 3,02 (2H, s ancho), 2,05 (1H, m ancho), 1,72-1. 57 (1H, m); MS (API-ES, pos) m/z = 625 [M+H]

Ejemplo 62

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-hidroxi-3-(3-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

A) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(3-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se introducen virutas de magnesio (6,8 g, 0,27 mmol) en éter de dietilo (30 ml), y mientras se agita, se agrega gota a gota una disolución de 2-bromo-3-metil-tiofeno (50 g, 0,282 mol) en éter de dietilo (100 ml). La reacción puede iniciarse si es necesario agregando cristales de yodo. Durante la adición la mezcla de reacción deberá hervirse suavemente. Después de la adición la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó una suspensión de 5-cloroisatina (19 g, 0,105 mol) en THF (200 ml) a la disolución Grignard mientras se enfrío ligeramente (temperatura 18-24 ºC) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se agitó en una disolución de cloruro de amonio y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua salada saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se agitó con éter de dietilo. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 26 g del intermediario deseado.

B) 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-hidroxi-3-(3-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se agregó terc-butóxido de potasio (1,21 g, 10,8 mmol) a una disolución fría del intermediario de la etapa A (3,00 g, 10,8 mmol) en DMF (30 ml), y la mezcla se agitó a 0 ºC por 30 min. Después de la adición de cloruro de 2,4-dimetoxi-bencenosulfonilo (2,5 g, 10,8 mmol), la mezcla de reacción se dejó agitar a 0 ºC por 1 hora. La adición adicional de terc-butóxido de potasio y cloruro de sulfonilo en 0,2 equivalentes cada uno, condujo a que la reacción no avanzase más, en la de acuerdo con la cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se agitó en disolución de carbonato de potasio diluido y el precipitado resultante se filtró. El precipitado se tomó en acetato de etilo y el extracto se lavó con agua salada saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por cromatografía (gel de sílice, gradiente 30 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) y recristalización de éter de dietilo dio como resultado 0,96 g del producto deseado.
RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,55 (3H), 3,6 (3H), 3,85 (3H), 6,7 (1H), 6,75 (2H), 7,2 (1H), 7,35 (1H), 7,55 (1H), 7,6 (1H), 7,8 (1H) y 7,9 (1H) ppm.

Ejemplo 63

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (4-cloro-fenil)-carbámico

Se agregaron exitosamente isocianato de 4-clorofenilo (32 mg, 0,208 mmol) y DMAP (5 mg) a una disolución del ejemplo 62 (100 mg, 0,21 mmol) en tolueno (20 ml) y se agitaron a 90 ºC por 30 min. El disolvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución de ácido cítrico diluido y disolución de cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. La recristalización a partir de metanol dio como resultado 80 mg del producto deseado.
RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,95 (3H), 3,85 (3H), 3,9 (3H), 6,6 (1H), 6,7 (1H), 6,75 (1H), 7,05 (1H), 7,7 (1H), 7,4-7. 5 (2H), 7,6-7. 75 (5H) y 9,25 (1H) ppm.

Ejemplo 64

5-cloro-3-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-1-(quinolin-8-sulfonil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se agregó terc-butóxido de potasio (0,81 g, 7,25 mmol) a una disolución fría del Ejemplo 28A (2,00 g, 6,90 mmol) en DMF (24 ml), y la mezcla se agitó a 0 ºC por 60 min. Después de la adición de cloruro de 8quinolin-sulfonilo (1,65 g, 7,25 mmol), la mezcla de reacción se dejó agitar a 0 ºC por 2 horas y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se agitó en disolución de carbonato de potasio diluido, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 10 % de MeOH en diclorometano) dio como resultado 1,8 g del producto.
RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 2,75 (3H), 6,75 (1H), 6,8 (1H), 7,05 (1H), 7,1 (1H), 7,3 (1H), 7,55 (1H), 7,7 (1H), 7,75 (1H), 7,9 (1H), 8. 2 (1H), 8,45 (1H), 8,6 (1H), 8,65 (1H) y 8,85 (1H) ppm.

Ejemplo 65

5-Cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido piperidin-1- carboxílico

A) éster de ácido carbónico del éster de fenilo del 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo

Se agregó gota a gota cloroformiato de fenilo (0,35 ml, 2,79 mmol) a una disolución del ejemplo 64 (300 mg, 0,624 mmol) in piridina (6 ml) mientras que se enfrió ligeramente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de agua fría la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó varias veces con disolución de ácido cítrico diluido y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter de dietilo, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter de dietilo y se secó. Se obtuvieron 310 mg del intermediario deseado.

B) 5-Cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido piperidin-1-carboxílico

Se agregó piperidina (0,132 ml, 1. 33 mmol) a una disolución del intermediario de la etapa A (200 mg, 0,33 mmol) en THF (10 ml), y la disolución de reacción se agitó durante la noche. Se agregó disolución de hidróxido de sodio 2M a la mezcla de reacción, la cual después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó tres veces con agua y se concentró bajo presión reducida. La recristalización a partir diclorometano/éter de dietilo dio como resultado 112 mg del producto deseado.
RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,2 (2H), 2,85 (2H), 3,3 (3H), 3,5 (2H), 6,9 (1H), 7,05 (1H), 7,1 (1H), 7,35 (1H), 7,5 (1H), 7,6-7. 7 (2H), 7,8 (1H), 8,1 (1H), 8,4 (1H), 8,55 (1H), 8,6 (1H) y 8. 8 (1H) ppm.

Los Ejemplos 66 a 76 pueden prepararse de manera análoga al Ejemplo 65:

Ejemplo 66

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-piridin-4-il-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 67

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4'] bipiridinil-1-carboxílico

Ejemplo 68

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-piridin-2-il-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 69

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-piridin-2-il-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 70

5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-piridin-2-il-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 71

5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-piridin-4-il-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 72

5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il- éster del ácido 4-piridin-2-il-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 73

5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-piridin-4-il-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 74

5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carboxílico

Ejemplo 75

Bismetanosulfonato de 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6-DMSO): δ = 1,35 (2H), 1,65 (2H), 1,8 (2H), 2,05-2. 2 (4H), 2,25 (2H), 2,45 (2H), 2,75 (2H), 2,85 (2H), 3,3 (3H), 3,45 (1H), 3,55 (1H), 6,90 (1H), 7,05 (1H), 7,15 (1H), 7,35 (1H), 7,5 (1H), 7,6-7. 7 (2H), 7,8 (1H), 8. 10(1H), 8,4 (1H), 8,55 (1H), 8,65 (1H), 8. 8 (1H) y 10,9 (ancho) ppm.

Ejemplo 76

1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (2H), 8,10 (2H), 7,80 (2H), 7,70 (2H), 7,50 (1H), 7,30 (1H), 7,20 (1H), 3,60 (2H), 3,10 (2H), 2,75 (2H), 2,35 (2H), 2,15 (4H), 1,85 (2H), 1,70 (2H), 1,40 (4H); MS (API-ES, pos) m/z = 640 [M+H]

Los ejemplos 77 a 78 que llevan una fracción amida en la posición 3 del núcleo oxindol se prepararon empleando los métodos sintéticos que se señalan en el esquema sintético 3:

Ejemplo 77

N-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-acetamida

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,8 (3H), 3,55 (3H), 6,75 (1H), 7,0 (1H), 7,05 (1H), 7,2-7. 35 (1H), 7,65 (1H), 7,85 (1H), 7,95 (1H), 8,4 (1H), 8,55 (1H), 8,65 (1H), 8,75 (1H) y 8,95 (1H) ppm.

Ejemplo 78

[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico

Ejemplo 79

[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico

Ejemplo 80

(E)-N-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-3-piridin-4-il-acrilamida

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 3,85 (3H), 6,45 (1H), 6,65 (1H), 6,85 (1H), 6,9 (1H), 7,15, 7,3 (3H), 7,35 (2H), 7,4-7. 6 (2H), 7,75 (1H), 8,1-8. 3 (4H), 8,6 (1H) y 8,75-8. 85 (2H) ppm.

Ejemplo 81

(E)-N-[3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-3-piridin-4-il-acrilamida

Ejemplo 82

[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,05 (1H), 8,20 (1H), 8,15 (2H), 7,90 (1H), 7,70 (1H), 7,50 (1H), 7,40 (1H), 7,35 (1H), 7,00 (1H), 6,80 (2H), 6,65 (2H), 3,80 (8H), 3,50 (3H), 2,90 (2H), 1,75 (1H), 1,60 (1H), 1,35 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 678 [M+H]

El procedimiento para la síntesis del ejemplo 83 es representativo para la síntesis de los Ejemplos que llevan una fracción de urea en la posición 3 del oxindol.

Ejemplo 83

[3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

A) 3-(2-etoxi-fenil)-3-hidroxi-5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se agregaron 40 g (1,65 mol) de limaduras de magnesio y 5 % de la cantidad total del 2-bromo-1-etoxi benceno a 100 ml de éter de dietilo y después de agregar unos pocos cristales de yodo la mezcla se calentó cuidadosamente para iniciar la reacción. A la mezcla de reflujo se agregó lentamente la cantidad restante de 203 ml (1,65 mol) de 2-bromo-1-etoxi benceno, disuelto en 450 ml de éter de dietilo, para mantener la reacción. Después se agregaron 75 g (0,41 mol) de 5-metoxiisatina, suspendidos en 750 ml de THF, a la mezcla de reacción fría. Después de agitar la mezcla de reacción por 30 minutos a temperatura ambiente la mezcla se vertió en una mezcla de NH_4Cl acuoso/hielo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo varias veces y la fase orgánica combinada se lavó con H_2O, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío.

B) 3-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se agregaron lentamente 5 g (16. 7mmol) del intermediario de la etapa A y 2,6 g (33. 4 mmol) de piridina se disolvieron en 50 ml CH_2Cl_2 y a 0 ºC 3 g (25. 1 mmol) $SOCl_2$. Después la mezcla de reacción se agitó por 30 min. a 0 ºC. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua/hielo y la fase orgánica se separó, se lavó con H_2O, se secó sobre sulfato de magnesio y finalmente el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se suspendió en éter. El residuo sólido se separó y se secó para dar 3,2 g del intermediario, que se utilizó sin purificación adicional.

C) 3-amino-3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se suspendieron 3,2 g (10mol) del intermediario de la etapa B en 40 ml CH_2Cl_2. Se agregaron 50 ml de una disolución 2M de NH3 en etanol y la mezcla de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una mezcla de hielo/agua y el precipitado se separó. El precipitado se volvió a disolver en acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con 2M de HCl acuoso. La fase acuosa se hizo alcalina (pH = 8-9) y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para producir 1,7 g del intermediario.

D) éster fenilo del ácido [3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-carbámico

Se disolvieron 1,8 g (6mmol) del intermediario de la etapa C en 20 ml de piridina. A 0 ºC se agregaron 0,99 g (6. 3mmol) de cloroformiato de fenilo y después de eso la mezcla de reacción se agitó por 1h a 0 ºC. Esta mezcla se vertió en una mezcla de hielo/agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a 5 y la mezcla resultante se extrajo con

acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El sólido resultante (2 g) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

E) [3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 1,4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico.

Se disolvieron 1,9 g (4,5mmol) del intermediario de la etapa D y 1,75 g (9,5 mmol) 1-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina en 30 ml de THF seco y se sometió a reflujo por 90 minutos. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con H_2O y se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trató con H_20 y el precipitado resultante se separó para producir 1,5 g del intermediario.

F) [3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

200 mg (0. 39mmol) del intermediario de la etapa E se disolvieron en 30 mol de THF. A 0 ºC se agregaron 19 mg (0,43 mmol) de NaH (55 %). Después de agitarse la mezcla de reacción por 20 min, se agregaron 99 mg (0,43mmol) de cloruro de 1quinolina8-sulfonilo. La mezcla de reacción se agitó por 1h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se recristalizó a partir de CH3OH/H_2O para obtener 180 mg del Ejemplo 83.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ = 1,4-1,6 (5H), 1,7 (2H), 1,9 (2H), 2,15-2. 35 (4H), 2,45 (3H), 2,9 (2H), 3,25 (4H), 3,7 (3H), 4,15 (2H), 6,55 (1H), 6,6 (1H), 6,75-6,90 (3H), 7,05-7,2 (2H), 7,40 (1H), 7,65 (1H), 7,9 (1H), 8,0 (1H), 8,15 (1H) y 8,85 (1H) ppm.

Los siguientes ejemplos que llevan un carbamato o fracción de urea en la posición 3 del núcleo oxindol pueden sintetizarse de forma análoga al Ejemplo 65 o Ejemplo 83, respectivamente.

Ejemplo 100

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 2,0-2. 2 (5H), 2,75 (2H), 2,9 (2H), 3,3 (3H), 3,45 (1H), 3,65 (1H), 6,90 (1H), 7,05 (1H), 7,15 (1H), 7,35 (1H), 7,5 (1H), 7,6-7. 75 (2H), 7. 8 (1H), 8,1 (1H), 8,4 (1H), 8,55 (1H), 8. 65 (1H), y 8,8 (1H), ppm.

Ejemplo 101

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido dimetil-carbámico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 2,45 (3H), 2,95 (3H), 3,3 (3H), 6,90 (1H), 7,05 (1H), 7,15 (1H), 7,35 (1H), 7,5 (1H), 7,65 (1H), 7,75 (1H), 7,8 (1H), 8,1 (1H), 8,4 (1H), 8,55 (1H), 8,65 (1H) y 8,8 (1H) ppm.

Ejemplo 102

Clorhidrato de 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido [1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,2-1,4 (4H), 1,6-1,85 (6H), 1,95 (1H), 2,1 (1H), 2,6 (1H), 2,8-3,0 (3H), 3,25 (3H), 3,3 (1H), 3,4 (1H), 4,2 (1H), 6,90 (1H), 7,05 (1H), 7,15 (1H), 7,35 (1H), 7,5 (1H), 7,6-7,75 (2H), 7,8 (1H), 8,15 (1H), 8,4 (1H), 8,55 (2H), 8,6 (1H), 8,8 (1H) y 9,9 (ancho) ppm.

Ejemplo 103

1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (2H), 8,10 (2H), 7,80 (2H), 7,70 (2H), 7,50 (1H), 7,27 (1H), 7,20 (1H), 4,20 (1H), 3,55 (1H), 3,05 (1H), 2,65 (1H), 2,40 (8H), 2,15 (3H), 1,80 (1H), 1,65 (1H), 1,40 (1H), 1,10 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 640 [M+H]

Ejemplo 104

trisclorhidrato de 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-3-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 2,1 (2H), 2,3 (2H), 2,7 (3H), 2,8-3. 9 (18H), 4,4 (1H), 6,7 (2H), 7,35 (2H), 7,5 (1H), 7,7-8. 0 (4H), 8,3 (1H), y 11,5 (ancho, N+H) y 11,8 (ancho, N+H) ppm.

Ejemplo 105

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (1H), 8,15 (1H), 7,90 (1H), 7,80 (1H), 7,50 (1H), 7,25 (1H), 7,15 (1H), 6,70 (2H), 3,85 (3H), 3,60 (7H), 3,50 (1H), 3,10 (2H), 2,80 (2H), 2,30 (2H), 2,15 (4H), 1,80 (2H), 1,65 (2H), 1,35 (4H); MS (API-ES, pos) m/z = 700 [M+H]

Ejemplo 106

1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (1H), 8,10 (1H), 7,90 (1H), 7,75 (1H), 7,40 (1H), 7,15 (1H), 7,10 (2H), 6,70 (2H), 3,85 (3H), 3. 40-3,70 (8H), 3,10 (2H), 2,80 (2H), 2,40 (3H), 2,10 (3H), 1,80 (2H), 1,65 (2H), 1,35 (4H); MS (API-ES, pos) m/z = 666 [M+H]

Ejemplo 107

1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20-8. 06 (2H, m), 7,92 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,13 (1H, d), 6,94 (1H, t), 6,76 (1H, s), 6,54 (1H, d), 6,43 (1H, s), 4,21 (1H, d), 3,85 (6H, d), 3,77 (1H, m), 3,63 (3H, s), 2,92 (1H, t), 2. 71-2. 18 (16H, incl. 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,64 (4H, s ancho); MS (API-ES, pos) m/z = 680 [M+H]

Ejemplo 108

5-ciano-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (2H), 7,90 (3H), 7,75 (1H), 7,17 (1H), 6,70 (2H), 3,85 (3H), 3,60 (4H), 3,55 (3H), 3,50 (1H), 3,10 (2H), 2,75 (2H), 2,30 (2H), 2,15 (4H), 1,80 (2H), 1,65 (2H), 1,20-1. 50 (4H); MS (API-ES, pos) m/z = 691 [M+H]

Ejemplo 109

1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10 (2H, m), 7,92 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,14 (1H, d), 6,94 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,54 (1H, d), 6,41 (1H, s), 3,84 (6H, d), 3,63 (3H, s), 3,58 (2H, s ancho), 3,17 (2H, s ancho), 2,92 (2H, d), 2,53 (2H, s ancho), 2,40 (2H, s ancho), 2,26 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,94 (2H, t), 1,85-1. 47 (8H, m); MS (API-ES, pos) m/z = 680 [M+H]

Ejemplo 110

Trisclorhidrato de 1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-5-metoxi-3-(2-metil-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 2,1 (2H), 2,3 (2H), 2,7 (6H), 3,0 (2H), 3,15 (1H), 3,3-4. 0 (18H), 4. 3 (1H), 6,6 (1H), 6,7 (1H), 6,9 (1H), 7,15 (1H), 7,3 (1H), 7,4 (1H), 7,7 (1H), 7,8 (1H), 8,6 (1H), 10,6 (ancho, N+H) y 11,6 (ancho, N+H) ppm.

Ejemplo 111

Diacetato de 5-cloro-1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 658 [M+H]

Ejemplo 112

Diacetato de 5-cloro-1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 658 [M+H]

Ejemplo 113

Diacetato de 5-cloro-1-(4-ciano-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 665 [M+H]

Ejemplo 114

Diacetato de 5-cloro-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 670 [M+H]

Ejemplo 115

Diacetato de 5-cloro-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 670 [M+H]

Ejemplo 116

Diacetato de 5-cloro-1-(2-cloro-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 674 [M+H]

Ejemplo 117

Diacetato de 5-cloro-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 674 [M+H]

Ejemplo 118

Diacetato de 5-cloro-1-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 674 [M+H]

Ejemplo 119

Diacetato de 5-cloro-1-(2,4-difluoro-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 677 [M+H]

Ejemplo 120

Diacetato de 5-cloro-1-(4-isopropil-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 682 [M+H]

Ejemplo 121

Diacetato de 5-cloro-1-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 700 [M+H]

Ejemplo 122

Diacetato de 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 708 [M+H]

Ejemplo 123

Diacetato de 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 724 [M+H]

Ejemplo 124

3-benzofurano-7-il-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido dimetil-carbámico

Ejemplo 125

[3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,3 (3H), 1,6-1. 8 (2H), 1,8-2. 0 (4H), 2,2-2,6 (8h), 3,1 (2H), 3,2-3,4 (4H), 3,75 (6H), 4,2 (2H), 6,7-7. 0 (7H), 7,2 (1H), 7,5 (1H), y 7,8 (1H) ppm.

Ejemplo 126

Diclorhidrato de 5-metoxi-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 2,1 (2H), 2,3 (2H), 2,7 (3H), 2,8-3. 8 (18H), 4,3 (1H), 6,7 (1H), 6,95 (2H), 7,05 (1H), 7,25 (1H), 7,35 (1H), 7,65 (1H), 7,95 (1H), 8,15 (1H), 10,8 (ancho, N+H) y 11,8 (ancho, N+H) ppm.

Ejemplo 127

Diclorhidrato de 3-(2-metoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ =2,0 (2H), 2,15 (3H), 2,3 (2H), 2,7 (3H), 2,9-3. 8 (15H), 4,3 (1H), 6,85 (1H), 6,90 (1H), 7,1 (1H), 7,2 (1H), 7,35 (1H), 7,7 (1H), 7,8 (2H), 8,2 (2H), 10,6 (ancho, N+H), y 11,7 (ancho, N+H) ppm.

Ejemplo 128

Diclorhidrato de 3-(2-metoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,4 (1H), 1,6 (1H), 2,0 (1H), 2,2 (3H), 2,65 (2H), 2,8 (3H), 3,0 (2H), 3,2-3. 8 (12H), 4,3 (1H), 6,85 (1H), 6,9 (1H), 7,1 (1H), 7,15 (1H), 7,35 (1H), 7,7 (1H), 7,75 (1H), 8,2 (2H), y 8,8 (1H) ppm.

Ejemplo 129

Diclorhidrato de 3-(2-metoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 2,1 (2H), 2,2 (3H), 2,3 (2H), 2,7 (3H), 2,9-3. 8 (15H), 4,3 (1H), 6,9 (2H), 7,1 (1H), 7,2 (1H), 7,25 (1H), 7,35 (1H), 7,6 (1H), 7,8 (1H), 7,95 (1H), 8,1 (1H), 10,6 (ancho, N+H) y 11,8 (ancho, N+H) ppm.

Ejemplo 130

Diclorhidrato de 3-(2-metoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,4 (1H), 1,65 (1H), 2,0 (1H), 2,2 (3H), 2,7 (2H), 2,8 (3H), 3,0 (2H), 3,2-3. 8 (12H), 4,35 (1H), 6,85 (2H), 6,0 (1H), 7,1 (1H), 7,15 (1H), 7,25 (1H), 7,35 (1H), 7,6 (1H), 7,8 (1H), 8,0 (1H) y 8,1 (1H) ppm.

Ejemplo 131

Diclorhidrato de 5-metil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 2,0 (2H), 2,2-2. 4 (8H), 2,7 (3H), 2,9-3. 8 (12H), 4,3 (1H), 6,8 (1H), 7,1-7. 2 (2H), 7,2-7. 4 (4H), 7,7 (1H), 7,85 (1H), 8. 1 (1H), 10,6 (ancho, N+H) y 11,8 (ancho, N+H) ppm.

Ejemplo 132

Diclorhidrato de 5-metil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,5 (1H), 2,1 (1H), 2,25-2. 4 (6H), 2,7 (2H), 2,8 (3H), 3,0 (2H), 3,2-3,9 (10H), 4,25 (1H), 6,75 (1H), 7,0-7. 2 (2H), 7,2-7. 4 (4H), 7,7 (1H), 7,8 (1H) y 8,1 (1H), ppm.

Ejemplo 133

Diclorhidrato [3-(2-metoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 2,1 (2H), 2,2 (3H), 2,3 (3H), 2,7 (3H), 2,8-3. 7 (14H), 3,9 (1H), 4,1 (1H), 6,9-7. 1 (4H), 7,25 (1H), 7,3 (1H), 7,5 (1H), 7,85 (1H), 7,9 (1H), 8,1 (1H), 10,6 (ancho, N+H) y 11,4 (ancho, N+H) ppm.

Ejemplo 134

Diclorhidrato de 5-ciano-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,9-2. 1 (2H), 2,25 (2H), 2,4 (3H), 2,7 (3H), 2,8-3. 8 (14H), 6,7 (1H), 7,15 (1H), 7,2-7. 35 (2H), 7,75 (1H), 7,9 (1H), 8. 05 (2H), 8,15 (2H), 8,6 (1H), 10,3 (ancho, N+H) y 11,3 (ancho, N+H) ppm.

Ejemplo 135

Diclorhidrato de 5-ciano-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 2,1 (2H), 2,3 (2H), 2,4 (3H), 2,7 (3H), 2,8-3. 2 (6H), 3,25-3. 8 (7H), 4,1-4. 4 (1H), 6,75 (1H), 7,15 (1H), 7,2-7. 4 (3H), 7,9 (1H), 8,0 (2H), 8,05 (1H), 8,2 (1H), 10,8 (ancho, N+H) y 11,9 (ancho, N+H) ppm.

Ejemplo 136

5-fluoro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,15 (1H), 8,00 (1H), 7,80 (1H), 7,75 (1H), 7,40 (1H), 7,25 (2H), 7,15 (1H), 7,05 (1H), 6,95 (1H), 3,60 (2H), 3,10 (2H), 2,80 (2H), 2,45 (2H), 2,35 (2H), 2,15 (4H), 1,90 (2H), 1,70 (2H), 1,40 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 629 [M+H]

Ejemplo 137

Diclorhidrato de 5-metoxi-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-oxo-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 2,1 (2H), 2. 25-2,4 (5H), 2,7 (3H), 2,9-3. 1 (4H), 3,2 (1H), 3,3-4,0 (13H), 4,3 (1H), 6,7 (1H), 6,8 (1H), 7,1 (2H), 7,2-7. 3 (2H), 7,7 (2H), 8,1 (1H), 10,6 (ancho, N+H) y 11,6 (ancho, N+H) ppm.

Ejemplo 138

Diclorhidrato de 5-metoxi-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H ($CDCl_3$,): δ = 1,95 (2H), 2,4 (2H), 2,85 (3H), 3,1 (2H), 3,2-3. 8 (16H), 4,0 (1H), 6,7 (1H), 6,9 (1H), 7,0 (1H), 7,1 (1H), 7,4 (1H), 7,7-7. 9 (3H), 8,2 (1H), 8,3 (1H), y 8,7 (1H) ppm.

Ejemplo 139

3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H ($CDCl_3$,): δ = 1,25 (3H), 1,55 (2H), 1,7 (2H), 1,9 (2H), 2,2-2. 35 (4H), 2,4 (2H), 2,4-2,6 (2H), 2,9 (2H), 3,05 (2H), 3,6 (2H), 3,7 (3H), 3,75 (1H), 3,95 (1H), 6,55 (1H), 6,75 (1H), 6,8 (1H), 7,0 (1H), 7,05 (1H), 7,25 (1H), 7,6 (1H), 7,7 (1H), 7,8 (1H) y 7,9 (1H) ppm.

Ejemplo 140

3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 141

3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H ($CDCl_3$,): δ = 1,2 (3H), 1,4-1,7 (4H), 1,75 (2H), 1,9 (2H), 2,2-2. 5 (7H), 2,6 (2H), 2,9 (2H), 3,1 (1H), 3,25 (1H), 3,6 (2H), 3,7 (3H), 3,75 (1H), 4,0 (1H), 6,5 (1H), 6,75 (1H), 6,8 (1H), 7,0 (1H), 7,25 (1H), 7,45 (1H), 7,7 (1H), 7,8 (1H) y 7,9 (1H) ppm.

Ejemplo 142

5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H ($CDCl_3$,): δ = 1,25 (3H), 1,45-1,6 (2H), 1,75 (2H), 1,9 (2H), 2,2-2. 3 (4H), 2,4 (2H), 2,4-2,65 (2H), 2,9 (2H), 2,95-3,15 (2H), 3,6 (2H), 3,8 (1H), 4,0 (1H), 6,8 (1H), 6,95 (1H), 7,0 (1H), 7,1 (1H), 7,25-7,35 (2H), 7,65 (1H), 7,7 (1H), 7,85 (1H) y 7,9 (1H) ppm.

Ejemplo 143

5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H ($CDCl_3$,): δ = 1,25 (3H), 1,55 (2H), 1,75 (2H), 1,9 (2H), 2,2-2,3 (4H), 2,3-2,7 (4H), 2,9 (2H), 3,1 (2H), 3,6 (2H), 3,75 (3H), 3,8 (1H), 4,0 (1H), 6,75 (2H), 6,95 (1H), 7,0 (1H), 7,3 (2H), 7,5 (1H), 7,7 (1H) y 7,9 (1H) ppm.

Ejemplo 144

5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H ($CDCl_3$,): δ = 1,25 (3H), 1,5-1. 65 (2H), 1,7 (2H), 1,9 (2H), 2,2-2. 35 (6H), 2,4-2,7 (2H), 2,9 (3H), 3,0 (1H), 3,45-3. 6 (2H), 3,8 (1H), 4,0 (1H), 6,75 (2H), 6,9 (1H), 7,0 (1H), 7,2-7. 4 (3H), 7,5 (1H), 7,65 (1H), 7,9 (1H), 8,05 (1H), 8,25 (1H) y 8,7 (1H) ppm.

Ejemplo 145

5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H ($CDCl_3$,): δ = 1,3 (3H), 1,5-1. 65 (2H), 1,7 (2H), 1,9 (2H), 2,2-2. 4 (9H), 2,4-2. 6 (2H), 2,8-3. 0 (3H), 3,05 (1H), 3,6 (2H), 3,8 (1H), 4,0 (1H), 6,75 (1H), 6,9 (1H), 7,0 (1H), 7,2-7,4 (2H), 7,65 (2H), 7,65 (1H), 8,0 (1H), 8,15 (1H) y 8,5 (1H) ppm.

Ejemplo 146

[3-etoxi-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H ($CDCl_3$,): δ = 1,4-1. 6 (5H), 1,75 (2H), 1,9 (2H), 2,15-2. 35 (4H), 2,4-2. 5 (4H), 2,9 (2H), 3,1-3. 4 (4H), 3,7 (3H), 4,1-4. 3 (2H), 6,75-6. 95 (6H), 7,05 (1H), 7,25 (1H), 7,6 (1H), 7,75 (1H) y 7,9 (1H) ppm.

Ejemplo 147

[5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H ($CDCl_3$,): δ = 1. 4-1,65 (5H), 1,75 (2H), 1,9 (2H), 2,2-2. 35 (4H), 2,8-3. 1 (4H), 2,9 (2H), 3,15-3. 3 (4H), 4,1-4. 3 (2H), 6,6 (1H), 6,8-7. 0 (2H), 7,0 (1H), 7,1 (1H), 7,2-7. 35 (3H), 7,6 (1H), 7,8 (1H) y 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo 148

Diclorhidrato de [5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6, DMSO): δ = 1,2 (3H), 1,9-2,1 (2H), 2,3 (2H), 2,7 (3H), 2,75-3,6 (13H), 3,8-4,0 (2H), 6,95 (2H), 7,2 (1H), 7,25-7. 4 (2H), 7,5 (1H), 7,75 (2H), 7,9 (1H), 8,15 (2H), 8,8 (1H), 10,4 (ancho, N+H) y 11,1 (ancho, N+H) ppm.

Ejemplo 149

[5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,4-1,65 (5H), 1,75 (2H), 1,95 (2H), 2,2-2,35 (4H), 2,4-2,55 (4H), 2,9 (2H), 3,15-3,3 (4H), 4,1-4,3 (2H), 6,7 (1H), 6,8-6,95 (2H), 7,0 (1H), 7,2-7,35 (4H), 7,55 (1H), 7,75 (1H) y 8,35 (1H) ppm.

Ejemplo 150

[5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,4-1. 8 (7H), 1,9 (2H), 2,2-2. 35 (4H), 2,4-2. 55 (7H), 2,9 (2H), 3,15-3,35 (4H), 4,1-4. 3 (2H), 6,8 (1H), 6,85-6. 95 (2H), 7,0 (1H), 7,2-7. 35 (3H), 7,65 (1H), 7,9 (1H), 8. 15 (1H) y 8. 50 (1H) ppm.

Ejemplo 151

3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,25 (3H), 1,6 (2H), 1,75 (2H), 2,0 (2H), 2,3 (4H), 2,35 (2H), 2,5 (1H), 2,6 (1H), 2,95 (2H), 3,0-3. 15 (2H), 3,55 (2H), 3,75 (1H), 4,0 (1H), 6,7 (1H), 6,75 (1H), 6,95-7,15 (2H), 7,2-7. 4 (2H), 7,6 (1H), 7,7 (1H), 7,85 (1H) y 7,9 (1H) ppm.

Ejemplo 152

3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,25 (3H), 1,6-1,9 (6H), 2,05 (2H), 2,3-2,6 (9H), 2,9-3,2 (4H), 3,55 (2H), 3,8 (1H), 4,05 (1H), 6,65 (1H), 6,75 (1H), 6,95-7,1 (2H), 7,25 (1H), 7,65 (1H), 8,0 (1H), 8,15 (1H) y 8,50 (1H) ppm.

Ejemplo 153

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (2-dietilamino-etil)-metil-carbámico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 0,85 (3H), 1,0 (3H), 2,1 (1H), 2,3 (2H), 2,5-2,7 (3H), 2,75 (1H), 2,45 y 3,0 (3H), 3,35 (1H), 3,65 y 3,7 (3H), 6,80 (1H), 6,95 (1H), 7,0 (1H), 7,3 (2H), 7,4 (1H), 7,6-7,8 (2H), 8,05 (1H), 8,15 (2H) y 8,75-8,9 (2H) ppm.

Ejemplo 154

3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,25 (3H), 1,40-1,8 (6H), 1,90 (2H), 2,10-2,40 (4H), 2,45 (2H), 2,80 (2H), 2,9 (2H), 3,5 (2H), 3,70 (3H), 3,8 (1H), 4,1 (1H), 6,55 (1H), 6,80 (1H), 6,85-7,0 (2H), 7,25 (1H), 7,40 (1H), 7,60 (2H), 8,00 (1H), 8,05-8,2 (2H) y 8,75-8,9 (2H) ppm.

Ejemplo 155

5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1. 25 (3H), 1,40-1. 8 (6H), 1,90 (2H), 2,10-2. 40 (4H), 2,45 (2H), 2,70 (2H), 2,9 (2H), 3,5 (2H), 3,8 (1H), 4,05 (1H), 6,80 (1H), 6,85-7. 0 (2H), 7,25 (1H), 7,3-7,5 (2H), 7,5-7. 7 (2H), 8. 05 (1H), 8,15 (1H), 8,25 (1H) y 8,75 (2H) ppm.

Ejemplo 156

[5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,5 (3H), 1,6 (2H), 1,75 (2H), 1,95 (2H), 2,2-2. 35 (4H), 2,45 (4H), 2. 9 (2H), 3,2 (4H), 4,2 (2H), 6,55 (1H), 6,6 (1H), 6,90 (2H), 7,15 (1H), 7,30 (2H), 7,45 (1H), 7,65 (1H), 8,05 (2H), 8. 20 (1H), 8,75 (1H) y 8,80 (1H) ppm.

Ejemplo 157

3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,25 (3H), 1. 4-1. 9 (6H), 2,0-2. 6 (8H), 2,7 (2H), 3,05 (2H), 3,50 (2H), 3,8 (1H), 4,05 (1H), 6,65 (1H), 6,75 (1H), 6,95 (1H), 7,1 (1H), 7,30 (1H), 7,40 (1H), 7,60 (1H), 7,65 (1H), 8,05 (1H), 8,15 (1H), 8,25 (1H) y 8,75 (2H) ppm.

Ejemplo 158

5-ciano-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,25 (3H), 1,40-1. 75 (5H), 1,90 (2H), 2,10-2,30 (5H), 2,45 (2H), 2,60 (2H), 2,9 (2H), 3,45 (2H), 3,70 (1H), 4,05 (1H), 6,75 (1H), 6,95 (1H), 7,20 (1H), 7,30 (1H), 7,40 (1H), 7,60-7,80 (3H), 8,05 (1H), 8,15 (1H), 8,50 (1H), 8,70 (1H) y 8,75 (1H) ppm.

Ejemplo 159

5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (3H), 8,00 (1H), 7,75 (1H), 7,50 (1H), 7,30 (2H), 7,20 (1H), 3,60 (2H), 3,35 (3H), 3,10 (2H), 2,75 (2H), 2,35 (2H), 2,10 (4H), 1,80 (2H), 1,65 (2H), 1,35 (4H); MS (API-ES, pos) m/z = 646 [M+H]

Ejemplo 160

5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 8,73 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,11 (1H, m), 8,00-7,84 (3H, m), 7,56-7. 45 (1H, m), 6,94 (1H, t), 6,86 (1H, d), 6,52 (1H, s), 3,73 (1H, d), 3,70 (3H, s), 3,56 (2H, s ancho), 3,14 (2H, q br.), 2,94 (2H, d br.), 2,65-1. 47 (13H, m ancho); MS (API-ES, pos) m/z = 637 [M+H]

Ejemplo 161

5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonilo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 8,74 (1H, d), 8. 32 (1H, d), 8,11 (1H, m), 8,00-7,86 (3H, m), 7,56-7,50 (1H, m), 6,94 (1H, t), 6,86 (1H, d), 6,52 (1H, s), 3,73 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,56 (2H, s ancho), 3,13 (2H, q br.), 2,91 (2H, d br.), 2,65-1. 39 (13H, m ancho); MS (API-ES, pos) m/z = 637 [M+H]

Ejemplo 162

5-ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (3H), 8,05 (1H), 7,95 (2H), 7,75 (1H), 7,30 (1H), 7,20 (1H), 3,60 (2H), 3,10 (2H), 2,80 (2H), 2,35 (2H), 2,15 (4H), 2,00 (1H), 1,85 (2H), 1,65 (2H), 1,35 (3H); MS (APl-ES, pos) m/z = 637 [M+H]

Ejemplo 163

Diacetato de 5-cloro-1-(4,5-dicloro-tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 716 [M+H]

Ejemplo 164

Diacetato de 5-cloro-1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 680 [M+H]

Ejemplo 165

Diacetato de 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 646 [M+H]

Ejemplo 166

Diacetato de 5-cloro-1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 658 [M+H]

Ejemplo 167

Diacetato de 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(4-metil-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 660 [M+H]

Ejemplo 168

Diacetato de 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 660 [M+H]

Ejemplo 169

Diacetato de 5-cloro-1-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 674 [M+H]

Ejemplo 170

Diacetato de 1-(benzo[b]tiofeno-3-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 696 [M+H]

Ejemplo 171

Diacetato de 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 646 [M+H]

Ejemplo 172

Diacetato de 1-(benzo[b]tiofeno-2-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 696 [M+H]

Ejemplo 173

Diclorhidrato de 5-cloro-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

RMN ^{1}H (D_6-DMSO): δ = 1,4-1. 6 (3H), 1,8-2,1 (3H), 2,8-3,6 (15H), 3,7 (1H), 4,1 (1H), 6,6 (1H), 6,95 (1H), 7,2-7,4 (3H), 7,55 (2H), 7,95 (1H), 8,0-8,2 (2H) y 8,5 (1H) ppm.

Ejemplo 174

5-cloro-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ = 1,4 (2H), 1,65 (2H), 1,8-2,0 (5H), 2,05-2,15 (4H), 2,35 (2H), 2,45 (2H), 2,8 (2H), 3,05 (2H), 3,4 (2H), 6,8 (1H), 7,3 (1H), 7,4 (1H), 7,55 (1H), 7,65 (1H), 7,8 (1H), 8,0 (1H), 8,4 (1H), 8,5 (2H) y 8,6 (1H) ppm.

Ejemplo 175

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido bencil-metil-carbámico

Ejemplo 176

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-bencil-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 177

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 178

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido piridin-4-ilmetil-carbámico

Ejemplo 179

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido bencil-carbámico

Ejemplo 180

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido piridin-4-ilmetil-carbámico

Ejemplo 181

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (3-imidazol-1-il-propil)-carbámico

Ejemplo 182

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (3-morfolin-4-il-propil)-carbámico

Ejemplo 183

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-benzoilamino-piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 184

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 3-Fenil-piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 185

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

Ejemplo 186

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-Fenil-piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 187

Clorhidrato de 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (2-dietilamino-etil)-carbámico

Ejemplo 188

5-cloro-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (2-dimetilamino-etil)-carbámico

Ejemplo 189

5-cloro-l-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 190

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido dimetil-carbámico

Ejemplo 191

5-cloro-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (2-Piridin-4-il-etil)-carbámico

Ejemplo 192

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

Ejemplo 193

5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (4-ciano-tiazol-2-ilmetil)-carbámico

Ejemplo 194

5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido dimetil-carbámico

Ejemplo 195

5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-1-(quinolin-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-isopropil-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 196

1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (5-dimetilamino-pentil)-carbámico

Ejemplo 197

1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 198

1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(2-imidazol-1-il-etil)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 199

Diclorhidrato de 3-benzofurano-7-il-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 200

Diclorhidrato de 2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 201

Diclorhidrato de 2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 202

Diclorhidrato de 1-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-5-metoxi-2-oxo-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 203

Diclorhidrato de 1-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-3-(2-isopropoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 204

Diclorhidrato de 3-(2-isopropoxi-fenil)-5-metoxi-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 205

Diclorhidrato de 1-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 206

Diclorhidrato de 1-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-5-metoxi-2-oxo-3-(2-propoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 207

Diclorhidrato de 5-metoxi-2-oxo-3-(2-propoxi-fenil)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 208

3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 209

1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 210

1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 211

1-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 212

3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 213

Diclorhidrato de 1-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 214

[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 215

[1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 216

[1-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 217

5-ciano-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 218

Diclorhidrato de [5-ciano-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

A menos que se establezca de otra forma, los siguientes ejemplos que llevan aminas en la posición 3 del núcleo oxindol pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema de síntesis 1 de forma análoga a los Ejemplos 1 a 6.

Los derivados de amina de aminoácidos se adquirieron de suministradores comerciales o se sintetizaron de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Clorhidrato de (S)-N,N-Dimetil-2-metilamino-propionamida

A una disolución de (S)-Boc-N-Me-Ala-OH (9,8 mmol, 2,00 g, de Bachem) en DMF (10 ml) se agregaron 1-hidroxi-1H-benzotriazol (10,8 mmol, 1,46 g) y EDCI (10,8 mmol, 2,08 g). La mezcla de reacción se agitó por 10 min antes de que se agregara una disolución 2M de dimetilamina en THF (11,8 mmol, 5,9 ml). Después de agitarse por 18 h a temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con de ácido clorhídrico acuoso 1 N, disolución acuosa de bicarbonato de sodio y agua. Después de secarse sobre sulfato de magnesio, los volátiles se retiraron al vacío. Producción: 1,86 g de un aceite incoloro (82 %). El producto de acoplamiento protegido por Boc se disolvió en MeOH (19 ml) y se trató con una disolución 4 N de HCl en dioxano (32,3 mmol, 8,1 ml). Después de agitarse por 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad para dejar 1,41 g de un sólido blanco (producción cuantitativa).

Se prepararon de forma análoga clorhidrato de dimetilamida del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico, clorhidrato de metilamida del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico, clorhidrato de dimetilamida del ácido (S)-piperidin-2-carboxílico, clorhidrato de dimetilamida del ácido (S)-azetidin-2-carboxílico, clorhidrato de Dimetilamida del ácido (S)-2,5-dihidro-

1H-pirrolo-2-carboxílico, clorhidrato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, clorhidrato de dimetilamida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, clorhidrato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-piperidin-2-carboxílico, clorhidrato de N,N-dimetil-2-metilamino-acetamida, clorhidrato de 2-amino-N,N-dimetil-acetamida, clorhidrato de pirrolidin-3-dimetilamida del ácido carboxílico, clorhidrato de (S)-2-amino-N,N-dimetil-propionamida, clorhidrato de (S)-2-amino-N,N-dimetil-butilamida

Ejemplo 220

(S)-2-{[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N,N-dimetil-propionamida, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,20, $CHCl_3$): -197;
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (1H), 7,95 (2H), 7,85 (1H), 7,50 (1H), 7,15 (1H), 6,90 (1H), 6,75 (2H), 4,00 (1H), 3,85 (3H), 3,75 (3H), 3,25 (3H), 2,75 (3H), 2,35 (3H), 0,90 (3H); MS (API-ES, pos) m/z = 603 [M+H]

Ejemplo 221

(S)-2-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N,N-dimetil-propionamida, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -152;
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (1H), 8,10 (1H), 7,95 (1H), 7,85 (1H), 7,50 (1H), 7,10 (1H), 7,00 (1H), 6,80 (1H), 6,75 (1H), 3,90 (3H), 3,80 (3H), 3,40 (2H), 3,25 (3H), 2,75 (3H), 2,65 (3H), 0,90 (3H); MS (API-ES, pos) m/z = 589 [M+H]

Ejemplo 222

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (D_6, DMSO): δ = 1,65 (1H), 1,9 (3H), 2,0 (1H), 2,45 (3H), 2,6 (3H), 2,65 (1H), 3,3 (1H), 3,5 (3H), 3,9 (3H), 4,3 (1H), 4,7 (1H), 5,6 (1H), 6,7 (1H), 6,75 (1H), 7,1 (1H), 7,25 (1H), 7,45 (1H), 7,55 (1H), 7,75 (1H), 7,95 (1H) y 8,15 (1H) ppm.

Ejemplo 223

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,45 (1H), 8,25 (2H), 8,10 (1H), 7,70-7. 90 (4H), 7,45 (1H), 7,10 (1H), 7,05 (1H), 5,00 (1H), 4,45 (1H), 4,27 (1H), 3,25 (1H), 2,95 (3H), 2,70 (1H), 2,40 (3H), 2,05 (1H), 1,70 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 571 [M+H]

Ejemplo 224

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Una disolución del Ejemplo 5 (0,16 mmol, 100 mg) y yoduro de sodio (0,32 mmol, 109 mg) en ácido acético (1 ml) se calentó durante la noche a 40 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución de ditionato de sodio acuoso, agua y agua salada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice (gradiente de 4 % a 12 % de MeOH en diclorometano) produjo 59 mg (60 %) de un sólido cristalino blanco.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,55 (1H), 7,90 (2H), 7,70 (1H), 7,40 (1H), 7,30 (1H), 7,00 (1H), 6,70 (1H), 6,65 (1H), 6,70 (1H), 4,90 (1H), 4,60 (1H), 4,30 (1H), 3. 85 (3H), 3,55 (3H), 2,90 (1H), 2,60 (3H), 2,55 (3H), 2,25 (1H), 1,60 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 617 [M+H]

Ejemplo 225

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -285;
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (1H), 8,10 (1H), 8,00 (1H), 7,80 (1H), 7,37 (1H), 6,90-7. 15 (3H), 6,77 (1H), 6,70 (1H), 4,90 (1H), 4,55 (1H), 4,45 (1H), 3,85 (3H), 3,70 (3H), 3,40 (3H), 2,85 (1H), 2,60 (3H), 2,35 (3H), 2,15 (1H), 1,30-1. 70 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 597 [M+H]

Ejemplo 226

Dimetilamida del ácido (S)-1-[1-(2,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -210;
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (2H), 7,95 (1H), 7,80 (1H), 7,40 (1H), 7,15 (1H), 7,00 (2H), 6,77 (2H), 4,50 (1H), 3,87 (3H), 3,65 (3H), 3,50 (3H), 2,70 (3H), 2,40 (3H), 2,20 (1H), 1,75 (1H), 1,40 (3H); MS (API-ES, pos) m/z = 581 [M+H]

Ejemplo 227

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -242;
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (2H), 7,95 (1H), 7,80 (1H), 7,50 (1H), 7,05 (2H), 6,80 (2H), 4,50 (1H), 3,87 (3H), 3,70 (3H), 3,50 (3H), 2,75 (1H), 2,70 (3H), 2,45 (3H), 2,20 (1H), 1,75 (1H), 1,40 (3H); MS (API-ES, pos) m/z = 615 [M+H]

Ejemplo 228

Fumarato de Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]\ D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -200;
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,15 (1H, s ancho), 8,07 (1H, m), 7,97 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,01 (1H, t), 6,86-6. 66 (3H, m), 4,87 (1H, s), 4,56 (1H, d), 4,34 (1H, sext.), 3,86 (3H, s), 3,70 (3H, s), 2,59 (3H, s ancho), 2,35 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,60 (1H, m); MS (API-ES, pos) m/z = 611 [M+H]

Ejemplo 229

Fumarato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-Bencenosulfonil-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,27 (1H, d), 8,22 (2H, s ancho), 8,03 (1H, m), 7,79 (1H, d), 7,68 (1H, t), 7,60 (2H, m), 7,10 (1H, d), 6,90 (1H, t), 6,77 (1H, s), 4,74 (1H, s ancho), 4,55 (1H, m), 3,22 (3H, s ancho), 2,73 (3H, s ancho), 2,42 (3H, s ancho), 2,20 (3H, s), 1,94 (1H, m), 1,84 (1H, s ancho); MS (API-ES, pos) m/z = 551 [M+H]

Ejemplo 230

Fumarato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]\ D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -137;
RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,00 (1H, t), 6,94 (1H, d), 6,72 (1H, d), 6,70 (1H, s), 6,47 (1H, s), 4,70 (1H, s ancho), 4,58 (1H, d), 4,36 (1H, s ancho), 3,86 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,42 (3H, s), 2,94 (1H, s ancho), 2,60 (3H, m), 2,38 (3H, m), 2,20 (1H, s ancho), 1,66-1. 47 (2H, m); MS (API-ES, pos) m/z = 627 [M+H]

Ejemplo 231

Fumarato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-bencenosulfonil-5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]\ D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -192;
RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (1H, m), 8,17 (2H, d), 8,02 (1H, m), 7,76 (1H, t), 7,68 (2H, t), 7,62 (1H, d), 7,02 (1H, t), 6,90 (1H, d), 6,44 (1H, s), 4,80 (1H, s ancho), 4,47 (1H, m), 4,30 (1H, s ancho), 3,64 (3H, s), 3,04 (3H, s), 2,60 (1H, m ancho), 2,44 (6H, s), 1,96 (1H, s ancho), 1,70 (1H, m); MS (API-ES, pos) m/z = 567 [M+H]

Ejemplo 232

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-Ciano-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

A) 3-Hidroxi-5-yodo-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una disolución de 1,7 M de terc-butillitio en pentano (35 ml, 60 mmol) se agregó a THF (100 ml) a -78 ºC. Se agregó gota a gota 2-bromomesitileno (4,6 ml, 30 mmol) y la mezcla se agitó a -78 ºC por 1 h. Se agregó 2-metoxipiridina (3,2 ml, 30 mmol) a -78 ºC y después la mezcla se agitó a 0 ºC por 1,5 h. La disolución fría de 2-metoxipiridina con litio se transfirió (por medio de una aguja de transferencia) en una suspensión fría de 5-yodoisatina (4,1 g, 15 mmol) en THF (150 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agregó disolución de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, y los extractos recogidos se lavaron con agua salada saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cristalización a partir de diclorometano produjo 2,9 g del intermediario.
MS (API-ES, pos) m/z = 383 [M+H]

B) Dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-1-[5-yodo-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico

La secuencia de cloración/aminación se realizó según se describe para los ejemplos 5 y 6 (etapa B y C). Los dos diastereómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 4 % a 10 % de MeOH en diclorometano). El diastereómero principal fue el último en eluir y condujo al producto levorrotatorio requerido.
MS (API-ES, pos) m/z = 523 [M+H]

C) Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-5-yodo-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

La sulfonación se realizó según se describe para el ejemplo 5 (etapa D).
MS (API-ES, pos) m/z = 723 [M+H] D)

D) Ejemplo 232

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-Ciano-1-(2,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Una disolución del Ejemplo 232C (0,69 mmol, 500 mg), cianuro de zinc (0,69 mmol, 81 mg) y paladio(0)-tetraquis-trifenilfosfina (15 mg) en DMF (3 ml) se calentó a 75 ºC por 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salada. Después de secarse sobre sulfato de magnesio, los volátiles se evaporaron al vacío. El aceite restante se trituró con diclorometano y el sólido blanco se recogió por filtración. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 4 % a 10 % de MeOH en diclorometano). Producción: 315 mg del producto deseado como un sólido blanco (73 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,32 (1H), 8,08 (1H), 8,00 (1H), 7,92 (1H), 7,86 (1H), 7,54 (1H), 7,05 (1H), 6,72-6,80 (2H), 4,98 (1H), 4,55 (1H), 4,32 (1H), 3,88 (3H), 3,73 (3H), 3,03 (1H), 2,45 (3H), 1,55-1. 80 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 622 [M+H]

Ejemplo 233

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-ciano-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, mezcla 1 : 1 de diastereómeros

MS (API-ES, pos) m/z = 606 [M+H]

Ejemplo 234

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3.-metoxi-piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

A) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(3-metoxi-piridin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una disolución 1,7 M de terc-butillitio en pentano (57,8 ml) se agregó a THF (200 ml) a -78 ºC. Se agregó gota a gota 2-bromomesitileno (3,6 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -60 ºC, y la mezcla se agitó a -78 ºC por 1H. Se agregó gota a gota 3-metoxipiridina (3,6 ml) a -78 ºC y después la mezcla se dejó calentar a -5 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 ºC y se agregó parte por parte una mezcla de 5-cloroisatina (3,26 g) en THF (100 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -60 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC por 1 h. El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó por 30 min. La mezcla de reacción se extinguió con disolución de cloruro de amonio acuoso al 10 % y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a bajo volumen. Después de reposar se separaron 0,73 g de un sólido amarillo pálido que se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío.

Las etapas subsecuentes se realizaron de forma análoga a los Ejemplos 5 y 6.

Ejemplo 234

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -212;
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,25 (2H), 8,00 (1H), 7,85 (1H), 7,75 (1H), 7,45 (1H), 7,00 (1H), 6,75 (2H), 4,95 (1H), 4,55 (1H), 4,35 (1H), 3. 85 (3H), 3,75 (3H), 3,40 (3H), 3,00 (1H), 2,55 (3H), 2,40 (3H), 2,30 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 631 [M+H]

Ejemplo 235

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-3-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -23;
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,13 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,09 (1H, m), 6,61 (1H, dd), 6,47 (1H, s), 4,35 (1H, s ancho), 3,98 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,54 (dd, 1H), 3,46 (3H, s), 2,74 (3H, s), 2,67 (1H, d), 2,55 (3H, s), 2,11 (1H, m), 1,91 (1H, m); MS (API-ES, pos) m/z = 601 [M+H]

Ejemplo 236

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,95 (1H), 8,10 (2H), 7,70 (1H), 7,40 (1H), 7,20 (3H), 5,05 (1H), 4,40 (1H), 4,25 (1H), 3,85 (6H), 3,25 (1H), 3,15 (3H), 2,75 (1H), 2,35 (3H), 2,00 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 632 [M+H]

Ejemplo 237

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -195;
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (1H), 8,05 (1H), 7,95 (1H), 7,85 (1H), 7,50 (1H), 7,15 (1H), 6. 85 (1H), 6,75 (2H), 3,70-3. 95 (8H), 2,95 (3H), 2,65 (3H), 2,20 (3H), 1,85 (1H), 1,30-1. 70 (5H); MS (API-ES, pos) m/z = 629 [M+H]

Ejemplo 238

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

A) 5-Cloro-3-hidroxi-3-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una disolución agitada de 2,6-dimetoxipiridina (50 mmol, 6,61 ml) en THF (100 ml) se agregó lentamente a una disolución 1,6 M de n-butillitio en hexanos (55 mmol, 34,4 ml) a -78 ºC. La mezcla se dejó calentar lentamente a 10 ºC y se mantuvo a esta temperatura por 30 min. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 ºC y se agregó una mezcla de 5-cloroisatina (20 mmol, 3,63 g) en THF (150 ml) parte por parte, manteniendo la temperatura por debajo de -60 ºC. Se dejó que la reacción llegase a la temperatura ambiente. La mezcla se enfrió rápidamente con disolución de cloruro de amonio acuoso al 10 % y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. La recristalización a partir de acetato de etilo produjo 4,56 g (71 %) del intermediario deseado como un sólido cristalino blanco (71 %). MS (API-ES, pos) m/z = 321 [M+H]

Las etapas subsecuentes se realizaron según se describe para el Ejemplo 5 y Ejemplo 6.

Ejemplo 238

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (1H), 8,00 (1H), 7,80 (1H), 7,45 (1H), 7,00 (1H), 6,75 (2H), 6,40 (1H), 4,90 (1H), 4,55 (1H), 4,30 (1H), 3,85 (3H), 3,80 (3H), 3,70 (3H), 3,40 (3H), 2,90 (1H), 2,55 (3H), 2,45 (3H), 2,20 (1H), 1,60 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 661 [M+H]

Ejemplo 239

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

El Ejemplo 239 se sintetizó análogamente l Ejemplo 5, sustituyendo 2-metoxipiridina con 2-etoxipiridina en la etapa A.

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -228;
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (1H), 8,10 (1H), 8,00 (1H), 7,80 (1H), 7,45 (1H), 7,00 (2H), 6,75 (2H), 4,95 (1H), 4,55 (1H), 4,30 (1H), 3,95 (2H), 3. 85 (3H), 3,70 (3H), 2,90 (1H), 2,55 (3H), 2,45 (3H), 2,25 (1H), 1,60 (1H), 0,80 (3H); MS (API-ES, pos) m/z = 645 [M+H]

Ejemplo 240

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,40 (1H), 8,15 (2H), 8,05 (1H), 7,70 (1H), 7,40 (1H), 7,20 (2H), 7,10 (1H), 7,00 (1H), 5,00 (1H), 4,45 (1H), 4,30 (1H), 3. 85 (3H), 3,20 (1H), 3,05 (3H), 2,65 (1H), 2,40 (3H), 2,05 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 601 [M+H]

Ejemplo 241

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,25 (1H), 8,10 (2H), 7,75 (2H), 7,45 (1H), 7,30 (1H), 7,20 (1H), 7,05 (2H), 4,95 (1H), 4,55 (1H), 4,35 (1H), 3,75 (3H), 3,00 (1H), 2,55 (3H), 2,45 (3H), 2,25 (1H), 1,65 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 601 [M+H]

Ejemplo 242

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,50 (1H), 8,15 (2H), 8,10 (1H), 7,85 (2H), 7,50 (1H), 7,20 (2H), 7,10 (1H), 5,05 (1H), 4,45 (1H), 4,30 (1H), 3,85 (3H), 3,20 (1H), 3,05 (3H), 2,70 (1H), 2,35 (3H), 2,05 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 592 [M+H]

Ejemplo 243

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-5-yodo-3-(3-metoxi-pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -9;
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,17 (1H, d), 8,12 (2H, dd), 7,72 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,16 (1H, s), 6,58 (1H, dd), 6,51 (1H, s), 5,48 (1H, s ancho), 4,71 (1H, t), 4,26 (1H, s), 3,83 (6H, d), 3,59 (3H, s), 3,32 (1H, dd), 3,10 (1H, d), 2,88 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,22 (1H, m sim.), 1,74 (1H, m sim.)

Ejemplo 244

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,70 (1H), 8,00 (1H), 7,65 (1H), 6,95 (1H), 6,75 (2H), 6,60 (1H), 4,90 (1H), 4,60 (1H), 4,30 (1H), 3,85 (6H), 3,70 (6H), 3,40 (3H), 3,00 (1H), 2,55 (3H), 2,45 (3H), 2,25 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 658 [M+H]

Ejemplo 245

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-Dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-5-trifluorometoxi-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,25 (1H), 8,10 (1H), 8,00 (1H), 7,90 (1H), 7,45 (1H), 7. 05 (1H), 7,00 (1H), 6,80 (1H), 6,75 (1H), 4,95 (1H), 4,55 (1H), 4,35 (1H), 3,85 (3H), 3,70 (3H), 3,40 (3H), 2,90 (1H), 2,60 (3H), 2,40 (3H), 2,20 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 681 [M+H]

Ejemplo 246

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

[α] $D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -207;
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (1H), 8,10 (1H), 8,00 (1H), 7,75 (1H), 7,45 (1H), 7,10 (2H), 6,75 (2H), 5,25 (1H), 4,60 (1H), 3,85 (3H), 3,75 (3H), 3,40 (1H), 3,25 (3H), 2,85 (1H), 2,45 (6H), 2,30 (1H), 1,85 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 633 [M+H]

Ejemplo 247

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2,5-dihidro-1H-pirrolo-2-carboxílico, mezcla de diastereómeros

MS (API-ES, pos) m/z = 613 [M+H]

Ejemplo 248

Éster metílico del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, mezcla de diastereómeros

Ejemplo 249

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-3-(6-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, mezcla de diastereómeros

Ejemplo 250

Trifluoroacetato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(benzo[b]tiofeno-3-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

MS (ESI, pos) m/z = 626 [M+H]

Ejemplo 251

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(2metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Se agregó acetoxiborohidruro de sodio (0. 36mmol, 76,27 mg) a una disolución del Ejemplo 61 (0. 24mmol, 0,15 g), ácido acético (0. 24mmol, 14,4 mg) y formaldehído ac. (37 %, 0. 26mmol, 21,42 mg). La mezcla se agitó a RT por 12h y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en H_2O y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó. El producto se purificó después en una columna de gel de sílice eluida con 5 % de MeOH en CH_2Cl_2 para lograr 100 mg del producto requerido.

[α]$D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -112;
MS (API-ES, pos) m/z = 639 [M+H]

Ejemplo 252

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(4-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,65 (1H), 8,20 (1H), 8,00 (1H), 7,80 (1H), 7,65 (1H), 7,45 (1H), 7,30 (1H), 7,00 (1H), 6,95 (1H), 6,85 (1H), 4,95 (1H), 4,50 (1H), 4,30 (1H), 3,10 (3H), 2,40 (3H), 2,00 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 585 [M+H]

Ejemplo 253

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(6-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (1H), 8,10 (1H), 8,00 (1H), 7,80 (1H), 7,65 (1H), 7,40 (1H), 7,30 (1H), 7,00 (1H), 6,95 (1H), 6,85 (1H), 4,90 (1H), 4,50 (1H), 4,30 (1H), 3,15 (3H), 2,55 (3H), 2,40 (4H), 1,60 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 585 [M+H]

Ejemplo 254

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-fluoro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,15 (1H), 8,10 (1H), 8,00 (1H), 7,70 (1H), 7,30 (2H), 7,20 (1H), 7,00 (1H), 6,80 (2H), 4,95 (1H), 4,50 (1H), 4,30 (1H), 2,95 (4H), 2,45 (3H), 2,00 (1H), 1,70 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 560 [M+H]

Ejemplo 255

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-azetidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (1H), 8,05 (2H), 7,85 (1H), 7,50 (1H), 7,00 (2H), 6,80 (2H), 4,80 (1H), 3,90 (3H), 3,75 (3H), 3,50 (3H), 2,80 (1H), 2,65 (4H), 2,35 (4H), 1,60 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 601 [M+H]

Ejemplo 256

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

[α] $^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -149;
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (1H), 7,85 (1H), 7,75 (1H), 7,40 (1H), 7,30 (1H), 7,15 (1H), 7,00 (1H), 6,90 (2H), 4,95 (1H), 4,55 (1H), 4,35 (1H), 3,85 (3H), 3,25 (3H), 2,35 (4H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 606 [M+H]

Ejemplo 270

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

[α]$D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -110;
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,45 (1H), 8,17 (1H), 8,07 (2H), 7,70 (1H), 7,43 (1H), 7,30 (1H), 7,03-7. 15 (2H), 5,03 (1H), 4,45 (1H), 4,30 (1H), 3,25, 3,05 (3H), 2,70 (1H), 2,40 (3H), 2,05 (1H), 1,70 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 577 [M+H]

Ejemplo 271

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8. 85 (1H), 8,40 (1H), 8,00 (1H), 7,75 (1H), 7,45 (1H), 7,05 (1H), 6,95 (1H), 6,75 (2H), 4,95 (1H), 4,60 (1H), 4,35 (1H), 3,85 (3H), 3,75 (3H), 3,35 (3H), 3,00 (1H), 2,55 (3H), 2,45 (3H), 1,60 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 552 [M+H]

Ejemplo 272

Fumarato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

[α] $D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -166;
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 5 8,79 (1H, d), 8,42 (2H, m), 8,28 (1H, t), 8,05 (1H, d), 7,77 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,04 (1H, t), 6,77 (1H, s), 4,80 (1H, s), 4,44 (1H, m), 4,33 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,15 (3H, s), 2,58 (1H, s ancho), 2,43 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,85 (1H, s ancho), 1,66 (1H, m); MS (API-ES, pos) m/z = 552 [M+H]

Ejemplo 273

Fumarato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

[α] $D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -157;
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,25 (1H, s ancho), 8,03 (2H, m), 7,72 (2H, m), 7,18 (1H, t), 7,09 (1H, d), 6,91 (1H, t), 6,81 (1H, s), 4,76 (1H, s ancho), 4,57 (1H, m), 3,35 (3H, s ancho), 2,72 (3H, s ancho), 2,45 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,96 (2H, m); MS (API-ES, pos) m/z = 557 [M+H]

Ejemplo 274

Fumarato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

[α]$D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -209;
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,54 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,20 (1H, s ancho), 8,03 (1H, m), 7,80 (2H, m), 7,08 (1H, d),

6,90 (1H, t), 6,83 (1H, s), 4,74 (1H, s ancho), 4. 58 (1H, quint.), 3. 58 (3H, s ancho), 2,72 (3H, s ancho), 2,44 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1. 88 (1H, m), 1,68 (4H, s); MS (API-ES, pos) m/z = 566 [M+H]

Ejemplo 275

Fumarato de dimetilamida del ácido (2S,S,4R)-4-hidroxi-1-[5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -105;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,81 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,22 (1H, t), 8,05 (1H, d), 7,82 (1H, m), 6,94 (1H, d), 6,48 (1H, s), 4,96 (1H, s ancho), 4,47 (1H, s ancho), 4,31 (1H, s ancho), 3,66 (3H, s), 3,17 (3H, m), 2,38 (3H, s), 1,63 (1H, m); MS (API-ES, pos) m/z = 568 [M=H]

Ejemplo 276

Fumarato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-1-[5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]\ D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -175;
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,41 (1H, s ancho), 8,15 (1H, d), 8,04 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,07 (1H, t), 6,92 (1H, d), 6,47 (1H, s), 4,99 (1H, s ancho), 4,47 (1H, s ancho), 4,31 (1H, s ancho), 3,65 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,41 (6H, s), 2,00 (1H, m ancho), 1,69 (1H, m); MS (API-ES, pos) m/z = 573 [M+H]

Ejemplo 277

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-Ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,50 (1H), 8,20 (1H), 8,15 (1H), 8,10 (1H), 7,85 (2H), 7,55 (1H), 7,35 (1H), 7,10 (1H), 5,05 (1H), 4,50 (1H), 4,30 (1H), 3,30 (1H), 3,05 (3H), 2,75 (1H), 2,35 (3H), 2,05 (1H), 1,70 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 568 [M+H]

Ejemplo 278

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -242;
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (1H), 8,10 (2H), 8,05 (1H), 7,75 (1H), 7,45 (1H), 7,35 (1H), 7,10 (2H), 4,40 (1H), 3,10 (3H), 3,05 (1H), 2,00 (1H), 1,60-1,90 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 561 [M+H]

Ejemplo 279

Fumarato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico

m/z = 582 [M+H]

Ejemplo 280

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,30 (1H), 8,20 (1H), 8,10 (1H), 7,70 (1H), 7,40 (1H), 7,30 (1H), 7,05 (1H), 6,45 (1H), 5,00 (1H), 4,45 (1H), 4,30 (1H), 3,80 (3H), 3,25 (1H), 3,05 (3H), 2,70 (1H), 2,40 (3H), 2,00 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 607 [M+H]

Ejemplo 281

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,95 (1H), 8. 20 (1H), 8,10 (1H), 7,70 (1H), 7,45 (1H), 7,30 (1H), 7,25 (1H), 5,05 (1H), 4,45 (1H), 4,25 (1H), 3,90 (3H), 3,15 (3H), 2,80 (1H), 2,35 (3H), 2,05 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 608 [M+H]

Ejemplo 282

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,90 (1H), 8,65 (1H), 8,20 (1H), 8,05 (1H), 7,75 (1H), 7,45 (1H), 7,25 (1H), 5,05 (1H), 4,40 (1H), 4,25 (1H), 3,90 (3H), 3,25 (3H), 2,70 (1H), 2,45 (3H), 2,35 (3H), 2,00 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 617 [M+H]

Ejemplo 283

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-1-[5-yodo-3-(3-metoxi-pirazin-2-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -11;
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,14 (3H, m), 7,73 (1H, m), 7,66 (2H, s), 7,19 (1H, t), 7,12 (1H, s), 5,54 (1H, s ancho), 4,58 (1H, t), 4,25 (1H, s), 3,40 (3H, s), 3,29 (1H, dd), 3,17 (1H, d), 2,80 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,27 (1H, m sim.), 1,70 (1H, m sim.); MS (API-ES, pos) m/z = 671 [M+H]

Ejemplo 284

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[5-yodo-3-(3-metoxi-pirazin-2-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -8;
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,12 (2H, m), 7,80 (2H, t), 7,65 (1H, d), 7,15 (1H, s), 4,56 (1H, t), 4,24 (1H, s), 3,52 (3H, s), 3,30 (1H, dd), 3,12 (1H, d), 2,77 (3H, s), 2,47 (6H, d), 2,26 (1H, m sim.), 1,71 (1H, m sim.); MS (API-ES, pos) m/z = 679 [M+H]

Ejemplo 285

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,35 (1H), 8,10 (2H), 7,80 (1H), 7,45 (1H), 7,20 (1H), 7,05 (1H), 7,00 (1H), 5,00 (1H), 4,50 (1H), 4,35 (1H), 3,90 (1H), 3,25 (3H), 3,15 (1H), 2,45 (3H), 1. 85 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 607 [M+H]

Ejemplo 286

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-5-trifluorometoxi-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,35 (1H), 8,10 (1H), 7,85 (1H), 7,40 (1H), 7,20 (1H), 7,05 (1H), 6,95 (1H), 5,00 (1H), 4,50 (1H), 4,35 (1H), 3,90 (3H), 3,25 (3H), 3,15 (1H), 2,40 (3H), 1,85 (1H), 1,70 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 657 [M+H]

Ejemplo 287

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, mezcla de los dos diastereómeros

MS (API-ES, pos) m/z = 653 [M+H]

Ejemplo 288

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,85 (1H), 8,75 (1H), 8,60 (1H), 8,45 (1H), 8,30 (1H), 8,20 (1H), 8,05 (1H), 7,90 (1H), 7,70 (1H), 7,50 (1H), 7,00 (2H), 4,80 (1H), 4,55 (1H), 4,30 (1H), 3,05 (1H), 2,67 (3H), 1,55-1. 90 (2H); MS (API-ES, pos) m/z = 622 [M+H]

Ejemplo 289

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

$[\alpha]D^{20\,°C}$ (c = 0,1, $CHCl_3$): -178;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,65 (1H), 8,40 (1H), 8,25 (1H), 8. 10 (1H), 8,00 (1H), 7,80 (1H), 7,45 (1H), 7,05 (2H), 5,00 (1H), 4,45 (1H), 4,30 (1H), 3,20 (3H), 2,65 (1H), 2,45 (3H), 2,40 (3H), 2,38, 2,00 (1H), 1,65 (1H); MS (API-ES, pos) m/z = 586 [M+H]

Ejemplo 302

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-indol-2-ona

Ejemplo 303

5-cloro-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Ejemplo 304

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Ejemplo 305

3-Amino-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Ejemplo 306

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-Hidroxi-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 307

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 308

Amida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 309

2-{[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N,N-dimetil-acetamida

Ejemplo 310

2-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N,N-dimetil-acetamida

Ejemplo 311

Metanosulfonato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 312

Metanosulfonato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-3-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 313

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-((S)-2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 314

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 315

Éster terc-butílico del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 316

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-[(S)-2-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 317

Éster terc-butílico del ácido (S)-4-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-3-dimetilcarbamoil-piperazin-1-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 318

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 320

Trifluoroacetato de dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperazin-2-carboxílico

Ejemplo 321

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 322

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-[(S)-2-(pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 324

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 325

Metilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 326

Dimetilamida del ácido 1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-3-carboxílico, mezcla de diastereómeros

Ejemplo 327

5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-dimetilamino-1-metiletilamino)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 328

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-Ciano-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 329

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-Ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 330

(S)-2-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N,N-dimetil-butilamida, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 331

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 332

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 334

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 335

Dimetilamida del ácido 1-[5-ciano-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, mezcla de diastereómeros

Ejemplo 336

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, mezcla de diastereómeros

Ejemplo 337

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 339

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-l-[5-ciano-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-l-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, mezcla de diastereómeros

Ejemplo 340

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-fenil)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, mezcla de diastereómeros

Ejemplo 341

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, mezcla de diastereómeros

Ejemplo 342

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, mezcla de diastereómeros

Ejemplo 343

(S)-2-{[5-ciano-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N,N-dimetil-propionamida, mezcla de diastereómeros

Ejemplo 344

(S)-2-{[5-ciano-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N,N-dimetil-propionamida, mezcla de diastereómeros

Ejemplo 345

(S)-2-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3,N,N-trimetil-butilamida, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 346

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-ciano-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 347

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 348

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-I-[l-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-5-trifluorometoxi-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 349

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-Ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 350

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 351

2-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-2,N,N-trimetil-propionamida

Ejemplo 352

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-Ciano-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 353

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-Ciano-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 354

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-Ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 355

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, mezcla de diastereómeros

Ejemplo 356

(S)-2-{[5-cloro-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N,N-dimetil-propionamida, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 357

(S)-2-{[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N,N-dimetil-propionamida, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 358

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 359

3-[(S)-2-(azetidin-1-carbonil)-pirrolidin-1-il]-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 360

Etil-metil-amida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 361

Dimetilamida del ácido (2S,4S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 362

Dimetilamida del ácido (2S,4S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 363

Dimetilamida del ácido (2S,4S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fenoxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 364

Dimetilamida del ácido (2S,4S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 365

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 366

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fenoxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 367

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 368

Dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-piperidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 369

Dimetilamida del ácido (2S,4S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-piperidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

Ejemplo 370

Dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4-difluoro-piperidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio

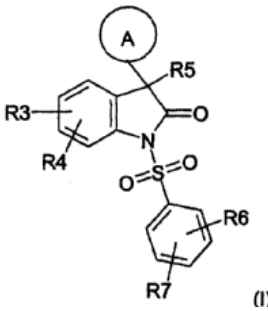
En la siguiente Tabla 2 se muestran los datos de espectroscopía de masas característicos para ejemplos seleccionados.

Tabla 2. Datos espectroscópicos de masa característicos para ejemplos seleccionados (ESI, modo positivo).

Nº de Ejemplo	Valor máximo de ión molecular
1	657
2	657
3	662
4	662
5	631
6	631
9	631
10	631
13	632
28	621
29	576
30	576
31	610
32	690
33	690
35	646
37	626
38	674
39	574
40	588
41	622
42	602
43	650
44	589
45	605
46	650
47	571
48	549
53	663
54	599
55	571
56	656
57	663
59	684
60	641
61	625
62	480
63	633
64	481
65	592
66	670
68	711
70	702
75	690

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la cual

A es un anillo heteromonocíclico aromático, o un heterobicíclico aromático o parcialmente aromático.

donde los heterociclos son anillos de 5 o 6 miembros y comprenden hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y hasta 2 grupos oxo, donde no más de uno de los heteroátomos es un átomo de oxígeno,
y A puede sustituirse por los radicales R^{11}, R^{12} y/o R^{13},
donde
R^{11}, R^{12} y R^{13} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$, o
R^3 y R^4 se conectan para dar -CH=CH-CH=CH-,-$(CH_2)_4$- o -$(CH_2)_3$-,
R^5 es un radical (W)-(X)-(Y)-Z, donde

W se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, O, O-(alquileno C_1-C_4), S, S-(alquileno C_1-C_4), NR^{54}, NR^{54}-(alquileno C_1-C_4) y un enlace,
X se selecciona del grupo que consiste en CO, CO-O, SO_2, NR^{54}, NR^{54}-CO, NR^{54}-SO_2, CO-NR^{58} y un enlace,
Y es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, o un enlace,
Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, E, O-R^{52}, $NR^{51}R^{52}$, S-R^{52}, donde
E es un anillo mono-, bi- o tricíclico, insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, dicho anillo puede comprender hasta dos grupos oxo, y puede sustituirse por los radicales R^{55}, R^{56}, R^{57}, y/o hasta tres radicales R^{53},
R^{51} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{53},
R^{52} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 E y alquilen C_1-C_4-E,
R^{53} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,
R^{54} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{59},
R^{55} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{60}, y OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,
R^{56} es un grupo Q^1-Q^2-Q^3, donde
Q^1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, alquilen C_1-C_4-N(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4), alquilen C_1-C_4-NH, NH, N(alquilo C_1-C_4)-alquileno C_1-C_4, NH-alquileno C_1-C_4, O, alquilen C_1-C_4-O, O-alquileno C_1-C_4, CO-NH, CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO, N(alquilo C_1-C_4)-CO, CO, SO_2, SO, S, O, SO_2-NH, SO_2-N(alquilo C_1-C_4), NH-SO_2, N(alquilo C_1-C_4)-SO_2, O-CO-NH, O-CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO-O, N(alquilo C_1-C_4)-CO-O, N(alquilo C_1-C_4)-CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO-

N(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4)-CO-NH, y NH-CO-NH,
Q^2 se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, y un enlace,
Q^3 es un hidrógeno o un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, que puede comprender hasta dos grupos oxo y puede sustituirse por los radicales R^{63}, R^{64} y/o R^{65},
R^{57} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, COOH, CO-O-alquilo C_1-C_4, $CONH_2$, CO-NH-alquilo C_1-C_4, CO-N(-alquilo C_1-C_4)$_2$, CO-alquilo C_1-C_4, CH_2-NH_2, CH_2-NH-alquilo C_1-C_4 y CH_2-N(alquilo C_1-C_4)$_2$,
R^{58} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{62},
R^{59}, R^{60} y R^{62} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,
R^{63}, R^{64} y R^{65} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

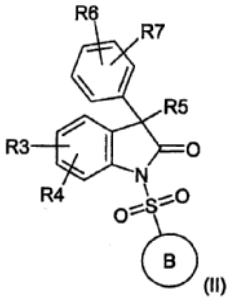
R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

y sus formas tautoméricas, formas enantioméricas y diastereoméricas y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde A se selecciona del grupo que consiste en sistemas heteromonocíclicos aromáticos y heterobicíclicos aromáticos que comprenden 1 o 2 heteroátomos, donde uno de los 2 heteroátomos es nitrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde A se selecciona del grupo que consiste en benzotiazol, pirimidina, piridina, piridazina, pirazina, isoquinolina, quinolina, tiazol, bencimidazol, imidazol, benzoxazol, benzotiofeno, tiofeno, benzofurano y furano.

4. Un compuesto de la fórmula (II)



(II)

en la cual

B se selecciona del grupo que consiste en tiofeno, furano, pirrol, piridina, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, dihidrobenzofurano, indol, dihidroisoindol, un anillo heteromonocíclico aromático y un heterobicíclico aromático o parcialmente aromático,

donde los heterociclos son anillos de 5 o 6 miembros y comprenden 2 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y hasta 2 grupos oxo, y
B puede sustituirse por los radicales R^{21}, R^{22} y/o R^{23},
R^{21}, R^{22} y R^{23} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-piperazin-1-ilo, 4-(alquilo C_1-C_4)-piperazin-1-ilo,

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$, o

R^3 y R^4 se conectan para dar -CH=CH-CH=CH-, $-(CH_2)_4-$ o $-(CH_2)_3-$,
R^5 es un radical (W)-(X)-(Y)-Z, donde

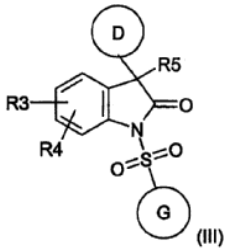
W se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, O, O-(alquileno C_1-C_4), S, S-(alquileno C_1-C_4), NR^{54}, NR^{54}-(alquileno C_1-C_4) y un enlace,
X se selecciona del grupo que consiste en CO, CO-O, SO_2, NR^{54}, NR^{54}-CO, NR^{54}-SO_2, CO-NR^{58} y un enlace,
Y es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, o un enlace,
Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, E, O-R^{52}, $NR^{51}R^{52}$, S-R^{52}, donde
E es un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, dicho anillo puede comprender hasta dos grupos oxo, y puede sustituirse por radicales R^{55}, R^{56}, R^{57} y/o hasta tres radicales R^{53} y,
R^{51} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{53},
R^{52} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, E y alquilen C_1-C_4-E,
R^{53} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,
R^{54} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{59},
R^{55} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{60}, y OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,
R^{56} es un grupo Q^1-Q^2-Q^3 donde
Q^1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, alquilen C_1-C_4-N(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4), alquilen C_1-C_4-NH, NH, N(alquilo C_1-C_4)-alquileno C_1-C_4, NH-alquileno C_1-C_4, O, alquilen C_1-C_4-O, O-alquileno C_1-C_4, CO-NH, CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO, N(alquilo C_1-C_4)-CO, CO, SO_2, SO, S, O, SO_2-NH, SO_2-N(alquilo C_1-C_4), NH-SO_2, N(alquilo C_1-C_4)-SO_2, O-CO-NH, O-CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO-O, N(alquilo C_1-C_4)-CO-O, N(alquilo C_1-C_4)-CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO-N(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4)-CO-NH, y NH-CO-NH,
Q^2 se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_4, alquenileno C_1-C_4, alquinileno C_1-C_4, y un enlace,
Q^3 es un hidrógeno o un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, que puede comprender hasta dos grupos oxo y puede sustituirse por los radicales R^{63}, R^{64} y/o R^{65},
R^{57} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, COOH, CO-O-alquilo C_1-C_4, $CONH_2$, CO-NH-alquilo C_1-C_4, CO-N(alquilo C_1-C_4)$_2$, CO-alquilo C_1-C_4, CH_2-NH_2, CH_2-NH-alquilo C_1-C_4 y CH_2-N(alquilo C_1-C_4)$_2$,
R^{58} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{62},
R^{59}, R^{60} y R^{62} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,
R^{63}, R^{64} y R^{65} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

R^6 y R^7 se seleccionan en cada caso independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

y sus formas tautoméricas, formas enantioméricas y diastereoméricas, y sales fisiológicamente toleradas de los mismos.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde B se selecciona del grupo que consiste en tiofeno, furano, pirrol, pirazol, isoxazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, indol, imidazol, tiazol, imidazotiazol, benzooxazina y quinoxalina.

6. Un compuesto de la fórmula (III),



(III)

en la cual

D es un anillo heteromonocíclico aromático, o un heterobicíclico aromático o parcialmente aromático,

donde los heterociclos son anillos de 5 o 6 miembros y comprenden hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y hasta 2 grupos oxo,
y D puede sustituirse por radicales R^{21}, R^{22} y/o R^{23},

G es un anillo heteromonocíclico aromático, heterobicíclico aromático o parcialmente aromático,

donde los heterociclos son anillos de 5 o 6 miembros y comprenden hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y hasta 2 grupos oxo y
G puede sustituirse por radicales R^{71}, R^{72} y/o R^{73},
R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{71}, R^{72} y R^{73} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-piperazin-1-ilo, 4-(alquilo C_1-C_4)-piperazin-1-ilo,

R^3 y R^4 en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$, o
R^3 y R^4 se conectan para dar -CH=CH-CH=CH-,-$(CH_2)_4$- o -$(CH_2)_3$-,
R^5 es un radical (W)-(X)-(Y)-Z, donde

W se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, O, O-(alquileno C_1-C_4), S, S-(alquileno C_1-C_4), NR^{54}, NR^{54}-(alquileno C_1-C_4) y un enlace,
X se selecciona del grupo que consiste en CO, CO-O, SO_2, NR NR^{54}-CO, NR^{54}-SO_2, CO-NR^{58} y un enlace,
Y es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, o un enlace,
Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, E, O-R^{52}, $NR^{51}R^{52}$, S-R^{52}, donde
E es un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, que puede comprender hasta dos grupos oxo, y E puede sustituirse por radicales R^{55}, R^{56}, R^{57} y/o hasta tres radicales R^{53},
R^{51} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{53},
R^{52} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, E y alquilen C_1-C_4-E,
R^{53} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,
R^{54} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{59},
R^{55} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{60}, y OH, O-alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,
R^{56} es un grupo Q^1-Q^2-Q^3, donde
Q^1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, alquilen C_1-C_4-N(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4), alquilen C_1-C_4-NH, NH, N(alquilo C_1-C_4)-alquileno C_1-C_4, NH-alquileno C_1-C_4, O, alquilen C_1-C_4-O, O-alquileno C_1-C_4, CO-NH, CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO, N(alquilo C_1-C_4)-CO, CO, SO_2, SO, S, O, SO_2-NH, SO_2-N(alquilo C_1-C_4), NH-SO_2, N(alquilo C_1-C_4)-SO_2, O-CO-NH, O-CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO-O, N(alquilo C_1-C_4)-CO-O, N(alquilo C_1-C_4)-CO-N(alquilo C_1-C_4), NH-CO-

N(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4)-CO-NH, y NH-CO-NH,
Q^2 se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_1-C_4, alquenileno C_2-C_4, alquinileno C_2-C_4, y un enlace,
Q^3 es un hidrógeno o un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, saturado o parcialmente insaturado que tiene un máximo de 14 átomos de carbono y 0 a 5 átomos de nitrógeno, 0 a 2 átomos de oxígeno y/o 0 a 2 átomos de azufre, que puede comprender hasta dos grupos oxo y puede sustituirse por los radicales R^{63}, R^{64} y/o R^{65},
R^{57} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, alquilen C_1-C_4-fenilo, COOH, CO-O- alquilo C_1-C_4, $CONH_2$, CO-NH-alquilo C_1-C_4, CO-N(alquilo C_1-C_4)$_2$, CO-alquilo C_1-C_4, CH_2-NH_2, CH_2-NH-alquilo C_1-C_4 y CH_2-N(alquilo C_1-C_4)$_2$,
R^{58} en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, fenilo y alquilen C_1-C_4-fenilo, donde el anillo de fenilo puede sustituirse por hasta dos radicales R^{62},
R^{59}, R^{60} y R^{62} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O-alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,
R^{63}, R^{64} y R^{65} en cada caso se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OH, O- alquilo C_1-C_4, O-fenilo, O-alquilen C_1-C_4-fenilo, fenilo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_4) y N(alquilo C_1-C_4)$_2$,

y sus formas tautoméricas, formas enantioméricas y diastereoméricas, y las sales fisiológicamente toleradas de las mismas.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde D se selecciona del grupo que consiste en sistemas heteromonocíclicos aromáticos y heterobicíclicos aromáticos que comprenden 1 o 2 heteroátomos, donde uno de los 2 heteroátomos es nitrógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 6, donde D se selecciona del grupo que consiste en benzotiazol, pirimidina, piridina, piridazina, pirazina, isoquinolina, quinolina, tiazol, bencimidazol, imidazol, benzoxazol, benzotiofeno, tiofeno, benzofurano y furano.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, donde G se selecciona del grupo que consiste en tiofeno, furano, pirrol, pirazol, isoxazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, indol, imidazol, tiazol, imidazotiazol, benzooxazina y quinoxalina.

10. Un compuesto seleccionado de

- dimetilamida del ácido dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[3-benzotiazol-2-il-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero dextrorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[3-benzotiazol-2-il-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero dextrorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero dextrorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metil-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-cloropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metoxi-piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(4-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-pirazin-2-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metoxi-pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3,6-dimetoxi-piridazin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(isoquinolina-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,

- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(quinolina-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(tiazol-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(benzoxazol-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]- 4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(benzo[b]tiofen-7-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(benzofuran-7-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(benzofuran-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-furan-2-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-furan-3-il-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(3-bromo-5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-bromo-5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-metil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(4,5-dicloro-tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(Benzo[b]tiofeno-2-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonil)-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(5-bromo-piridin-2-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,

- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-trifluoro-metil-piridin-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-metoxi-piridin-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
-dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-cloro-piridin-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(5-bromo-3-metil-piridin-2-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(3,5-dimetil-piridin-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(piridin-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- trifluoroacetato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(6-fenoxi-piridin-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(6-metoxipiridin-3-sulfonil)-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonil)-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
-dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-7-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetox-bencenosulfonil)-3-hidroxi-3-(3-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (4-cloro-fenil)-carbámico,
- 5-cloro-3-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-1-(quinolina-8-sulfonil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido piperidin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-piridin-4-il-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-piridin-2-il-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-piridin-2-il-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-piridin-2-il-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-piridin-4-il-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-piridin-2-il-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-piridin-4-il-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- N-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-acetamida,
- [5-cloro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico,
- [5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico,
- (E)-N-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-3-piridin-4-il-acrilamida,
- (E)-N-[3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-3-piridin-4-il-acrilamida,
- [5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico,
- [3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-metil-piperazin-

1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido dimetilcarbámico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido [1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico,
- 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-3-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 5-ciano-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-5-metoxi-3-(2-metil-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(4-ciano-bencenosulfonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(3-metoxibencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(2-clorobencenosulfonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(2,4-difluoro-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(4-isopropil-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-benzofuran-7-il-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido dimetilcarbámico,
- [3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-metoxi-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-(2-metoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-(2-metoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 3-(2-metoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-(2-metoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 5-metil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-metil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico,
- [3-(2-metoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,

- 5-ciano-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-ciano-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-fluoro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-metoxi-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-oxo-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-metoxi-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- [3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- [5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- [5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- [5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- [5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (2-dietilamino-etil)-metil-carbámico,
- 3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- [5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-ciano-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 5-ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(4,5-dicloro-tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,

- 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(4-metil-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(benzo[b]tiofeno-3-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(benzo[b]tiofeno-2-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido bencil-metil-carbámico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-bencil-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido piridin-4-ilmetil-carbámico,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido bencil-carbámico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido piridin-4-ilmetil-carbámico,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (3-Imidazol-1-il-propil)-carbámico,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (3-morfolin-4-il-propil)-carbámico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-benzoilamino-piperidin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 3-fenil-piperidin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 1,3-Dihidro-isoindolo-2-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-fenil-piperidin-1-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (2-dietilamino-etil)-carbámico,
- 5-cloro-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (2-dimetilamino-etil)-carbámico,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido dimetil-carbámico,
- 5-cloro-3-(3-metil-tiofen-2-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (2-piridin-4-il-etil)-carbámico,
- 5-cloro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,
- 5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (4-ciano-tiazol-2-ilmetil)-carbámico,
- 5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido dimetil-carbámico,
- 5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-isopropil-piperazin-1-carboxílico,
- 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido (5-dimetilamino-pentil)-carbámico,
- 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(2-Imidazol-1-il-etil)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-benzofuran-7-il-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,

- 2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico,
- 1-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-5-metoxi-2-oxo-3-o-tolil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-3-(2-isopropoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-(2-isopropoxi-fenil)-5-metoxi-1-(1-metil-1Himidazol-4-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-3-(2-etoxifenil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-5-metoxi-2-oxo-3-(2-propoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-metoxi-2-oxo-3-(2-propoxi-fenil)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-3-(2-etoxifenil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-3-(2-etoxifenil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-3-(2-etoxifenil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 1-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-3-(2-etoxi-fenil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- [1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-3-(2-etoxifenil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- [1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-3-(2-etoxi-fenil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- [1-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonil)-3-(2-etoxifenil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- 5-ciano-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- [5-ciano-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amida del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico,
- (S)-2-{[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N,N-dimetil-propionamida, diastereómero levorrotatorio,
- (S)-2-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N,N-dimetil-propionamida, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-bencenosulfonil-5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-3-(2-o xo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- fumarato de dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-bencenosulfonil-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-bencenosulfonil-5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-ciano-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico,

- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(3-metoxi-piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-3-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-5-yodo-3-(3-metoxi-pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-5-trifluorometoxi-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2,5-dihidro-1H-pirrolo-2-carboxílico,
-dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico éster metílico del ácido,
- (S)-1-[5-cloro-3-(6-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico,
-dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[1-(Benzo[b]tiofeno-3-sulfonil)-5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
-dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-7-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(4-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(6-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-Fluoro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-azetidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-metil-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[5-metoxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico,

- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[5-yodo-3-(3-metoxi-pirazin-2-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[5-yodo-3-(3-metoxi-pirazin-2-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-5-trifluorometoxi-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(quinolina-8-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-cloro-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 3-amino-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio,
- amida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- 2-{[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N,N-dimetil-acetamida,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-3-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-((S)-2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio,
- éster terc-butílico del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-[(S)-2-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio,
- éster terc-butílico del ácido (S)-4-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-3-dimetilcarbamoil-piperazin-1-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperazin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-[(S)-2-(pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1-(3-metoxi-tiofeno-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- metilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido 1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-3-carboxílico,
- 5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-dimetilamino-1-metil-etilamino)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio,

- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-ciano-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- (S)-2-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N,N-dimetil-butiramida, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido 1-[5-ciano-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-etoxi-fenil)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-fenil)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[3-(2-Etoxi-fenil)-5-metoxi-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1-(tiofeno-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- (S)-2-{[5-ciano-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N,N-dimetil-propionamida,
- (S)-2-{[5-ciano-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N,N-dimetil-propionamida,
- (S)-2-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3,N,N-trimetil-butiramida, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-ciano-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-5-trifluorometoxi-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- 2-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-2,N,N-trimetil-propionamida,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciano-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-etoxi-piridin-3-il)-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,
- (S)-2-{[5-cloro-1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N,N-dimetil-propionamida, diastereómero levorrotatorio,
- (S)-2-{[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N,N-dimetil-propionamida, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1-(5-metil-piridin-2-sulfonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- 3-[(S)-2-(azetidin-1-carbonil)-pirrolidin-1-il]-5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona, diastereómero levorrotatorio,
- etil-metil-amida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,

- dimetilamida del ácido (2S,4S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fenoxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fenoxi-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4R)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-piperidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (2S,4S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-fluoro-piperidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,
- dimetilamida del ácido (S)-1-[5-cloro-1-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4,4-difluoro-piperidin-2-carboxílico, diastereómero levorrotatorio,

y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.

11. Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una forma tautomérica, una forma enantiomérica, una forma diastereomérica y/o una sal fisiológicamente tolerada de las mismas.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una forma tautomérica, una forma enantiomérica, una forma diastereomérica y/o una sal fisiológicamente tolerada de las mismas, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de varias enfermedades dependientes de vasopresina y dependientes de oxitocina.

13. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una forma tautomérica, una forma enantiomérica, una forma diastereomérica y/o una sal fisiológicamente tolerada de las mismas, para preparar un medicamento para el tratamiento de depresiones y/o trastornos bipolares tales como, por ejemplo, trastornos distímicos, depresión subsindromal, trastornos afectados por estación, trastornos disfóricos pre-menstruales y/o trastornos psicóticos.

14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una forma tautomérica, una forma enantiomérica, una forma diastereomérica y/o una sal fisiológicamente tolerada de las mismas, para preparar un medicamento para el tratamiento de la ansiedad y/o trastornos relacionados con la tensión, tales como, por ejemplo, trastornos de ansiedad general, trastornos de pánico, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos post-traumáticos, trastornos de tensión aguda y/o fobia social.

15. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una forma tautomérica, una forma enantiomérica, una forma diastereomérica y/o una sal fisiológicamente tolerada de las mismas, para preparar un medicamento el tratamiento de trastornos de memoria y/o enfermedad de Alzheimer.

16. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una forma tautomérica, una forma enantiomérica, una forma diastereomérica y/o una sal fisiológicamente tolerada de las mismas, para preparar un medicamento para el tratamiento de psicosis y/o trastornos psicóticos.

17. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una forma tautomérica, una forma enantiomérica, una forma diastereomérica y/o una sal fisiológicamente tolerada de las mismas, para preparar un medicamento para el tratamiento de síndrome de Cushing.

18. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una forma tautomérica, una forma enantiomérica, una forma diastereomérica y/o una sal fisiológicamente tolerada de las mismas, para preparar un medicamento para el tratamiento de trastornos relacionados con sustancias.

19. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, donde los trastornos relacionados con sustancias se seleccionan de trastornos de uso de alcohol y trastornos inducidos por alcohol.