

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 707**

51 Int. Cl.:

|                    |           |                     |           |
|--------------------|-----------|---------------------|-----------|
| <b>C07D 209/34</b> | (2006.01) | <b>A61P 25/06</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 401/04</b> | (2006.01) | <b>A61P 25/16</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 401/10</b> | (2006.01) | <b>A61P 25/18</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 403/10</b> | (2006.01) | <b>A61P 25/24</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 403/12</b> | (2006.01) | <b>A61P 25/28</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 405/12</b> | (2006.01) | <b>A61P 31/18</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 413/10</b> | (2006.01) | <b>A61P 37/00</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 417/12</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/404</b>  | (2006.01) |
| <b>A61P 23/00</b>  | (2006.01) | <b>A61K 31/4433</b> | (2006.01) |
| <b>A61P 25/00</b>  | (2006.01) | <b>A61K 31/4439</b> | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2016 PCT/US2016/029805**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16176463**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2016 E 16721040 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3288935**

54 Título: **Compuestos de indolona y su uso como moduladores de receptor AMPA**

30 Prioridad:

**29.04.2015 US 201562154315 P**

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

**18.06.2020**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse , BE**

72 Inventor/es:

**AMERIKS, MICHAEL K.;  
RAVULA, SUCHITRA;  
SAVALL, BRADLEY M.;  
SWANSON, DEVIN M.;  
ZIFF, JEANNIE M. y  
SHIREMAN, BROCK T.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 767 707 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

Compuestos de indolona y su uso como moduladores de receptor AMPA

5 **Campo de la invención**

5 [0001] La presente invención se refiere a compuestos que tienen propiedades de modulación de receptor AMPA, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, los procesos químicos para la preparación de estos compuestos y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del receptor de AMPA en animales, en particular humanos

10 **Antecedentes de la invención**

15 [0002] El glutamato es el neurotransmisor excitador primario en el cerebro de los mamíferos. La señalización glutamatérgica participa en una amplia gama de funciones neuronales, incluido el aprendizaje y la memoria, la potenciación a largo plazo y la plasticidad sináptica.

20 [0003] Los receptores de glutamato pueden dividirse en dos familias. Los receptores ionotrópicos de glutamato forman canales iónicos que se activan al agonista de unión, abriendo un poro a través de la membrana plasmática a través del cual pueden fluir los cationes. Los receptores metabotrópicos de glutamato son receptores acoplados a la proteína G, que activan las cascadas de transducción de señales intracelulares. Los receptores de glutamato ionotrópico se pueden subdividir en cuatro subfamilias, en función de la homología de secuencia y la selectividad a los agonistas exógenos. Estas subfamilias son los receptores AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxilo-5-metilo-4-ácido isoxazolpropiónico), NMDA (*N*-metilo-D-aspartato), kainato y delta.

25 [0004] El subtipo AMPA de receptores de glutamato son canales iónicos activados por glutamato expresados principalmente en membranas postsinápticas de sinapsis excitadoras en el sistema nervioso central. Los receptores AMPA se ensamblan como tetrámeros de subunidades. Los mamíferos expresan cuatro subunidades del receptor AMPA, llamadas GluA1-GluA4. Cada subunidad GluA se puede expresar en múltiples variantes de empalme; las dos variantes de empalme más prominentes se llaman *flop* y *flip*. Las subunidades de GluA forman libremente homo y hetero tetrámeros funcionales. La mayoría de las subunidades de GluA2 que codifican el ARN se editan después de la transcripción, alterando una glutamina codificada genéticamente a arginina. Esta edición de ARN hace que los receptores AMPA se formen preferentemente con dos unidades GluA2, y también evita la entrada de calcio a través del receptor activado.

35 [0005] En su ambiente nativo, los tetrámeros GluA formadores de poros directa o indirectamente asociados con numerosas proteínas auxiliares que modifican el tráfico, la localización, las características de activación periódica y la farmacología del receptor de AMPA (AMPA). Estas subunidades auxiliares incluyen proteínas citoesqueléticas y de anclaje, otras proteínas de señalización y varias proteínas intracelulares y transmembrana con función desconocida. La amplia variedad de proteínas que pueden participar en los complejos receptores de AMPA aumenta enormemente la capacidad de una neurona para sintonizar las características de respuesta de sus sinapsis.

40 [0006] Las proteínas reguladoras de receptor de AMPA de transmembrana (TARP) son una familia bastante recientemente descubierta de las proteínas que se han encontrado a asociarse con y modular la actividad de receptores de AMPA. (Gill y Bredt., *Neuropsychopharmacology* 36 (1): 362-363 (2011)). Varios TARP exhiben expresión regioespecífica en el cerebro, lo que lleva a una diferenciación fisiológica de la actividad del receptor AMPA. Por ejemplo, los receptores AMPA dependientes de TARP  $\gamma$ 2 son principalmente localizados en la corteza del cerebelo y cerebral mientras que los receptores AMPA dependientes de TARP  $\gamma$ 8 se localizan principalmente en el hipocampo.

50 [0007] Los receptores de AMPA median la mayoría de la neurotransmisión rápida en todas las brechas sinápticas. Así, la inhibición o la modulación negativa de los receptores AMPA es una estrategia atractiva para la intervención terapéutica en trastornos del SNC caracterizados por una actividad neuronal excesiva. Sin embargo, dado que la actividad del receptor de AMPA es tan ubicua dentro del SNC, el antagonismo general afecta a la mayoría de las áreas del SNC y produce efectos no deseados, como ataxia, sedación y/o mareos, que son compartidos por todos los antagonistas del receptor AMPA generales conocidos.

55 [0008] La epilepsia afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo, con 30-40% de pacientes tratados que son resistentes a las farmacoterapias actuales y solo alrededor del 8% de los pacientes tratados se mantienen libres de crisis. La epilepsia a menudo se define como cuando una persona tiene dos o más ataques epilépticos no provocados. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define una crisis epiléptica como "una ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro". Se cree que las convulsiones tienen una serie de causas subyacentes que se suman a la dificultad en el tratamiento de la epilepsia. Las convulsiones se han dividido de acuerdo con su presentación clínica, incluidas las convulsiones generalizadas (ausencia, atónica, tónico-clónica (gran mal) y mioclónica), convulsiones de inicio parcial simple y complejo, convulsiones gelásticas, convulsiones dacrísticas y estado epiléptico. Las terapias actuales se dirigen a una variedad de mecanismos que incluyen agonismo del receptor GABA  $\gamma$ -ácido aminobutírico), bloqueadores de los

canales de calcio tipo T, moduladores de los canales de sodio, modulación de la proteína vesicular sináptica SV2A e inhibición de la transaminasa GABA. Más recientemente, también se han investigado los antagonistas del receptor de AMPA para el tratamiento de las convulsiones.

5 **[0009]** Los antagonistas del receptor de AMPA son agentes anticonvulsivos conocidos. Típicamente, los antagonistas del receptor AMPA tienen ventanas de dosificación terapéutica muy estrechas; las dosis necesarias para obtener actividad anticonvulsiva son cercanas o se superponen con las dosis a las que se observan efectos no deseados. (Michael A. Rogawski. "Revisiting AMPA Receptors as an AntiEpileptic Drug Target" *Epilepsy Currents* 11,2 (2011).) Sin embargo, ciertos agentes anticonvulsivos como Talampanel ((8R)-7-acetilo-5-(4-aminofenilo)-8,9-dihidro-8-metilo-10 7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepina), selurampanel (BGG492) (N-[7-isopropilo-6-(2-metilo-2H-pirazol-3-ilo)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-ilo]metanosulfonamida), y perampanel (5'-(2-cianofenilo)-1'-fenilo-2,3'-bipiridinilo-6'(1'H)-ona) son antagonistas generales del receptor AMPA (no dependientes/no selectivos de TARP). Sin embargo, tal antagonismo general afecta la mayoría de las áreas del sistema nervioso central que resulta en efectos no deseados,

15 **[0010]** Glutamato como un neurotransmisor excitatorio se ha conocido para inducir la neurotoxicidad por, p. ej., anormal de excitación de los nervios centrales. La neurotoxicidad es un cambio estructural o funcional adverso en el sistema nervioso, y puede tomar la forma de cambios bioquímicos sutiles o graves, degeneración axonal, poda o brote dendrítico, pérdida o reordenamiento de sinapsis o muerte celular. Numerosas enfermedades nerviosas implican un componente neurotóxico, que incluye y no se limita a isquemia cerebral, lesión en la cabeza, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), corea de Huntington, trastorno nervioso por SIDA, epilepsia, trastorno mental, trastorno de movilidad, dolor, espasticidad, trastorno nervioso por toxina en los alimentos, diversas enfermedades neurodegenerativas, diversas enfermedades mentales, dolor crónico, migraña, dolor por cáncer y neuropatía diabética.

25 **[0011]** Las sustancias que muestran una acción antagónica a los receptores neurotransmisores excitadores son potencialmente útiles para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, el documento WO2000001376 sugiere que los inhibidores de la interacción del glutamato con el complejo AMPA y/o el receptor de kainato podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos desmielinizantes tales como encefalitis, encefalomielitis diseminada aguda, polineuropatía desmielinizante aguda (síndrome de Guillain Barre), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Marchifava-Bignami, mielinólisis pontina central, síndrome de Devic, enfermedad de Balo, mielopatía por VIH o HTLV, leucoencefalopatía multifocal progresiva, un trastorno desmielinizante secundario; p. ej., lupus eritematoso del SNC, poliarteritis nodosa, síndrome de Sjogren, sarcoidosis, vasculitis cerebral aislada, etc.

35 **[0012]** El hipocampo vincula el sistema límbico a la corteza frontal, vinculando así la emoción a la cognición (Small et al, *Nat. Rev. Neurosci.* 12: 585-601, 2011). Un metaanálisis de estudios de neuropatología post mortem sugiere que el volumen del hipocampo se reduce en volumen en pacientes con trastornos del estado de ánimo (Harrison, *Brain* 125: 1428-1449, 2002). Las neuronas del hipocampo son particularmente susceptibles a la atrofia relacionada con el estrés. Los estados patológicos caracterizados por una actividad excesiva dentro del hipocampo pueden mejorarse mediante una intervención terapéutica que reduce selectivamente la excitabilidad del hipocampo. La modulación de la excitabilidad neuronal dentro del hipocampo puede proporcionar un beneficio terapéutico en los trastornos del estado de ánimo.

45 **[0013]** Exceso de actividad en el hipocampo se ha observado en respuesta a estímulos cargados emocionalmente en pacientes bipolares en comparación con los controles (revisado por Chen et al, *Bipolar Disord*, 13: 1-15, 2011). El tratamiento crónico con estabilizadores del estado de ánimo como el litio o el valproato redujo la expresión de la superficie del receptor AMPA en el hipocampo (Du et al., *J Neurosci* 28: 68-79, 2008). Los antidepresivos tricíclicos pueden desencadenar manía en pacientes bipolares (Nolen y Bloemkolk, *Neuropsychobiology*, 42 Suppl 1:11-7, 2000); estos tratamientos pueden aumentar la expresión de la superficie del receptor de AMPA en el hipocampo (Du et al., *J Neurosci* 24: 6578-6589, 2004).

55 **[0014]** En Gray's *Neuropsychological Theory of Anxiety* (2003), el tabique y el hipocampo forman un "sistema de inhibición del comportamiento" activado durante situaciones de conflicto que provocan ansiedad. Un corolario de esta teoría es que los fármacos ansiolíticos actúan suprimiendo este "sistema de inhibición del comportamiento". De hecho, la microinfusión intrahipocampal de agonistas de GABA<sub>A</sub> es suficiente para replicar sus efectos ansiolíticos (Engin y Treit, *Behav Pharmacol* 18: 365-374, 2007). Los ansiolíticos tradicionales con una variedad de mecanismos de acción, incluidos los antagonistas del receptor GABA<sub>A</sub>, los antagonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> y los ISRS, suprimen el ritmo theta estimulado por el tronco encefálico dentro del hipocampo (McNaughton et al., *Behav Pharmacol* 18: 329-346, 2007). Se demostró que la inyección directa de inhibidores de la excitabilidad neuronal en el hipocampo de roedores reduce el ritmo theta del hipocampo y produce un fenotipo ansiolítico. La administración intrahipocampal de ZD7288, un inhibidor del canal de HCN, ralentizó el ritmo theta estimulado por el tronco encefálico en ratas anestesiadas y también aumentó la cantidad de tiempo que las ratas pasaron en los brazos abiertos de un laberinto elevado (Yeung et al., *Hippocampus* 23: 278-286, 2013). La administración intrahipocampal de fenitoína, un inhibidor del canal de sodio dependiente de voltaje y anticonvulsivo, mostró efectos similares sobre la frecuencia del ritmo theta estimulada por el

tronco encefálico en ratas anestesiadas y fue ansiolítica en ratas conscientes (Yeung et al., *Neuropharmacology* 62: 155-160, 2012).

**[0015]** La hiperactividad hipocampal se ha observado en pacientes que sufren de esquizofrenia (Heckers y Konradi, *Curr Top Behav Neurosci.* 4: 529-553, 2010). El grado de hiperactividad se correlacionó positivamente con la gravedad de los síntomas (Tregellas et al., *Am J Psychiatry* 171: 549-556, 2014). El hipermetabolismo en el hipocampo (especialmente en la región CA1) se correlaciona con la progresión de la enfermedad en individuos en riesgo y con la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados de esquizofrenia (Schobel et al., *Arch Gen Psych*, 66: 938-946, 2009). Esta sobreactividad, combinada con la sensibilidad de las neuronas del hipocampo al daño excitotóxico, puede conducir a la disminución observada en el volumen del hipocampo en pacientes esquizofrénicos. La neuroprotección en etapas prodrómicas y tempranas puede prevenir el daño progresivo (Kaur y Cadenhead, *Curr Top Behav Neurosci.* 2010). El documento EP0869958 describe derivados de indol-2,3-diona-3-oxima capaces de antagonizar el efecto de aminoácidos excitadores, tales como glutamato. El documento WO2013/064984 describe sulfonamidas biarilo éter, o sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o afecciones mediadas por canales de sodio, tales como dolor. El documento WO2011/056985 se refiere a compuestos que son inhibidores de los canales de sodio y a su uso en el tratamiento de diversos estados de enfermedad, incluidas enfermedades cardiovasculares y diabetes.

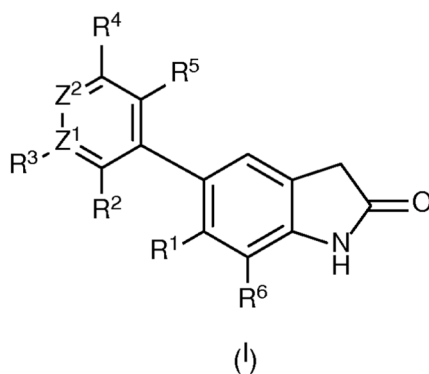
**[0016]** En vista de la importancia clínica de los receptores AMPA, la identificación de compuestos que modulan AMPA la función del receptor representa una vía atractiva en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Tales compuestos se proporcionan aquí.

### Sumario de la invención

**[0017]** Se proporcionan en el presente documento compuestos que son moduladores del receptor AMPA. En otro aspecto, aquí se proporcionan compuestos que modulan ciertos receptores AMPA dependientes de TARP. Los compuestos descritos en el presente documento son adecuados para el tratamiento de afecciones que implican la actividad del receptor AMPA, y para el tratamiento de afecciones que implican la modulación selectiva de la actividad del receptor AMPA dependiente de TARP, lo que permite el tratamiento de afecciones tales como, entre otras, neurotransmisión anormal a través de espacios sinápticos, excesiva actividad neuronal, actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro, neurotoxicidad (p. ej., cambios estructurales o funcionales adversos en el sistema nerviosa, cambios bioquímicos sutiles o graves, degeneración axonal, poda o brote dendrítico, pérdida o reordenamiento de sinapsis o muerte celular), excitabilidad neuronal dentro del hipocampo, excitotoxicidad neuronal, hiperactividad del hipocampo y similares.

**[0018]** La invención se refiere a las realizaciones generales y preferidas definidas, respectivamente, por las reivindicaciones independientes y dependientes adjuntas a las mismas.

**[0019]** Un aspecto de esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):



en donde

R<sup>1</sup> es H o halo;

R<sup>6</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi y -CN;

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son independientemente CON, en donde solo un Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> puede ser N;

(A) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C; entonces

R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: -halo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN;

R<sup>3</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN;

R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo -CN y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y

R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo; -CH=CH<sub>2</sub>; -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; -CH<sub>2</sub>CN;

-CH(CH<sub>3</sub>)CN; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN; -O-CH<sub>2</sub>CN; -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub>alquilo; -O-bencilo; -O-ciclopropilo, -O-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo; -O-acetidina sustituida con -CO<sub>2</sub>tBu; -O-tiazol, ciclopropilo sustituido con -CN; -ciclobutilo sustituido con -CN; fenilo; fenilo sustituido con -F, -CN, o -COCH<sub>3</sub>; ciclopropilo, piridilo; piridilo sustituido con -F, -OCH<sub>3</sub>O -CF<sub>3</sub>; 1-(2-metoxietilo)pirazol-4-ilo; 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo; 2-isopropilpirazol-3-ilo; 1H-pirazol-4-ilo; 1,5-dimetilpirazol-4-ilo); pirimidina-5-ilo; -NHCH<sub>2</sub>furilo; -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F; y 1-metilpirazol-4-ilo;

(B) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es C<sub>1-5</sub> alquilo; entonces

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN, y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN y -CO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-5</sub>; y

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, fenilo, 4-fluorofenilo y 2-fluorofenilo;

(C) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es -C<sub>1-5</sub> alcoxi; entonces

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; y

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, quinolinilo, -O-bencilo y -O-CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con -F;

(D) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son Cy R<sup>5</sup> es H; entonces

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CH<sub>2</sub>(C=O)NH(CH<sub>3</sub>), y -CN;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, piperidina sustituido con -OCH<sub>3</sub>, -O-acetidina sustituido con -CO<sub>2</sub>tBu, -OCH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F y -O-ciclopropilo; y

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

(E) cuando uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> es N;

R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> alcoxi;

R<sup>3</sup> es H o -C<sub>1-5</sub> haloalquilo;

R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H y -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; y

R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, y -halo; y en donde cuando Z<sup>1</sup> es N, R<sup>3</sup> está ausente;

o

(F) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; entonces

R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> alcoxi; y

R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I).

**[0020]** Otras realizaciones de la divulgación se proporcionan por profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), y metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I).

**[0021]** En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) son compuestos seleccionados de entre las especies descritas o ilustradas en la descripción detallada a continuación.

**[0022]** En un aspecto adicional, la invención se refiere a enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

**[0023]** En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado a partir de compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I). También se describen profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) y metabolitos farmacéuticamente activos de Fórmula (I).

**[0024]** Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender además uno o más vehículos farmacéuticamente excipientes aceptables.

**[0025]** En otro aspecto, las formas de realización químicas de la presente invención son útiles como moduladores del receptor de AMPA. Por lo tanto, la divulgación se dirige a un método para modular la actividad del receptor AMPA, incluso cuando dicho receptor está en un sujeto, que comprende exponer el receptor AMPA a una cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) y metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I).

[0026] En otro aspecto, la descripción está dirigida a un método para tratar un sujeto que padece, o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor de AMPA, que comprende la administración al sujeto en necesidad de tal tratamiento una eficaz cantidad de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) y metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I). Se describen realizaciones adicionales de métodos de tratamiento en la descripción detallada.

[0027] En otro aspecto, el método de estudio de compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) en estudios metabólicos (preferiblemente con  $^{14}\text{C}$ ), reacción en estudios cinéticos (con, por ejemplo  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), técnicas de detección o de formación de imágenes [tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT)], incluidos los ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Por ejemplo, un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  o  $^{11}\text{C}$  puede ser particularmente preferido para estudios de PET o SPECT.

[0028] Las realizaciones adicionales de esta invención incluyen métodos de preparación de compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I). También se describen métodos para preparar profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) y metabolitos farmacéuticamente activos de Fórmula (I).

[0029] Un objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de las metodologías convencionales y/o de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil a la misma.

[0030] Adicionales realizaciones, características, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente detalla descripción y a través de la práctica de la invención.

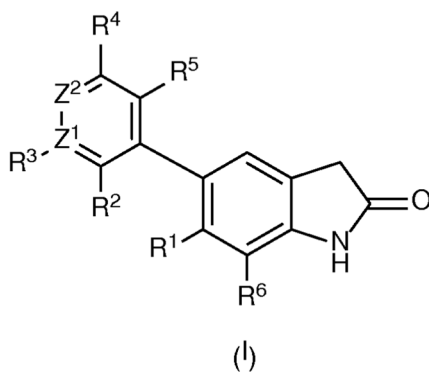
[0031] En otro aspecto proporcionado en el presente documento son compuestos de Fórmula (Ia), así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (IA). También se describen profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (IA) y metabolitos farmacéuticamente activos de Fórmula (IA).

[0032] En un aspecto adicional, se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (IA), así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (IA). También se describen composiciones farmacéuticas que contienen profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (IA) y metabolitos farmacéuticamente activos de Fórmula (IA).

[0033] En un aspecto adicional, se proporcionan aquí compuestos de Fórmula (IA), así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (IA), que son útiles como moduladores del receptor de AMPA. Por lo tanto, en una realización, los compuestos de Fórmula (IA), así como las sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (IA), son útiles para modular la actividad del receptor de AMPA, así como para tratar cualquier condición descrita aquí.

#### Descripción detallada

[0034] En un aspecto, la presente se proporcionan compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos del mismo,



en donde

$\text{R}^1$  es H o halo;

R<sup>6</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi y -CN;

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son independientemente C o N;

5 en donde sólo uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> pueden ser N;

(A) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C; entonces

10 R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: -halo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN;

R<sup>3</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN;

R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo -CN y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y

15 R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: halo; -CH=CH<sub>2</sub>; -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; -CH<sub>2</sub>CN; -CH(CH<sub>3</sub>)CN; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN; -O-CH<sub>2</sub>CN; -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub>alquilo; -O-bencilo; -O-ciclopropilo, -O-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo; -O-acetidina sustituida con -CO<sub>2</sub>tBu; -O-tiazol, ciclopropilo sustituido con -CN; -ciclobutilo sustituido con -CN; fenilo; fenilo sustituido con -F, -CN, o -OCH<sub>3</sub>; ciclopropilo, piridilo; piridilo sustituido con -F, -OCH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>; 1-(2-metoxietilo)pirazol-4-ilo; 1-metilpirazol-4-ilo; 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo; 2-isopropilpirazol-3-ilo; 1H-pirazol-4-ilo; 1,5-dimetilpirazol-4-ilo); pirimidina-5-ilo; -NHCH<sub>2</sub>-furilo; -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F; y 1-metilpirazol-4-ilo;

(B) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es C<sub>1-5</sub> alquilo; entonces

25 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN, y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, fenilo, 4-fluorofenilo y 2-fluorofenilo;

(C) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es -C<sub>1-5</sub> alcoxi; entonces

30 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; y

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, quinolinilo, -O-bencilo y -O-CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con -F;

35 (D) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>5</sup> es H; entonces

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CH<sub>2</sub>(C=O)NH(CH<sub>3</sub>) y -CN;

40 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, piperidina sustituida con -OCH<sub>3</sub>, -O-acetidina sustituida con -CO<sub>2</sub>tBu, -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F y -O-ciclopropilo; y

R<sup>4</sup>: se selecciona del grupo que consiste en H, halo, -CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

45 (E) cuando uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> es N;

R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> alcoxi;

R<sup>3</sup> es H o -C<sub>1-5</sub> haloalquilo;

50 R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H y -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; y

R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, y -halo; y

en donde cuando Z<sup>1</sup> es N, R<sup>3</sup> está ausente;

o

55 (F) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; entonces

R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi; y

R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo.

60 **[0035]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> es H.

**[0036]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> es halo.

**[0037]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> es -Br o -F.

65 **[0038]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R<sup>6</sup> es H.

**[0039]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R<sup>6</sup> es H, halo, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y -CN.

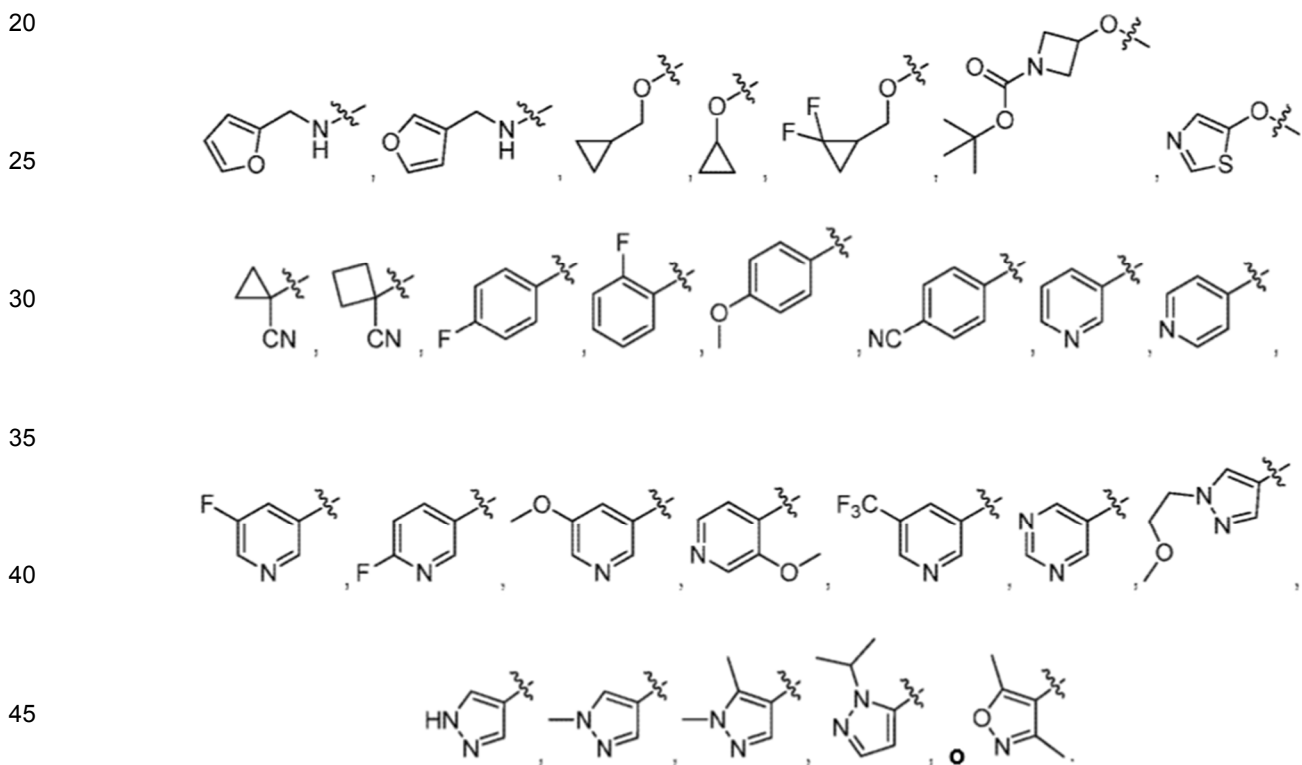
5 **[0040]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son H.

**[0041]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (A).

10 **[0042]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo a (A), y R<sup>3</sup> es H, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CN.

**[0043]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo a (A), y R<sup>3</sup> es H, -CN.

15 **[0044]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen de acuerdo con (A), y R<sup>5</sup> es -Cl, -Br, -F, -CH<sub>2</sub>CN, -CH(CH<sub>3</sub>)CN, -OCF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, -OCH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-bencilo, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CN, ciclopropilo, fenilo,



50 **[0045]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se definen de acuerdo con (A), y R<sup>5</sup> es -Cl, -Br, -F, -CH<sub>2</sub>CN, -CH(CH<sub>3</sub>)CN, -OCF<sub>2</sub>H o -OCF<sub>3</sub>.

**[0046]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (B). Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (C).

55 **[0047]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo a (D).

60 **[0048]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Z<sup>1</sup> es N, Z<sup>2</sup> es C, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (E).

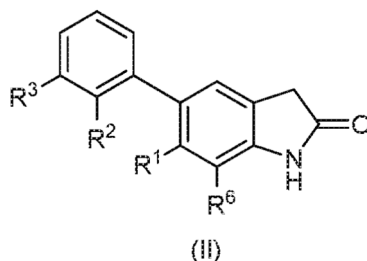
**[0049]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Z<sup>1</sup> es C, Z<sup>2</sup> es N, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (E).

65 **[0050]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Z<sup>1</sup> es C, Z<sup>2</sup> es N, R<sup>4</sup> es H, R<sup>3</sup> es H o -CF<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> se define de acuerdo con (E), y R<sup>2</sup> es -Cl, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H o -CH<sub>3</sub>.



**[0051]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Z<sup>2</sup> es C, Z<sup>1</sup> es N, R<sup>4</sup> es H, R<sup>5</sup> se define de acuerdo con (E), y R<sup>2</sup> es -Cl, -OCH<sub>3</sub>O -CH<sub>3</sub>.

5 **[0052]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos:

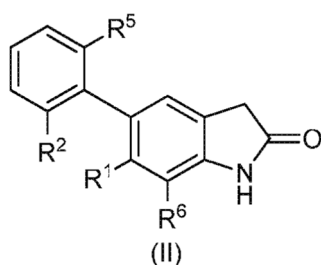


en donde:

20 R<sup>2</sup> es halo o -C<sub>1-5</sub> alquilo; y  
R<sup>3</sup> es -CN, piperidina sustituida con -OCH<sub>3</sub>, o 1-metilpirazol-4-ilo; y  
R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen como anteriormente en la Fórmula (I).

25 **[0053]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (II) en donde R<sup>6</sup> es -H, -F, o -CH<sub>3</sub>

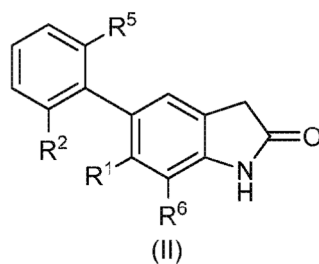
**[0054]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los mismos, como se define en (A), que tienen la estructura de Fórmula (II),



en donde:

40 R<sup>2</sup> es halo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi o -CN;  
R<sup>5</sup> es halo, -CH<sub>2</sub>CN, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN; y  
45 R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen como anteriormente en la Fórmula (I).

**[0055]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos del mismo, como se define en (B), que tiene la estructura de Fórmula (II),

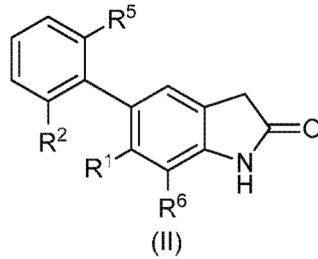


en donde

60 R<sup>2</sup> es -C<sub>1-5</sub> alquilo; y  
65 R<sup>5</sup> es halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi o -CN;

y R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen como anteriormente en la Fórmula (I).

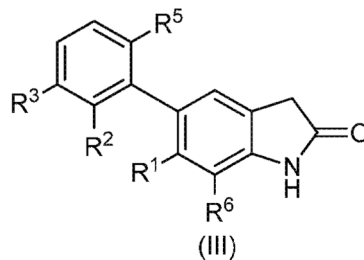
**[0056]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos del mismo, como se define en (C), que tiene la estructura de Fórmula (II),



en donde

20 R<sup>2</sup> es -C<sub>1-5</sub> alcoxi; y  
R<sup>5</sup> es -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; y  
R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen como anteriormente en la Fórmula (I).

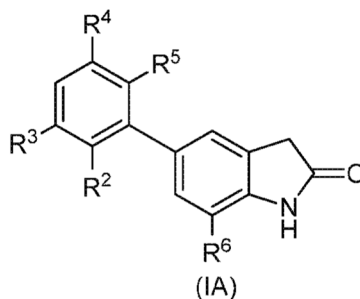
**[0057]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (III), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos:



en donde

40 R<sup>2</sup> es halo o haloalcoxi -C<sub>1-5</sub>;  
R<sup>3</sup> es -CN; y R<sup>5</sup> es halo; y  
R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen como anteriormente en la Fórmula (I).

**[0058]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (IA), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos:



en donde:

60 R<sup>2</sup> es halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -CN, o -C<sub>1-5</sub>haloalcoxi;  
R<sup>3</sup> es H o -CN;  
R<sup>4</sup> es H;  
R<sup>5</sup> es halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN; y

R<sup>6</sup> es H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi o -CN.

**[0059]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (IA) en donde

- 5 R<sup>2</sup> es C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN;  
 R<sup>3</sup> es H o CN;  
 R<sup>4</sup> es H;  
 R<sup>5</sup> es halo; y  
 10 R<sup>6</sup> es H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi o -CN.

**[0060]** Aquí se incluye un compuesto seleccionado del grupo que consiste de compuestos de Fórmula (II), Fórmula (III), o de Fórmula (IA), o una combinación de los mismos.

**[0061]** Una realización adicional de la presente invención es un compuesto como se muestra a continuación en la  
 15 Tabla 1.

| Ejemplo | Nombre compuesto   |
|---------|--|
| 1       | 5-(2,6-dimetilfenilo)indolina-2-ona;   |
| 2       | 5-(2-bromo-6-cloro-fenilo)indolina-2-ona;                                    |
| 3       | 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona;                                   |
| 4       | 5-(2,6-diclorofenilo)indolina-2-ona;   |
| 5       | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona;                         |
| 6       | 2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo;                       |
| 81      | 2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]-2-metilo-propanenitrilo;           |
| 115     | 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;             |
| 117     | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-fluoro-indolina-2-ona;               |
| 118     | 5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]-7-fluoro-indolina-2-ona;                |
| 119     | 2-[3-cloro-2-(7-fluoro-2-oxo-indolina-5-ilo)fenilo]-2-metilo-propanenitrilo; |
| 121     | 5-[2-cloro-3-(4-metoxi-1-piperidilo)fenilo]-7-fluoro-indolina-2-ona;         |
| 122     | 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metilo-fenilo]-7-fluoro-indolina-2-ona;              |
| 123     | 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metoxi-fenilo]-7-fluoro-indolina-2-ona;              |
| 124     | 2-cloro-3-(7-fluoro-2-oxo-indolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;   |
| 125     | 5-(3,5-dimetilo-4-piridilo)-7-fluoro-indolina-2-ona;                         |
| 126     | 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-fluoro-indolina-2-ona;                          |
| 127     | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona;               |
| 128     | 5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona;                |
| 129     | 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metilo-fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona;              |
| 130     | 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metoxi-fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona;              |
| 131     | 5-[2-(Difluorometoxi)-6-fluoro-fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona;              |
| 132     | 2-[3-cloro-2-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)fenilo]-2-metilpropanonitrilo;   |
| 133     | 4-cloro-3-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;   |
| 134     | 2-metilo-3-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)benzonitrilo;                      |
| 135     | 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                         |
| 136     | 5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                        |
| 137     | 7-metilo-5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]indolina-2-ona;               |
| 138     | 3-metilo-2-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)benzonitrilo;                      |
| 139     | 5-(2-fluoro-6-metoxi-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                        |
| 140     | 5-(2,6-difluorofenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                              |
| 141     | 5-(2-cloro-6-fluoro-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                         |
| 142     | 5-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                               |
| 143     | 3-cloro-2-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)benzonitrilo;                       |
| 144     | 5-[3,5-dicloro-2-(trifluorometilo)-4-piridilo]-7-metilo-indolina-2-ona;      |
| 145     | 5-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)-4-piridilo]-7-metilo-indolina-2-ona;          |
| 146     | 5-[3-cloro-5-(difluorometoxi)-4-piridilo]-7-metilo-indolina-2-ona;           |
| 147     | 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                          |
| 148     | 5-(3,5-dimetilo-4-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                         |

(Continuación)

| Ejemplo | Nombre compuesto  |
|---------|---|
| 149     | 5-(2-cloro-4-metilo-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                    |
| 150     | 5-(2-metoxi-4-metilo-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                   |
| 151     | 5-(2,4-dimetilo-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                        |
| 152     | 5-(2,4-dicloro-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                         |
| 153     | 7-cloro-5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona;                |
| 154     | 7-cloro-5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona;                 |
| 155     | 2-[3-cloro-2-(7-cloro-2-oxo-indolina-5-ilo)fenilo]-2-metilo-propanenitrilo; |
| 156     | 4-cloro-3-(7-cloro-2-oxo-indolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;   |
| 157     | 7-cloro-5-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)-4-piridilo]indolina-2-ona;           |
| 158     | 7-cloro-5-[3-cloro-5-(difluorometoxi)-4-piridilo]indolina-2-ona;            |
| 159     | 7-cloro-5-(3,5-dicloro-4-piridilo)indolina-2-ona;                           |
| 160     | 7-cloro-5-(2-cloro-4-metilo-3-piridilo)indolina-2-ona;                      |
| 161     | 7-cloro-5-(2,4-dimetilo-3-piridilo)indolina-2-ona;                          |
| 162     | 7-cloro-5-(2-metoxi-4-metilo-3-piridilo)indolina-2-ona;                     |
| 163     | 7-cloro-5-(2,4-dicloro-3-piridilo)indolina-2-ona;                           |
| 164     | 2-(7-cloro-2-oxo-indolina-5-ilo)-3-metilo-benzonitrilo;                     |
| 165     | 7-cloro-5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona;                          |
| 166     | 7-cloro-5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona;                         |
| 167     | 7-cloro-5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]indolina-2-ona;               |
| 168     | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-etilo-indolina-2-ona;               |
| 169     | 2-(7-et IL-2-oxo-indolina-5-ilo)-3-metilo-benzonitrilo;                     |
| 170     | 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)-7-etilo-indolina-2-ona;                         |
| 171     | 7-etilo-5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona;                         |
| 172     | 7-etilo-5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]indolina-2-ona;               |
| 173     | 5-(3,5-dimetilo-4-piridilo)-7-etilo-indolina-2-ona;                         |
| 174     | 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-etilo-indolina-2-ona;                          |
| 175     | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-2-oxo-indolina-7-carbonitrilo;        |
| 176     | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-(trifluorometilo)indolina-2-ona;    |
| 177     | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-(trifluorometoxi)indolina-2-ona;    |
| 178     | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-metoxi-indolina-2-ona; y            |
| 179     | 5-[2-cloro-3-(4-metoxi-1-piperidilo)fenilo]indolina-2-ona;                  |

y sus sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

**[0062]** Una realización adicional de la presente invención es un compuesto como se muestra a continuación en la Tabla 2.

| Ejemplo nº | Nombre compuesto   |
|------------|--|
| 7          | 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo; |
| 8          | 5-(5-cloro-2-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;                      |
| 9          | 5-(2-cloro-6-(trifluorometilo)fenilo)-indolina-2-ona;            |
| 10         | 5-(2-isobutoxi-5-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;                  |
| 11         | 5-(5-cloro-2-isopropoxi-fenilo)-indolina-2-ona;                  |
| 12         | 5-(2,5-diclorofenilo)-indolina-2-ona;                            |
| 13         | 5-(2-cloro-5-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;                      |
| 14         | 5-[2-isopropoxi-5-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;       |
| 15         | 5-(2,6-dicloro-3-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;                  |
| 16         | 5-[2-cloro-5-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;            |
| 17         | 5-(2-benciloxi-6-fluoro-fenilo)-indolina-2-ona;                  |
| 18         | 5-[3-cloro-2-(trifluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona;            |
| 19         | 5-[3-cloro-2-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;            |
| 20         | 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;                      |
| 21         | 3-metilo-2-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;                    |
| 22         | 4-metilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;                    |
| 23         | 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;                     |
| 24         | 3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;               |
| 25         | 2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;               |

(Continuación)

ES 2 767 707 T3

| Ejemplo nº | Nombre compuesto  |
|------------|---|
| 26         | 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;                                |
| 27         | 3-metilo-2-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;                               |
| 28         | 2-metilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;                               |
| 29         | 4-metilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;                               |
| 30         | 2-metoxi-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;                               |
| 31         | 5-(2,6-difluorofenilo)-indolina-2-ona;  |
| 32         | 5-(2-cloro-6-fluoro-fenilo)-indolina-2-ona;                                       |
| 33         | 5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;                                      |
| 34         | 5-(2-fluoro-6-metoxi-fenilo)-indolina-2-ona;                                      |
| 35         | 3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;                                      |
| 36         | 5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;                            |
| 37         | 5-(8-quinolil)-indolina-2-ona;  |
| 38         | 5-[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;                            |
| 39         | 5-[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;                             |
| 40         | 2-isopropoxi-6-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;                                 |
| 41         | 2-bromo-6-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;                                      |
| 42         | 5-(2-cloro-3-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;                                       |
| 43         | 2-(2-oxoindolina-5-ilo)-6-(trifluorometilo)benzonitrilo;                          |
| 44         | 5-(2,3,6-triclorofenilo)-indolina-2-ona;  |
| 45         | 2-metilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;                                     |
| 46         | 2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;                                      |
| 47         | 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-indolina-2-ona;  |
| 48         | 5-(2-cloro-4-metilo-3-piridilo)-indolina-2-ona;                                   |
| 49         | N-metilo-2-[2-(2-oxoindolina-5-ilo)-6-(trifluorometilo)fenilo]acetamida;          |
| 50         | 5-[2-cloro-6-(2-furilmetilamino)fenilo]-indolina-2-ona;                           |
| 51         | 5-[2-cloro-6-(3-furilmetilamino)fenilo]-indolina-2-ona;                           |
| 52         | 5-[2-isopropoxi-6-(trifluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona;                        |
| 53         | 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-(trifluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona;               |
| 54         | 5-[2-cloro-6-(ciclopropoxi)fenilo]-indolina-2-ona;                                |
| 55         | 5-[2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)fenilo]-indolina-2-ona;                           |
| 56         | (6)-5-[2-cloro-6-[(2,2-difluorociclopropilo)metoxi] fenilo]-indolina-2-ona;       |
| 57         | 5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona;                              |
| 58         | 5-[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]-indolina-2-ona;                        |
| 59         | 5-[2-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)fenilo]-indolina-2-ona;                           |
| 60         | 2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo) fenoxi]acetoneitrilo;                          |
| 61         | 5-(2-benciloxi-6-cloro-fenilo)-indolina-2-ona;                                    |
| 62         | 3-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo) fenoxi]acetidina-1-carboxilato de terc-butilo; |
| 63         | 5-(2-cloro-6-tiazol-5-iloxi-fenilo)-indolina-2-ona;                               |
| 64         | 5-[2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metoxi-fenilo]-indolina-2-ona;                         |
| 65         | 5-[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]-indolina-2-ona;                       |
| 66         | 5-(2-benciloxi-6-metoxi-fenilo)-indolina-2-ona;                                   |
| 67         | 5-[2-[(4-fluorofenilo)etoxi]-6-metoxi-fenilo]-indolina-2-ona;                     |
| 68         | 5-[2-isopropoxi-6-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;                        |
| 69         | 5-[2-cloro-3-(ciclopropoxi)fenilo]-indolina-2-ona;                                |
| 70         | 5-(2-cloro-3-isopropoxi-fenilo)-indolina-2-ona;                                   |
| 71         | (6)-5-[2-cloro-3-[(2,2-difluorociclopropilo)metoxi] fenilo]-indolina-2-ona;       |
| 72         | 5-[2-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)fenilo]-indolina-2-ona;                           |
| 73         | 5-[2-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona;                              |
| 74         | 3-[2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo) fenoxi]acetidina-1-carboxilato de terc-butilo; |
| 75         | 5-(3-cloro-2-isopropoxi-fenilo)-indolina-2-ona;                                   |
| 76         | (6)-5-[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi)fenilo]-indolina-2-ona;          |
| 77         | (6)-5-[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi)fenilo]-indolina-2-ona;         |
| 78         | 2-[3,4-dicloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetoneitrilo;                       |
| 79         | 2-[2-(2-oxoindolina-5-ilo)-3-trifluorometoxi]fenilo]acetoneitrilo;                |
| 80         | (6)-2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]propanenitrilo;                      |
| 82         | 1-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]ciclopropanocarbonitrilo;                |
| 83         | 1-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]ciclobutanocarbonitrilo;                 |

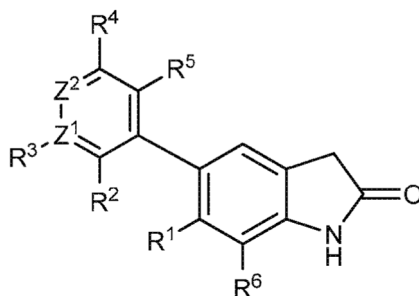
(Continuación)

| Ejemplo nº | Nombre compuesto  |
|------------|---|
| 84         | 2-[2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo;                    |
| 85         | 2-[2,4-dicloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo;                |
| 86         | 2-[3-bromo-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo;                    |
| 87         | 2-[3-(4-fluorofenilo)-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo;         |
| 88         | 2-[3-(2-fluorofenilo)-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo;         |
| 89         | 2-[3-(4-metoxifenilo)-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo;         |
| 90         | 2-[3-ciclopropilo-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo;             |
| 91         | 5-(2-cloro-6-ciclopropilo-fenilo)-indolina-2-ona;                         |
| 92         | 5-(2-cloro-6-vinil-fenilo)-indolina-2-ona;                                |
| 93         | 5-(2-cloro-6-fenilo-fenilo)-indolina-2-ona;                               |
| 94         | 5-[2-cloro-6-(4-fluorofenilo)fenilo]-indolina-2-ona;                      |
| 95         | 4-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]benzonitrilo;                    |
| 96         | 5-[2-cloro-6-(3-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona;                          |
| 97         | 5-[2-cloro-6-(5-fluoro-3-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona;                 |
| 98         | 5-[2-cloro-6-(6-fluoro-3-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona;                 |
| 99         | 5-[2-cloro-6-(5-metoxi-3-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona;                 |
| 100        | 5-[2-cloro-6-[5-(trifluorometilo)-3-piridilo]fenilo]-indolina-2-ona;      |
| 101        | 5-[2-cloro-6-(4-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona;                          |
| 102        | 5-[2-cloro-6-(3-metoxi-4-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona;                 |
| 103        | 5-[2-cloro-6-[1-(2-metoxietilo)pirazol-4-ilo]fenilo]-indolina-2-ona;      |
| 104        | 5-[2-cloro-6-(1-metilpirazol-4-ilo)fenilo]-indolina-2-ona;                |
| 105        | 5-[2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)fenilo]-indolina-2-ona;           |
| 106        | 5-[2-cloro-6-(2-isopropilpirazol-3-ilo)fenilo]-indolina-2-ona;            |
| 107        | 5-[2-cloro-6-(1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-indolina-2-ona;                    |
| 108        | 5-[2-cloro-6-(1,5-dimetilpirazol-4-ilo)fenilo]-indolina-2-ona;            |
| 109        | 5-(2-cloro-6-pirimidina-5-ilo-fenilo)-indolina-2-ona;                     |
| 110        | 5-(2-metilo-6-fenilo-fenilo)-indolina-2-ona;                              |
| 111        | 5-[2-(2-fluorofenilo)-6-metilo-fenilo]-indolina-2-ona;                    |
| 112        | 5-[2-(4-fluorofenilo)-6-metilo-fenilo]-indolina-2-ona;                    |
| 113        | 5-[2-metoxi-6-(8-quinolil)fenilo]-indolina-2-ona;                         |
| 114        | 2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;          |
| 116        | 5-(2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo)-6-fluoroindolina-2-ona;             |
| 120        | 6-bromo-5-(2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo)indolina-2-ona;              |
| 180        | 2-cloro-3-(7-metilo-2-oxoindolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo; |
| 181        | 2-cloro-3-(7-cloro-2-oxoindolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;  |
| 182        | 7-cloro-5-(3,5-dimetilpiridina-4-ilo)indolina-2-ona;                      |
| 183        | 7-cloro-5-(4-cloro-2-metoxipiridina-3-ilo)indolina-2-ona; y               |
| 184        | 7-metilo-5-(4-cloro-2-metoxipiridina-3-ilo)indolina-2-ona;                |

45 y sus sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos.

**[0063]** Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende:

50 (A) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I):



(I)

70

en donde

R<sup>1</sup> es H o halo;

5 R<sup>6</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi y -CN;

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son independientemente C o N;

10 en donde sólo uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> pueden ser N;

(A) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C; entonces

R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: -halo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN;

15 R<sup>3</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN;

R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo -CN y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y

20 R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: halo; -CH=CH<sub>2</sub>; -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; -CH<sub>2</sub>CN; -CH(CH<sub>3</sub>)CN; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN; -O-CH<sub>2</sub>CN; -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub>alquilo; -O-bencilo; -O-ciclopropilo, -O-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo; -O-acetidina sustituida con -CO<sub>2</sub>tBu; -O-tiazol, ciclopropilo sustituido con -CN; -ciclobutilo sustituido con -CN; fenilo; fenilo sustituido con -F, -CN, o -COCH<sub>3</sub>; ciclopropilo, piridilo; piridilo sustituido con -F, -OCH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>; 1-(2-metoxietilo)pirazol-4-ilo; 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo; 2-isopropilpirazol-3-ilo; 1H-pirazol-4-ilo; 1,5-dimetilpirazol-4-ilo); pirimidina-5-ilo; -NHCH<sub>2</sub>furilo; -OCH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F; y 1-metilpirazol-4-ilo;

25 (B) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es C<sub>1-5</sub> alquilo; entonces

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

30 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN, y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, fenilo, 4-fluorofenilo y 2-fluorofenilo;

(C) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es -C<sub>1-5</sub> alcoxi; entonces

35 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; y

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, quinolinilo, -O-bencilo y -O-CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con -F;

40 (D) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>5</sup> es H; entonces

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CH<sub>2</sub>(C=O)NH(CH<sub>3</sub>) y -CN;

45 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, piperidina sustituida con -OCH<sub>3</sub>, -O-acetidina sustituida con -CO<sub>2</sub>tBu, -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F y -O-ciclopropilo; y

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo y -CO<sub>2</sub> C<sub>1-5</sub> alquilo;

50 (E) cuando uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> es N;

R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> alcoxi;

R<sup>3</sup> es H o -C<sub>1-5</sub> haloalquilo;

55 R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H y -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; y

R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, y -halo; y en donde cuando Z<sup>1</sup> es N, R<sup>3</sup> está ausente;

o

60 (F) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; entonces

R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi; y

R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

65 y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I); y (B) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0064]** Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (IA) (así como la Fórmula (II), y la Fórmula (III)), así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (IA) (así como la Fórmula (II), y la Fórmula (III)), y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

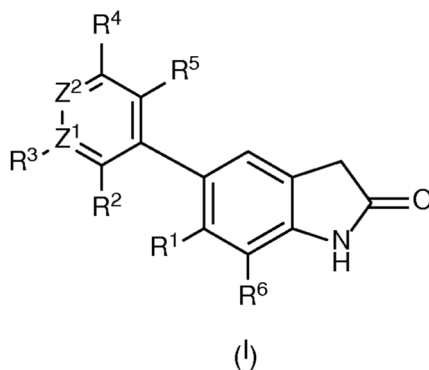
**[0065]** Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Tabla 1, así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los compuestos de la Tabla 1, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0066]** Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Tabla 2, así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los compuestos de la Tabla 2, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0067]** También dentro del alcance de la invención están los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)). También están dentro del alcance de la invención las sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los compuestos de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)). También se describen los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)), y los metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de Fórmula (I) (también como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)).

**[0068]** También dentro del alcance de la invención son las variaciones isotópicas de los compuestos de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), la Fórmula (III), y la Fórmula (IA)), tales como, p. ej., compuestos deuterados de Fórmula (I). También dentro del alcance de la invención están las sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de las variaciones isotópicas de los compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)). También dentro del alcance de la divulgación están los profármacos farmacéuticamente aceptables de las variaciones isotópicas de los compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)), y metabolitos farmacéuticamente activos de Las variaciones isotópicas de los compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)).

**[0069]** Una realización adicional de la descripción es un método para tratar un sujeto que padece o diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor de AMPA, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de Fórmula (I):



en donde

R<sup>1</sup> es H o halo;

R<sup>6</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi y -CN;

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son independientemente C o N;

en donde sólo uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> pueden ser N;

(A) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C; entonces

R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: -halo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN;

R<sup>3</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN;



R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo -CN y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y

R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: halo; -CH=CH<sub>2</sub>; -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; -CH<sub>2</sub>CN; -CH(CH<sub>3</sub>)CN; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN; -O-CH<sub>2</sub>CN; -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub>alquilo; -O-bencilo; -O-ciclopropilo, -O-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo; -O-acetidina sustituida con -CO<sub>2</sub>tBu; -O-tiazol, ciclopropilo sustituido con -CN; -ciclobutilo sustituido con -CN; fenilo; fenilo sustituido con -F, -CN, o -COCH<sub>3</sub>; ciclopropilo, piridilo; piridilo sustituido con -F, -OCH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>; 1-(2-metoxietilo)pirazol-4-ilo; 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo; 2-isopropilpirazol-3-ilo; 1H-pirazol-4-ilo; 1,5-dimetilpirazol-4-ilo); pirimidina-5-ilo; -NHCH<sub>2</sub>-furilo; -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F; y 1-metilpirazol-4-ilo:

(B) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es C<sub>1-5</sub> alquilo; entonces

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN, y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, fenilo, 4-fluorofenilo y 2-fluorofenilo;

(C) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es -C<sub>1-5</sub> alcoxi; entonces

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; y

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, quinolinilo, -O-bencilo y -O-CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con -F;

(D) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>5</sup> es H; entonces

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CH<sub>2</sub>(C=O)NH(CH<sub>3</sub>) y -CN;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, piperidina sustituido con -OCH<sub>3</sub>, -O-acetidina sustituido con -CO<sub>2</sub>tBu, -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F y -O-ciclopropilo; y

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

(E) cuando uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> es N;

R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> alcoxi;

R<sup>3</sup> es H o -C<sub>1-5</sub> haloalquilo;

R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H y -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; y

R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, y -halo; y en donde cuando Z<sup>1</sup> es N, R<sup>3</sup> está ausente;

o

(F) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; entonces

R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> alcoxi; y

R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los mismos, a un sujeto que lo necesite.

**[0070]** En una realización de la descripción se describe un método para tratar un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor de AMPA, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de un compuesto de Fórmula (IA) (así como Fórmula (II) y Fórmula (III)), así como sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (IA) (así como Fórmula (II) y Fórmula (III)), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (IA) (así como Fórmula (II) y Fórmula (III)), y metabolitos farmacéuticamente activos de Fórmula (IA) (así como Fórmula (II), y la Fórmula (III)).

**[0071]** El subtipo AMPA de receptores de glutamato son canales iónicos regulados por glutamato expresados principalmente en las membranas postsinápticas de las sinapsis excitadoras en el sistema nervioso central. Los receptores de AMPA se ensamblan como tetrámeros de subunidades. Mamíferos expresan cuatro subunidades de receptor de AMPA, llamadas GluA1-GluA4. En su entorno nativo, los tetrámeros GluA formadores de poros se asocian directa o indirectamente con numerosas proteínas auxiliares. La amplia variedad de proteínas que pueden participar en los complejos receptores de AMPA aumenta enormemente la capacidad de una neurona para sintonizar las características de respuesta de sus sinapsis.

**[0072]** Los receptores AMPA median la mayoría de la neurotransmisión rápida a través de espacios sinápticos. Sin embargo, dado que la actividad del receptor de AMPA es tan omnipresente dentro del SNC, el antagonismo general afecta a la mayoría de las áreas del SNC y produce efectos no deseados, como ataxia, sedación y/o mareos, que comparten todos los antagonistas del receptor de AMPA generales conocidos.

**[0073]** Con el fin de eludir los problemas con los efectos secundarios mencionados anteriormente, por la presente se propone que la modulación selectiva de complejos receptores AMPA asociados con TARP  $\gamma 8$  proporciona agentes terapéuticos eficaces que también eviten o reduzcan los efectos secundarios asociados con la administración de moduladores no selectivos del receptor AMPA. TARP  $\gamma 8$  se expresa principalmente en el hipocampo y la corteza, mientras que TARP  $\gamma 2$  se expresa principalmente en el cerebelo. En un aspecto, la modulación selectiva de TARP  $\gamma 8$  potencialmente evita la modulación de los complejos de receptores de AMPA asociados con TARP  $\gamma 2$ , que son más prevalentes en el cerebelo, reduciendo así los efectos secundarios asociados con el antagonismo general de AMPA (no dependiente/no selectivo de TARP).

**[0074]** P. ej., la modulación selectiva de complejos receptores con AMPA asociados a TARP  $\gamma 8$  se contempla como un antiepiléptico terapéutico con una reducción de los efectos eficaces anticonvulsivos/secundarios (p. ej., la sedación, la ataxia, y/o mareos) asociados con antagonistas de AMPA generales (no dependientes/no selectivos de TARP). De manera similar, la reducción de la sobreexcitabilidad del hipocampo, mediante la modulación selectiva de los complejos del receptor de AMPA asociado a TARP  $\gamma 8$ , puede conducir a la normalización de los síntomas de la esquizofrenia, y puede proteger contra la disminución posterior del volumen del hipocampo. En otro caso, atenuar selectivamente la excitabilidad del hipocampo, a través de la modulación selectiva de los complejos de receptores AMPA asociados con TARP  $\gamma 8$ , podría proporcionar un beneficio terapéutico a los pacientes con trastorno bipolar. Del mismo modo, la modulación selectiva de los complejos receptores de AMPA asociados con TARP  $\gamma 8$  dentro del hipocampo puede proporcionar un ansiolítico efectivo.

**[0075]** Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan compuestos que son moduladores selectivos de complejos de receptores AMPA asociados con TARP  $\gamma 8$ . Los compuestos que son moduladores selectivos de los complejos de receptores AMPA asociados a TARP  $\gamma 8$  mejoran y/o eliminan los efectos secundarios (p. ej., sedación, ataxia y/o mareos) de los moduladores de receptores AMPA generales (no dependientes/no selectivos de TARP).

**[0076]** En algunas realizaciones, se proporcionan en este documento compuestos que modulan selectivamente la actividad de los complejos que comprenden receptores de Glu-A1 asociados con la proteína TARP  $\gamma 8$ .

**[0077]** En una realización, la modulación selectiva de complejos del receptor de AMPA asociados a TARP  $\gamma 8$  se refiere a antagonismo selectivo de los complejos receptores de AMPA asociados con TARP  $\gamma 8$ . En otra realización, la modulación selectiva de los complejos del receptor de AMPA asociado a TARP  $\gamma 8$  se refiere a la inhibición parcial selectiva de los complejos de receptor de AMPA asociado a TARP  $\gamma 8$ . En una realización adicional, el antagonismo selectivo de los complejos del receptor de AMPA asociados con TARP  $\gamma 8$  se refiere a la modulación alostérica negativa de los complejos de receptores de AMPA asociados con TARP  $\gamma 8$ . La divulgación se refiere a métodos para usar los compuestos descritos en el presente documento para tratar sujetos diagnosticados o que padecen una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad del receptor AMPA. Estos métodos se logran administrando al sujeto un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son selectivos para la modulación de complejos de receptores AMPA asociados con TARP  $\gamma 8$ .

**[0078]** Una enfermedad, trastorno o afección mediada por receptor de AMPA incluye y no se limita a la isquemia cerebral, lesión en la cabeza, lesión de la médula espinal, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la corea de Huntington, la perturbación nerviosa de SIDA, epilepsia, trastorno mental, trastorno de movilidad, dolor, espasticidad, trastorno nervioso por toxina en los alimentos, diversas enfermedades neurodegenerativas, diversas enfermedades mentales, dolor crónico, migraña, dolor por cáncer, neuropatía diabética, encefalitis, encefalomiелitis diseminada aguda, polineuropatía desmielinizante aguda (síndrome de Guillain Barre), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Marchifava-Bignami, mielolisis pontina central, síndrome de Devic, enfermedad de Balo, mielopatía por VIH o HTLV, leucoencefalopatía multifocal progresiva, un trastorno desmielinizante secundario (p. ej., lupus eritematoso del SNC, poliarteritis, síndrome de Sjogren, sarcoidosis, vasculitis cerebral aislada, etc.), esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección mediada por AMPA es depresión, trastornos de ansiedad, depresión ansiosa, trastorno de estrés postraumático, epilepsia, esquizofrenia, esquizofrenia prodrómica o un trastorno cognitivo.

**[0079]** En un grupo de realizaciones, una enfermedad mediada por receptor AMPA, trastorno o condición es una condición relacionada a la hiperexcitabilidad del hipocampo. En una realización, se describen en el presente documento métodos para amortiguar selectivamente la actividad del hipocampo en el cerebro que comprenden la administración de los compuestos descritos en el presente documento a un sujeto que lo necesite. En una realización, se describen en el presente documento métodos para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por el receptor de AMPA que es la depresión, que comprende la administración de los compuestos descritos en el presente documento a un sujeto que lo necesita. Como se usa en este documento, la depresión incluye y no se limita

a depresión mayor, depresión psicótica, trastorno depresivo persistente, depresión posparto, trastorno afectivo estacional, depresión que es resistente a otros antidepresivos, depresión maníaca asociada con trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, y similares. En otra realización, se describen en el presente documento métodos para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por el receptor AMPA que es un trastorno de estrés postraumático (TEPT) que comprende la administración de compuestos descritos en el presente documento a un sujeto que lo necesite. En otra realización, se describen en el presente documento métodos para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por el receptor AMPA que es epilepsia, esquizofrenia o esquizofrenia prodrómica que comprende la administración de los compuestos descritos en el presente documento a un sujeto que lo necesite. En otra realización más, se describen en el presente documento métodos para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por el receptor AMPA que es un trastorno cognitivo que comprende la administración de los compuestos descritos en el presente documento a un sujeto que lo necesite. Como se usa en el presente documento, el trastorno cognitivo incluye y no se limita a deterioro cognitivo leve, amnesia, demencia, delirio, deterioro cognitivo asociado con trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicóticos y similares.

**[0080]** En algunas realizaciones, la administración de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es eficaz en la prevención de la enfermedad; p. ej., prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

**[0081]** Adicionales formas de realización, características y ventajas de la invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

**[0082]** La invención puede ser más completamente apreciada por referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales.

#### Ciertas definiciones

**[0083]** Tal como se usa en el presente documento, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en el presente documento en su sentido abierto, no limitante.

**[0084]** El término "alquilo" se refiere a un grupo lineal o alquilo de cadena ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo C<sub>1-6</sub> alquilo. En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo C<sub>1-5</sub> alquilo. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me) etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que a la luz de la habilidad ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

**[0085]** El término "haloalquilo" se refiere a un grupo lineal o alquilo de cadena ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena y que tiene al menos uno de los hidrógenos reemplazados con un halógeno. En algunas realizaciones, un grupo haloalquilo es un grupo C<sub>1-6</sub> haloalquilo. En algunas realizaciones, un grupo haloalquilo es un grupo C<sub>1-5</sub> haloalquilo. Un sustituto ejemplar es el flúor. Los grupos alquilo sustituidos preferidos de la invención incluyen grupos alquilo trihalogenados tales como grupos trifluorometilo. Haloalquilo incluye y no está limitado a -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y similares.

**[0086]** El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, no aromáticos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

**[0087]** El término "alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo al resto de la molécula. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo C<sub>1-6</sub> alcoxi. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo C<sub>1-5</sub> alcoxi. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi, etc.

**[0088]** El término "haloalcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo al resto de la molécula y que tiene al menos uno de los hidrógenos reemplazados con un halógeno. En algunas realizaciones, un grupo haloalcoxi es un grupo C<sub>1-6</sub> haloalcoxi. En algunas realizaciones, un grupo haloalcoxi es un grupo C<sub>1-5</sub> haloalcoxi. Haloalcoxi incluye y no se limita a -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Cl, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> y similares.

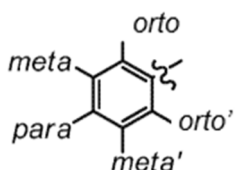
**[0089]** Los términos "tiofenilo" y "tienilo" se usan indistintamente

**[0090]** El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo, o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

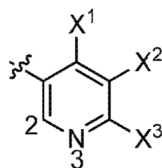
**[0091]** Los términos "bencilo" y -CH<sub>2</sub>-fenilo se utilizan indistintamente

[0092] El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado porta uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, la sustitución debe ocurrir en cualquier posición de valencia permitida en el sistema. En los casos donde un grupo o grupo específico no se señala expresamente como opcionalmente sustituido o sustituido con cualquier sustituyente especificado, se entiende que dicho grupo o grupo es destinado a ser no sustituido.

[0093] Los términos "para", "meta", y "orto" tienen los significados como se entiende en la técnica. Así, p. ej., un grupo fenilo completamente sustituido tiene sustituyentes en ambas posiciones "orto"(o) adyacentes al punto de unión del anillo de fenilo, ambas posiciones "meta" (m) y la posición "para" (p) frente al punto de unión. Para aclarar aún más la posición de los sustituyentes en el anillo de fenilo, las 2 posiciones orto diferentes se designarán como orto y orto' y las 2 posiciones meta diferentes como meta y meta' como se ilustra a continuación.



[0094] Cuando se hace referencia a los sustituyentes en un grupo piridilo, los términos "para", "meta", y "orto" se refieren a la colocación de un sustituyente con respecto al punto de unión del anillo de piridilo. Por ejemplo, la estructura a continuación se describe como 3-piridilo con el sustituyente  $X^1$  en la posición orto, el sustituyente  $X^2$  en la posición meta y el sustituyente  $X^3$  en la posición para:



[0095] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas aquí no están calificadas con el término "acerca de". Se entiende que, ya sea que el término "acerca de" se use explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento debe referirse al valor dado real, y también a la aproximación a dicho valor dado que se deduciría razonablemente basado en la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. Siempre que se da un rendimiento como porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a relaciones de masa, a menos que se indique de manera diferente.

[0096] Los términos solución "tamponada" o solución "búfer" se usan aquí de forma intercambiable de acuerdo con su norma significada. Las soluciones tamponadas se usan para controlar el pH de un medio, y los expertos en la materia conocen su elección, uso y función. Ver, p. ej., GD Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, p. 261, 5ª ed. (2005), que describen, entre otras cosas, soluciones tampón y cómo las concentraciones de los componentes del tampón se relacionan con el pH del tampón. Por ejemplo, se obtiene una solución tamponada añadiendo  $MgSO_4$  y  $NaHCO_3$  a una solución en una relación 10:1 p/p para mantener el pH de la solución en aproximadamente 7,5.

[0097] Cualquier fórmula dada en el presente documento está destinada a representar compuestos que tienen las estructuras representadas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada aquí pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula general, y sus mezclas, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en este documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismas. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, *isómeros cis* y *trans*), como tautómeros o como atropisómeros.

[0098] También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o es la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros".

[0099] Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereoisómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene

un centro asimétrico, p. ej., está unido a cuatro grupos diferentes, y es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros ( $\pm$ )- o (-)- respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

**[0100]** Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura compuesta particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones  $\pi$  y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro de fenilo nitrometano, que también se forman por tratamiento con ácido o base.





**[0101]** Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

**[0102]** Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden por lo tanto producirse como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como mezclas de los mismos.

**[0103]** A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y las reivindicaciones pretende inducir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

**[0104]** Ciertos ejemplos contienen estructuras químicas que se representan como un enantiómero absoluto pero están destinadas a indicar material enantiopuro que es de configuración desconocida. En estos casos, se utiliza (R\*) o (S\*) en el nombre para indicar que se desconoce la estereoquímica absoluta del estereocentro correspondiente. Por lo tanto, un compuesto designado como (R\*) se refiere a un compuesto enantiopuro con una configuración absoluta de (R) o (S). En los casos en que se ha confirmado la estereoquímica absoluta, las estructuras se nombran usando (R) y (S).

**[0105]** Los compuestos de la invención también pueden existir como "rotámeros", es decir, isómeros conformacionales que se producen cuando se ve obstaculizada la rotación que lleva a diferentes conformaciones, lo que resulta una barrera de energía rotacional que hay que superar para convertir un isómero conformacional a otro.

**[0106]** Los símbolos  y  se utilizan en el sentido de la misma disposición espacial en estructuras químicas se muestra en el presente documento. Análogamente, los símbolos  y  se usan significando la misma disposición espacial en las estructuras químicas mostradas aquí.

**[0107]** Una línea ondulada "~~~~" indica el punto de unión al resto de la molécula.

**[0108]** Además, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende referirse también a hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos, incluso si tales formas no se enumeran explícitamente. Ciertos compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)), o sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III)), y la Fórmula (IA)) se pueden obtener como solvatos. Los solvatos incluyen aquellos formados a partir de la interacción o formación de complejos de los compuestos de la invención con uno o más solventes, ya sea en solución o en forma sólida o cristalina. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y los solvatos son hidratos. Además, ciertas formas cristalinas de compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)) se pueden obtener como cocristales. En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en forma cristalina. En otras realizaciones, las formas cristalinas de los compuestos de Fórmula (I) eran de naturaleza cúbica. En otras realizaciones, se obtuvieron sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) en forma cristalina. En otras realizaciones más, los compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en una de varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica o como una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se convierten en solución entre una o más formas cristalinas y/o formas polimórficas.

**[0109]** La referencia a un compuesto en el presente documento representa una referencia a cualquiera de: (a) la forma realmente mencionada de dicho compuesto, y (b) cualquiera de las formas de dicho compuesto en el medio en donde se está considerando el compuesto cuando se nombra. Por ejemplo, la referencia en el presente documento a un compuesto tal como R-COOH abarca la referencia a cualquiera de, p. ej., R-COOH<sub>(s)</sub>, R-COOH<sub>(sol)</sub> y R-COO<sup>-</sup><sub>(sol)</sub>. En este ejemplo, R-COOH<sub>(s)</sub> se refiere al compuesto sólido, como podría ser, p. ej., en una tableta o alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH<sub>(sol)</sub> se refiere a la forma no disociada del compuesto en un

disolvente; y  $R\text{-COO}^-_{(\text{sol})}$  se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un ambiente acuoso, ya sea que dicha forma disociada se derive de  $R\text{-COOH}$ , de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que produzca  $R\text{-COO}^-$ , tras la disociación en el medio considerado. En otro ejemplo, una expresión como "exponer una entidad al compuesto de fórmula  $R\text{-COOH}$ " se refiere a la exposición de dicha entidad a la forma, o formas, del Compuesto  $R\text{-COOH}$  que existe en el medio en que tal exposición tiene lugar. En otro ejemplo más, una expresión tal como "hacer reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula  $R\text{-COOH}$ " se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en la forma o formas químicamente relevantes de dicha entidad que existe en el medio en donde tiene lugar tal reacción, con (b) la forma o formas químicamente relevantes del compuesto  $R\text{-COOH}$  que existe en el medio en donde tiene lugar dicha reacción. A este respecto, si dicha entidad se encuentra, p. ej., en un ambiente acuoso, se entiende que el compuesto  $R\text{-COOH}$  está en el mismo medio y, por lo tanto, la entidad está expuesta a especies como  $R\text{-COOH}_{(\text{aq})}$  y/o  $R\text{-COO}^-_{(\text{aq})}$ , donde el subíndice "(aq)" significa "acuoso" de acuerdo con su significado convencional en química y bioquímica. Se ha elegido un grupo funcional de ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; sin embargo, esta elección no pretende ser una limitación, sino una mera ilustración. Se entiende que se pueden proporcionar ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen pero no se limitan a hidroxilo, miembros básicos de nitrógeno, tales como aquellos en aminas, y cualquier otro grupo que interactúa o se transforma de acuerdo con los modos conocidos en el medio que contiene el compuesto. Dichas interacciones y transformaciones incluyen, entre otras, disociación, asociación, tautomerismo, solvolisis, incluida la hidrólisis, la solvatación, incluida la hidratación, la protonación y la desprotonación. No se proporcionan más ejemplos a este respecto en este documento porque cualquiera de las habilidades ordinarias en la técnica conoce estas interacciones y transformaciones en un medio dado.

**[0110]** En otro ejemplo, un compuesto de ion híbrido se abarca aquí haciendo referencia a un compuesto que se sabe forma un ion de ion híbrido, incluso si no se nombra explícitamente en su forma de ion híbrido. Términos como zwitterion, zwitteriones y sus sinónimos compuesto(s) de ion híbrido son nombres respaldados por IUPAC estándar que son bien conocidos y forman parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. En este sentido, el nombre zwitterion se le asigna la identificación de nombre CHEBI: 27369 por el diccionario de entidades moleculares de Entidades Químicas de Interés Biológico (ChEBI). Como generalmente se sabe, un compuesto de ion híbrido o ion híbrido es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. Algunas veces estos compuestos se denominan por el término "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque este último término es considerado por otras fuentes como un nombre inapropiado. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ , y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma de zwitterion  $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$ . Los iones bipolares, los compuestos iónicos bipolares, las sales internas y los iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de esta invención, como lo apreciarían en cualquier caso los expertos en la materia. Debido a que no hay necesidad de nombrar todas y cada una de las formas de realización que serían reconocidas por los expertos en la técnica, no se dan explícitamente estructuras de los compuestos zwitteriónicos que están asociados con los compuestos de esta invención. Sin embargo, son parte de las realizaciones de esta invención. No se proporcionan ejemplos adicionales a este respecto en este documento porque cualquiera de los expertos en la técnica conoce las interacciones y transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado.

**[0111]** Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con  $^{14}\text{C}$ ), estudios cinéticos de reacción (con, p. ej.,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), técnicas de detección o formación de imágenes [como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía calculada de emisión de fotones individuales (SPECT)] que incluye ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  o  $^{11}\text{C}$  puede ser particularmente preferido para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución por isótopos más pesados como el deuterio o el tritio (es decir,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, p. ej., una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y los profármacos de los mismos generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

**[0112]** Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada aquí, la selección de un resto particular de una lista de especies posibles para una variable especificada no pretende definir la misma elección de la especie para la variable que aparece en otro lugar. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie de una lista específica es independiente de la elección de la especie para la misma variable en otra parte de la fórmula, a menos que se indique lo contrario.

**[0113]** De acuerdo con las consideraciones interpretativas anteriores sobre las asignaciones y la nomenclatura, se

entiende que la referencia explícita en el presente documento a un conjunto implica, cuando sea químicamente significativo y, a menos que se indique lo contrario, una referencia independiente a las realizaciones de dicho conjunto, y la referencia a todas y cada una de las posibles realizaciones de subconjuntos del conjunto se refieren explícitamente.

**[0114]** A modo de un primer ejemplo sobre la terminología sustituyente, si el sustituyente  $S^1_{ejemplo}$  es uno de  $S_1$  y  $S_2$ , y el sustituyente  $S^2_{ejemplo}$  es uno de  $S_3$  y  $S_4$ , entonces estas asignaciones se refieren a realizaciones de esta invención dadas de acuerdo con las opciones  $S^1_{ejemplo}$  es  $S_1$  y  $S^2_{ejemplo}$  es  $S_3$ ;  $S^1_{ejemplo}$  es  $S_1$  y  $S^2_{ejemplo}$  es  $S_4$ ;  $S^1_{ejemplo}$  es  $S_2$  y  $S^2_{ejemplo}$  es  $S_3$ ;  $S^1_{ejemplo}$  es  $S_2$  y  $S^2_{ejemplo}$  es  $S_4$ ; y equivalentes de cada una de esas opciones. La terminología más corta " $S^1_{ejemplo}$  es uno de  $S_1$  y  $S_2$ , y el  $S^2_{ejemplo}$  es uno de  $S_3$  y  $S_4$ " se usa en consecuencia en este documento por razones de brevedad, pero no a modo de limitación. El primer ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. La convención anterior dada aquí para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{28}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ , PG, LG,  $R^a$ ,  $Hal^1$ , y  $Hal^2$ , y cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en la presente memoria.

**[0115]** Además, cuando se da más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las realizaciones de esta invención comprenden los diversos grupos que se pueden hacer a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y equivalentes de las mismas. A modo de segundo ejemplo sobre la terminología del sustituyente, si se describe aquí que el sustituyente  $S_{ejemplo}$  es uno de  $S_1$ ,  $S_2$  y  $S_3$ , este listado se refiere a realizaciones de esta invención para las cuales el  $S_{ejemplo}$  es  $S_1$ ;  $S_{ejemplo}$  es  $S_2$ ;  $S_{ejemplo}$  es  $S_3$ ;  $S_{ejemplo}$  es uno de  $S_1$  y  $S_2$ ;  $S_{ejemplo}$  es uno de  $S_1$  y  $S_3$ ;  $S_{ejemplo}$  es uno de  $S_2$  y  $S_3$ ;  $S_{ejemplo}$  es uno de  $S_1$ ,  $S_2$  y  $S_3$ ; y  $S_{ejemplo}$  es cualquier equivalente de cada una de estas opciones. La terminología más corta " $S_{ejemplo}$  es uno de  $S_1$ ,  $S_2$  y  $S_3$ " se usa en consecuencia aquí en aras de la brevedad, pero no a modo de limitación. El segundo ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. La convención anterior dada aquí para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ , PG, LG,  $R^a$ ,  $Hal^1$ , y  $Hal^2$  y cualquier otro símbolo de sustituyente genérico usado en este documento.

**[0116]** La nomenclatura " $C_{i-j}$ " con  $j > i$ , cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, se refiere a realizaciones de esta invención para las cuales todos y cada uno del número de miembros de carbono, desde  $i$  hasta  $j$  incluyendo  $i$  y  $j$ , se realiza independientemente. A modo de ejemplo, el término  $C_{1-3}$  se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono ( $C_1$ ), realizaciones que tienen dos miembros de carbono ( $C_2$ ) y realizaciones que tienen tres miembros de carbono ( $C_3$ ).

**[0117]** El término  $C_{n-m}$  alquilo se refiere a una cadena alifática, ya sea lineal o ramificada, con un número total  $N$  de miembros de carbono en la cadena que satisface  $n \leq N \leq m$ , con  $m > n$ . Cualquier disustituyente al que se hace referencia en el presente documento pretende abarcar las diversas posibilidades de unión cuando se permiten más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente -A-B-, donde  $A \neq B$ , se refiere aquí a dicho disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a dicho disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

**[0118]** La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), la Fórmula (III), y la Fórmula (IA)), preferiblemente de los descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados aquí. También se describen métodos de tratamiento que usan tales sales.

**[0119]** El término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o que se puede aprobar por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que está listado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente, en humanos.

**[0120]** Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de un ácido libre o una base de compuestos representados por la Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)) que son no tóxicos, biológicamente tolerables o biológicamente adecuados para la administración al sujeto. Debe poseer la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Ver, en general, GS Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50: 6665-72, SM Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66: 1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellos que son farmacológicamente efectivos y adecuados para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida. Un compuesto de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico o ambos tipos de grupos funcionales, y en consecuencia reaccionar con una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

**[0121]** Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros,

5 acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzolatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

10 **[0122]** Cuando los compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)) contienen un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método adecuado disponible en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como el ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, tal como ácido mandélico, 15 ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico, ácido glutárico o ácido glutámico, un ácido aromático, como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, como ácido laurilsulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como los ejemplos en este documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología.

20 **[0123]** Cuando el compuesto de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, p. ej., tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla de bases compatible como los dados como ejemplos en este documento, y cualquier otra base y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales derivadas de aminoácidos, tales como *N*-metilo-D-glucamina, lisina, colina, glicina y arginina, amoniaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, como trometamina, bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

25 **[0124]** La divulgación también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de la Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), Fórmula (III), y la Fórmula (IA)), y métodos de tratamiento que emplean los profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* a través de un proceso químico o fisiológico tal como solvolisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (p. ej., un profármaco al ser llevado a pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, biológicamente tolerable, y de otra manera biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Se describen procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados, p. ej., en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

30 **[0125]** Los profármacos ejemplares incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (p. ej., dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo ácido amino, hidroxilo o carboxílico libre de un compuesto de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)). Los ejemplos de residuos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos naturales, comúnmente designados por símbolos de tres letras, así como 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gammaaminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, 35 ornitina y metionina sulfona.

40 **[0126]** Se pueden producir tipos adicionales de profármacos, p. ej., derivatizando grupos carboxilo libres de estructuras de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)) como ésteres de amidas o alquilo. Los ejemplos de amidas incluyen los derivados del amoniaco, las alquilaminas primarias  $C_{1-6}$  y las di ( $C_{1-6}$  alquilo) aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillo heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de amidas incluyen las que se derivan de amoniaco, aminas  $C_{1-3}$  alquilo primarias y di ( $C_{1-2}$  alquilo) aminas. Los ejemplos de ésteres de la invención incluyen ésteres de  $C_{1-7}$  alquilo,  $C_{5-7}$  cicloalquilo, fenilo y fenilo ( $C_{1-6}$  alquilo). Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. Los profármacos también se pueden preparar derivatizando grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos como los descritos en Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev, 1996, 19, 115-130. Los derivados de carbamato de los grupos hidroxilo y amino también pueden producir profármacos. Los derivados de carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de los grupos hidroxilo también pueden proporcionar profármacos. Derivatización de grupos hidroxilo como éteres (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en donde el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades de éter, amina o ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un aminoácido éster como se describe anteriormente, también es útil para producir profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en Robinson et al., J Med Chem.



1996, 39 (1), 10-18. Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármacos pueden incorporar grupos que incluyen funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

5 **[0127]** La presente descripción también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), Fórmula (III), y la Fórmula (IA)), que también pueden ser utilizados en los métodos de la invención. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I) (así como Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (IA)) (según corresponda) o sal del mismo. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse usando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Ver, p. ej., Bertolini, et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan y col., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev R es. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug R es. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Diseño de profármacos (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (KrogsgaardLarsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

15 **[0128]** Los compuestos de Fórmula (I) (así como la Fórmula (II), Fórmula (III), y la Fórmula (IA)) y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente activos de la presente invención son útiles como moduladores del receptor AMPA en los métodos de la divulgación. Como tales moduladores, los compuestos pueden actuar como antagonistas, agonistas o agonistas inversos. El término "moduladores" incluye tanto inhibidores como activadores, donde "inhibidores" se refieren a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente la expresión o actividad del receptor AMPA, y los "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan o regulan al alza la expresión o actividad del receptor AMPA.

25 **[0129]** El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no es tóxica, es biológicamente tolerable y de otro modo biológicamente adecuado para la administración a un sujeto, como una sustancia inerte, agregada a una composición farmacológica o utilizada de otro modo como vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente y que sea compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

30 **[0130]** El término "sujeto" incluye a los humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en el presente documento.

35 **[0131]** El término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (p. ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (p. ej., estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

45 **[0132]** En los métodos de tratamiento de acuerdo con la descripción, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención a un sujeto que padece o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección de este tipo. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para lograr generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las cantidades o dosis efectivas de los compuestos de la presente invención pueden determinarse por métodos de rutina tales como modelado, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores de rutina, p. ej., el modo o vía de administración o administración de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (p. ej., BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2,5 g/día.

50 **[0133]** "Compuestos de la presente invención" y expresiones equivalentes, pretenden abarcar compuestos de la Fórmula (I) como se describe aquí, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, p. ej., hidratos, donde el contexto así lo permite. Del mismo modo, la referencia a los intermedios, ya sea que se reivindicuen o no, está destinada a abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

60 **[0134]** Una vez que se ha producido la mejora de la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel en donde se mantenga el efecto terapéutico o

profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

- 5 **[0135]** Además, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. Los ingredientes activos adicionales pueden administrarse por separado con un compuesto de la invención o incluirse con dicho agente en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una realización ejemplar, los ingredientes activos adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que son efectivos en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad de orexina, como otro modulador de orexina o un compuesto activo contra otro objetivo asociado con la condición particular, trastorno o enfermedad. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (p. ej., al incluir en la combinación un compuesto que potencia la potencia o efectividad de un agente activo de acuerdo con la invención), disminuir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida del agente activo de acuerdo con la invención.
- 10
- 15 **[0136]** Se utilizan los compuestos de la invención, solo o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 **[0137]** Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos pueden prepararse usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de composición conocidas o que estén disponibles para los expertos en la materia. Las composiciones pueden administrarse en los métodos descritos por una vía de administración adecuada, p. ej., vía oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.
- 25 **[0138]** La preparación puede estar en forma de tabletas, cápsulas, bolsitas, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.
- 30 **[0139]** Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma de tabletas o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos pueden formularse para producir una dosis de, p. ej., de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Por ejemplo, una dosis diaria total de aproximadamente 5 mg a 5 g diarios se puede lograr dosificando una, dos, tres o cuatro veces al día.
- 35 **[0140]** Las tabletas orales pueden incluir un compuesto de acuerdo con la invención mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los ejemplos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), almidón glicolato de sodio, microcristalina celulosa y ácido alginico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.
- 40 **[0141]** Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina duras y blandas. Para preparar cápsulas de gelatina duras, los compuestos de la invención pueden mezclarse con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el compuesto de la invención con agua, un aceite tal como aceite de maní o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.
- 45 **[0142]** Los líquidos para la administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o se pueden liofilizar o presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, p. ej., aceite (p. ej., aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (p. ej., metilo o propilo p-hidroxibenzoato o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes.
- 50 **[0143]** Los agentes activos de esta invención también se pueden administrar mediante rutas no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, incluyendo rutas intravenosas, intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en
- 55
- 60
- 65

aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se presentarán en forma de dosis unitarias, como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis múltiples, como viales de los que se puede extraer la dosis adecuada, o en forma sólida o preconcentrado que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas pueden variar de aproximadamente 1 a 1000/g/kg/minuto de compuesto, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que varía de varios minutos a varios días.

**[0144]** Para la administración tópica, los compuestos pueden mezclarse con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10% del fármaco al vehículo. Otro modo de administrar los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar el suministro transdérmico. Los compuestos de la invención pueden administrarse alternativamente en métodos de esta descripción por inhalación, por vía nasal u oral, p. ej., en una formulación de pulverización que también contiene un vehículo adecuado.

**[0145]** Los compuestos ejemplares útiles en los métodos de la descripción se describirán ahora por referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente para que los sustituyentes deseados en última instancia se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definieron anteriormente en referencia a la Fórmula (I), así como a la Fórmula (IA). Se pueden realizar reacciones entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden realizarse en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

#### Abreviaturas

##### [0146]

Tabla 3. Las abreviaturas y acrónimos utilizados en el presente documento incluyen lo siguiente.

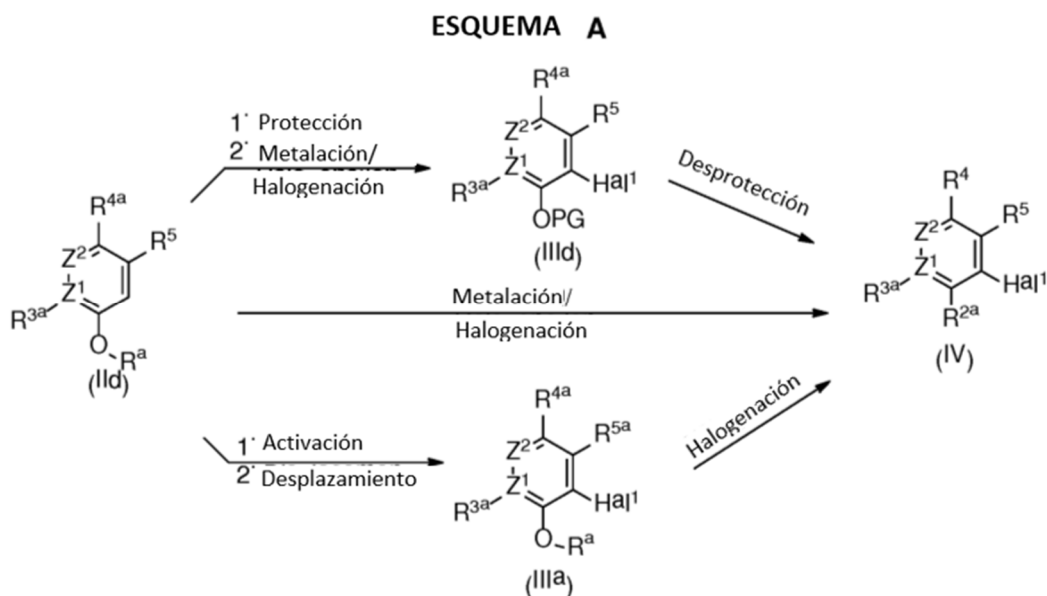
| Término                                 | Acrónimo/Abreviatura          |
|---|-------------------------------|
| 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo)    | ABCN                          |
| Anhídrido acético                       | Ac <sub>2</sub> O             |
| Acetonitrilo                            | ACN, MeCN                     |
| Ácido acético                           | AcOH                          |
| Azobisisobutironitrilo                  | AIBN                          |
| 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo | BINAP                         |
| terc-butilcarbamoilo                    | BOC                           |
| Tierra de diatomeas                     | Celite 545, Celite®           |
| Cloruro de metileno, diclorometano      | DCM                           |
| N, N-diisopropiletilamina               | DIPEA, DIEA, de base de Hunig |
| N,N-dimetilformamida                    | DMF                           |
| Dimetilsulfóxido                        | DMSO                          |
| Deutero-dimetilo sulfóxido              | DMSO-d <sub>6</sub>           |
| Difenilfosfino ferroceno                | dppf                          |
| Di-terc-butilfosfino ferroceno          | dtbpf                         |
| Ionización por electropulverización     | ESI                           |
| Acetato de etilo                        | EtOAc, o EA, o AcOEt          |
| Etanol                                  | EtOH                          |
| Cromatografía en columna flash          | FCC                           |
| Ácido acético                           | HOAc                          |
| Cromatografía líquida de alta presión   | HPLC                          |
| Alcohol isopropílico                    | IPA                           |
| Deterometanoles                         | MeOD-d <sub>4</sub>           |
| Metanol                                 | MeOH                          |
| Sodio terc-butóxido                     | NaOtBu                        |
| N-bromosuccinimida                      | NBS                           |

(Continuación)

| Término  | Acrónimo/Abreviatura                               |
|--|--|
| Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)  | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>                 |
| Tris(dibencilideneacetona (dipaladio (0)   | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>                 |
| [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)                                 | PdCl <sub>2</sub> (dtbpf)                          |
| Paladio(II) bis(trifenilfosfina), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) dicloruro de | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| Trifenilfosfina  | PPh <sub>3</sub>                                   |
| Precipitado  | ppt  |
| Temperatura ambiente   | Rt   |
| [2-(Trimetilsililo)etoxi]metilo acetal   | SEM  |
| Cromatografía de fluidos supercríticos   | SFC  |
| Trietilamina   | TÉ   |
| Ácido trifluoroacético   | TFA  |
| Anhídrido tritluoroacético   | TFAA   |
| Tetrahidrofurano   | THF  |

## EJEMPLOS PREPARATIVOS

[0147] Los compuestos ejemplares útiles en los métodos de la descripción se describirán ahora con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos seguir.



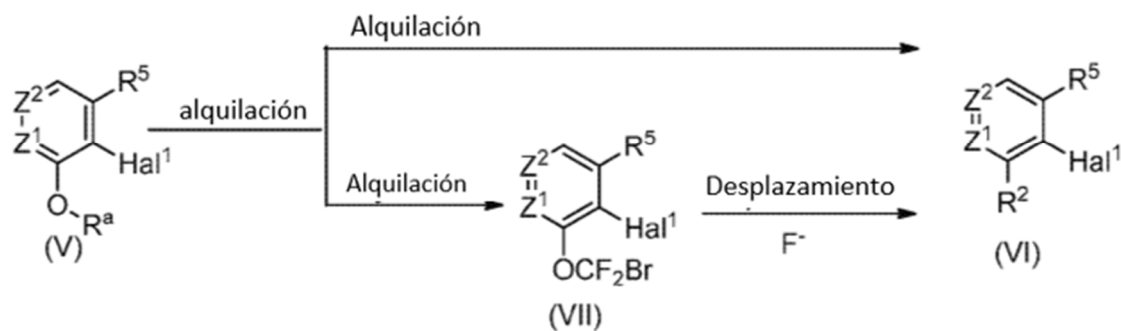
[0148] De acuerdo con el ESQUEMA A, un compuesto de fenol de Fórmula (II), donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, R<sup>5</sup> es -Cl, y R<sup>a</sup> es H, está protegido con un grupo protector (PG), donde PG es un grupo protector de fenol convencional, tal como metoximetilo éter (MOM), en condiciones conocidas por un experto en la materia. La metalación posterior seguida de halogenación proporciona un compuesto de Fórmula (IIIa). Por ejemplo, la reacción de un fenol protegido con una base fuerte como n-butilo litio (nBuLi) y similares, a una temperatura como -78°C, en un disolvente adecuado como THF y similares, y un electrófilo La fuente de halógeno como el yodo proporciona un compuesto de Fórmula (IIIa), donde Hal<sup>1</sup> es -I y PG es metoximetilo éter. La eliminación del grupo protector en un compuesto de Fórmula (IIIa) usando condiciones conocidas por un experto en la técnica proporciona un compuesto de Fórmula (IV), donde R<sup>2a</sup> es -OH. Por ejemplo, la reacción con un ácido tal como HCl, en un disolvente tal como dioxano, éter y similares, a temperaturas que oscilan entre 20 y 50°C, proporciona un compuesto de Fórmula (IV). En un método preferido, el ácido es HCl en dioxano. En un método similar, un compuesto de Fórmula (II), donde un Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> es N, R<sup>5</sup> es -Cl y R<sup>a</sup> es H, también está protegido con un grupo protector adecuado, empleando métodos previamente descritos para proporcionar un compuesto de Fórmula (IIIa). Un compuesto de Fórmula (IIIb) se hace reaccionar bajo condiciones de metalación/halogenación anteriormente descritos para proporcionar un compuesto de Fórmula (IV) donde uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> es N, R<sup>5</sup> es -Cl, R<sup>a</sup> es H, y Hal<sup>1</sup> es -I. La eliminación del grupo protector en un compuesto de Fórmula (IIIb) usando condiciones conocidas por un experto en la técnica proporciona un compuesto de Fórmula (IV), donde R<sup>2a</sup> es -OH.

[0149] En un método alternativo, un compuesto de Fórmula (II), donde R<sup>a</sup> es haloalquilo -C<sub>1-5</sub> y R<sup>5</sup> es -Cl, se desprotona con una base fuerte tal como n-butilo litio (n-BuLi), y similares, a una temperatura tal como -78°C, en un

disolvente adecuado tal como THF y similares, y una fuente de halógeno electrófilo tal como I<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, N-yodosuccinimida (NIS), N-bromosuccinimida (NBS), y similares, para proporcionar un compuesto de Fórmula (IV), donde Hal<sup>1</sup> es -I o -Br, R<sup>2a</sup> es -C<sub>1-5</sub>haloalcoxi, y R<sup>5</sup> es -Cl.

- 5 **[0150]** Un compuesto fenólico de Fórmula (IIId), donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, R<sup>4a</sup> es -OH, R<sup>5</sup> es -Cl, R<sup>a</sup> es -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, se hace reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico, a base adecuada tal como fosfato de potasio, en un disolvente tal como tolueno, y similares, a una temperatura de aproximadamente 0°C a temperatura ambiente, para proporcionar un compuesto activado de Fórmula (IIIa), donde R<sup>4a</sup> es -OLG, donde LG es un triflato. Desplazamiento de -OLG, donde LG es un triflato, en un compuesto de Fórmula (IIIa) con una fuente de cianuro, como el cianuro de zinc, en presencia de un catalizador de paladio como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y similares, en un disolvente adecuado tal como DMF, que emplea calentamiento convencional, a una temperatura tal como 120°C, proporciona un compuesto de benzonitrilo de Fórmula (IIIa), donde R<sup>4a</sup> es -CN. Un compuesto de benzonitrilo de Fórmula (IIIa), donde R<sup>4a</sup> es -CN, se desprotona con una base mixta de Zn/Li, tal como complejo de cloruro de litio de cloruro de zinc 2,2,6,6-tetrametilpiperidida (TMPZnCl\*LiCl), en un adecuado solvente tal como THF, empleando calentamiento convencional a una temperatura tal como 60°C por un período de 16 h, y luego tratado con un electrófilo tal como yodo a una temperatura tal como 60°C para proporcionar un compuesto de Fórmula (IV) donde R<sup>4</sup> es -CN y Hal<sup>1</sup> es -I.

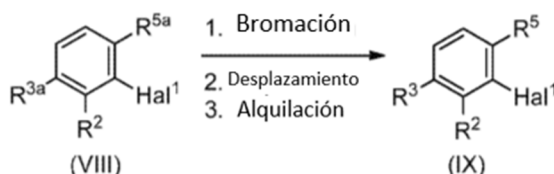
### ESQUEMA B



- 35 **[0151]** De acuerdo con el ESQUEMA B, un compuesto de Fórmula (V), donde R<sup>5</sup> es halo, Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> son C o N (en donde tanto Z<sup>1</sup> como Z<sup>2</sup> no pueden ser N), Hal<sup>1</sup> es -I y R<sup>a</sup> es H; se trata con un reactivo alquilante como clorodifluoroacetato de sodio o dietilo (bromodifluorometilo)fosfonato, en presencia de una base como hidróxido de potasio, carbonato de cesio y similares, en un disolvente adecuado como acetonitrilo, DMF, agua y similares, empleando calentamiento y enfriamiento convencionales, a temperaturas que oscilan entre -78°C y 100°C, para proporcionar un compuesto difluorometoxi de Fórmula (VI) donde R<sup>2</sup> es -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi.

- 40 **[0152]** Un compuesto de Fórmula (V), donde R<sup>5</sup> es halo, Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> son C o N (en donde tanto Z<sup>1</sup> como Z<sup>2</sup> no pueden ser N), Hal<sup>1</sup> es -I y R<sup>a</sup> es H; se trata con un reactivo alquilante como dibromodifluorometano, y similares, en presencia de una base como un terc-butóxido de potasio, en un disolvente adecuado como DMF, empleando enfriamiento y calentamiento convencionales, a temperaturas que oscilan entre 0°C y 80°C, para proporcionar un compuesto bromodifluorometoxi de Fórmula (VII). Un compuesto de bromodifluorometoxi de Fórmula (VII) se trata con una fuente de fluoruro como el tetrafluoroborato de plata, en un disolvente adecuado como DCM, empleando enfriamiento convencional, a temperaturas que oscilan entre -78°C y R<sup>1</sup>, para proporcionar un compuesto de fórmula trifluorometoxi (VI) donde R<sup>2</sup> es -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi.

### ESQUEMA C



- 55 **[0153]** De acuerdo con el Esquema C, un compuesto de Fórmula (VIII), donde R<sup>2</sup> es halo, R<sup>5a</sup> es -CH<sub>3</sub>, y Hal<sup>1</sup> es -I, se trata con un reactivo tal como bromación NBS, en presencia de un catalizador adecuado tal como AIBN, ABCN y similares, en un disolvente adecuado tal como tetracloruro de carbono, empleando calentamiento convencional, a una temperatura tal como 90°C, para proporcionar un compuesto de bromuro de metilo donde R<sup>5a</sup> es -CH<sub>2</sub>Br. La reacción posterior de un compuesto de bromuro de metilo, donde R<sup>5a</sup> es -CH<sub>2</sub>Br, con una fuente de cianuro como el cianuro de potasio, en un solvente adecuado como DMF y agua, empleando calentamiento convencional, a una temperatura de 40°C, proporciona un compuesto de Fórmula (IX), donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>2</sub>CN.

[0154] Un compuesto de Fórmula (IX), donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>2</sub>CN, se hace reaccionar adicionalmente con un agente alquilante tal como yodometano, 1,2-dibromoetano, 1,3-dibromopropano y similares, en presencia de una base tal como diisopropilamida de litio (LDA), NaH y similares, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, empleando enfriamiento convencional a temperaturas que oscilan entre -78°C y R<sup>t</sup>, para proporcionar un compuesto de Fórmula (X), donde R<sup>5</sup> es -CH(CH<sub>3</sub>)CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, o -C<sub>3-6</sub> cicloalquilo sustituido con CN.

ESQUEMA D



[0155] De acuerdo con el ESQUEMA D, un compuesto de bromuro de metilo de Fórmula (IX) donde R<sup>2</sup> es -halo, R<sup>5a</sup> es -CH<sub>2</sub>Br, y Hal<sup>1</sup> es -I, se hace reaccionar en una reacción de desplazamiento con una amina heterocíclica de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituida, disponible comercialmente o disponible sintéticamente, tal como morfolina, piperidina, N-metilpiperazina y similares, en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DCM, para dar un compuesto de Fórmula (X), donde R<sup>2</sup> es -Cl, R<sup>5</sup> es una amina heterocíclica opcionalmente sustituida de 5-6 miembros, tal como morfolinilo, piperidinilo, o N-metilpiperazinilo, y Hal<sup>1</sup> es -I.

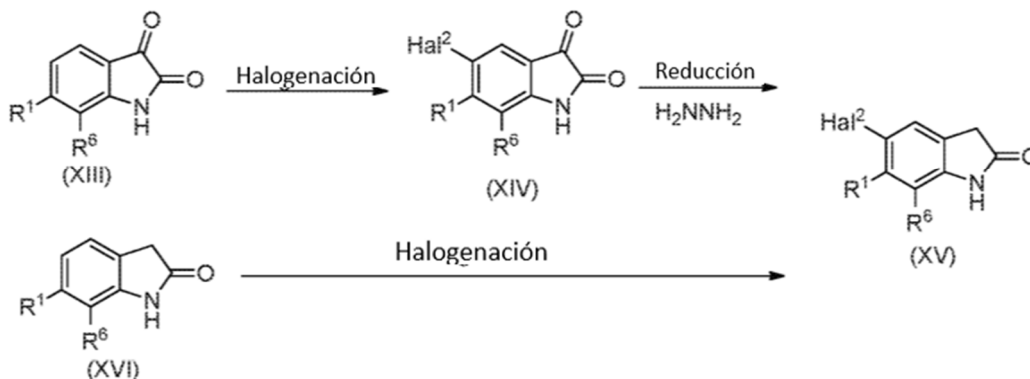
ESQUEMA E



[0156] Según el ESQUEMA D, un compuesto de Fórmula (XI), donde R<sup>3</sup> es -Br, y Hal<sup>1</sup> es -Br, se amina en condiciones conocidas por un experto en la técnica, para proporcionar un compuesto de Fórmula (XII). P. ej., un compuesto de Fórmula (XI), donde R<sup>3</sup> es -Br y Hal<sup>1</sup> es -Br, se trata con una amina cíclica o acíclica primaria o secundaria adecuada, en presencia de un catalizador de paladio como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, y similares, un ligando de fosfina tal como BINAP, y similares, una base adecuada tal como *tert*-butóxido de sodio (NaOt-Bu), y similares, en un solvente tal como tolueno, y similares, empleando calentamiento convencional o de microondas, a una temperatura tal como 140°C, para proporcionar un compuesto de Fórmula (XII), donde R<sup>2</sup> es -Cl, R<sup>3</sup> es 4-metoxipiperidinilo, y Hal<sup>1</sup> es -Br. En un método preferido, el catalizador es Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.

[0157] Un compuesto de Fórmula (VII), donde R<sup>2</sup> es -Cl, R<sup>3</sup> es -Br, y Hal<sup>1</sup> es -Br, se acopla bajo condiciones de reacción de Suzuki conocidas para un experto en la técnica disponible en el mercado o sintéticamente ácido arilo o heteroarilo borónico o éster borónico adecuados accesibles, en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) y similares, una base adecuada tal como fosfato de potasio, y similares, en un disolvente tal como dioxano, agua o una mezcla de los mismos, empleando calentamiento convencional o por microondas, a una temperatura tal como 100°C, para proporcionar un compuesto de Fórmula (VIII), donde R<sup>2</sup> es -Cl, R<sup>3</sup> es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, y Hal<sup>1</sup> es -Br.

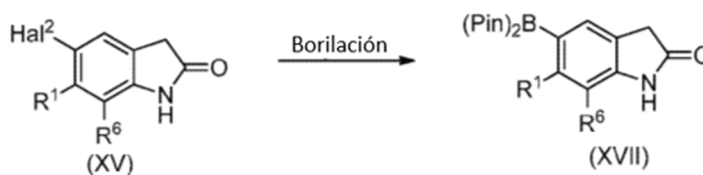
ESQUEMA E



**[0158]** De acuerdo con el ESQUEMA E, un compuesto de isatina disponible en el mercado o sintéticamente accesible de Fórmula (XIII), donde R<sup>6</sup> es C<sub>1-5</sub> haloalquilo, C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, o -C<sub>1-5</sub> alcoxi, se trata con una fuente de halógeno electrófilo tal como bromo, en un disolvente adecuado, tal como AcOH, para proporcionar un compuesto de Fórmula (XIV), donde Hal<sup>2</sup> es -Br. Un compuesto de Fórmula (XIV) se trata con hidrazina, en un disolvente adecuado tal como n-butanol, empleando calentamiento convencional, a una temperatura tal como 80°C, seguido de tratamiento con una base tal como trimetilamina, y calentamiento adicional a temperatura ambiente. temperatura tal como 100°C, para proporcionar un compuesto de Fórmula (XV), Hal<sup>2</sup> es -Br y R<sup>6</sup> es C<sub>1-5</sub> haloalquilo, C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, o -C<sub>1-5</sub> alcoxi.

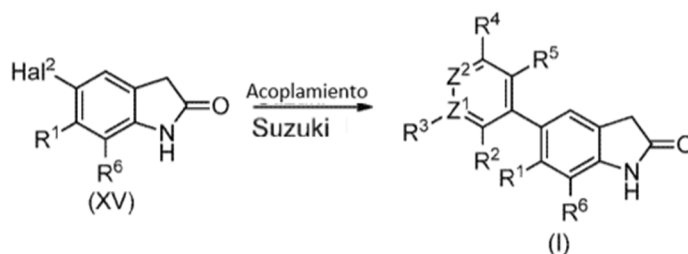
**[0159]** En un método alternativo, un compuesto de indolona de Fórmula (XVI), donde R<sup>6</sup> es halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, o -CN, se trata con una fuente de halógeno electrófilo como NBS, en un disolvente como TFA, empleando enfriamiento convencional, a una temperatura tal como 0°C, para proporcionar un compuesto de Fórmula (XV), donde Hal<sup>2</sup> es -Br y R<sup>6</sup> es halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo o -CN.

**ESQUEMA F**



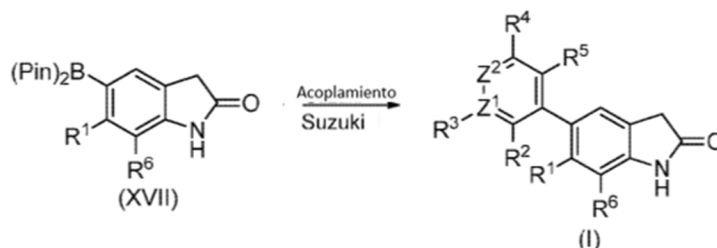
**[0160]** De acuerdo con el ESQUEMA F, un compuesto disponible en el mercado o sintéticamente accesible de Fórmula (XV), donde R<sup>1</sup> es -H o halo, R<sup>6</sup> es H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, o -CN, y Hal<sup>2</sup> es -Br, se trata con bis(pinacolato)diboron en presencia de un catalizador de paladio como PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y similares, una base como el acetato de potasio, en un solvente adecuado como dioxano, DMF y similares, empleando calentamiento convencional, a una temperatura que varía de 60-85°C, durante un periodo de aproximadamente 12-18 h, para proporcionar un compuesto de Fórmula (XVII).

**ESQUEMA G**



**[0161]** Según el ESQUEMA G, un compuesto de Fórmula (XV), donde Hal<sup>2</sup> es -Br, R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen en la Fórmula (I), se acopla en una reacción de Suzuki con un ácido o éster fenilo o piridilo borónico comercialmente disponible o sintéticamente accesible adecuadamente sustituido, en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dtbpf), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y similares, con o sin diciohexilo (2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenilo]-2-ilo) fosfina, una base adecuada como un fosfato de potasio y similares, en un solvente como tolueno, dioxano, agua o una mezcla de los mismos, empleando calentamiento convencional o por microondas, a una temperatura tal como 100°C, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I).

**ESQUEMA H**



**[0162]** Según el ESQUEMA H, un compuesto de Fórmula (XVII), donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son como se define en la Fórmula (I), se acopla en la reacción de Suzuki, empleando métodos previamente descritos, con un compuesto de Fórmula (IV),

(VI), (IX), (X) o (XII) comercialmente disponible o sintéticamente accesible adecuadamente sustituido como se describió previamente en los esquemas anteriores, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I).

**[0163]** Los compuestos de Fórmula (I) se pueden convertir en sus correspondientes sales utilizando métodos conocidos por uno de habilidad normal en la técnica. Por ejemplo, una amina de Fórmula (I) se trata con ácido trifluoroacético, HCl o ácido cítrico en un disolvente tal como Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, CH<sub>3</sub>OH, cloroformo, o isopropanol para proporcionar la forma de sal correspondiente. Alternativamente, se obtienen ácido trifluoroacético o sales de ácido fórmico como resultado de las condiciones de purificación por HPLC de fase inversa. Las formas cristalinas de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener en forma cristalina por recristalización a partir de disolventes polares (incluidas mezclas de disolventes polares y mezclas acuosas de disolventes polares) o de disolventes no polares (incluidas mezclas de compuestos no polares solventes).

**[0164]** Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

**[0165]** Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente pueden ser obtenidos como formas individuales, tales como enantiómeros individuales, mediante síntesis en forma específica, o por resolución. Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas anteriores pueden obtenerse alternativamente como mezclas de diversas formas, tales como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1). Cuando se obtienen mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros, los enantiómeros individuales pueden aislarse utilizando métodos de separación convencionales conocidos por un experto en la técnica, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diastereoméricas, derivatización en aductos diastereoméricos, biotransformación o transformación enzimática. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, según corresponda, los isómeros individuales pueden separarse usando métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización.

**[0166]** Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y diversas realizaciones preferidas.

## EJEMPLOS

**[0167]** Al obtener los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos a menos que se indique lo contrario.

**[0168]** A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a *ta* (*ta*) bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", se secaron generalmente sobre un agente secante tal como Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o MgSO<sub>4</sub>. Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", típicamente se concentraron en un evaporador rotativo a presión reducida. Las reacciones en condiciones de irradiación de microondas se llevaron a cabo en un iniciador Biotage o en un instrumento CEM Discover (reactor de microondas).

**[0169]** Para las reacciones conducidas bajo condiciones de flujo continuo, "fluyó a través de un mezclador LTF-VS" se refiere al uso de una bomba de jeringa táctil Chemyx Fusion 100 que está en línea a través de un tubo de 1/16 "PTFE (PoliTetraFluoroEtileno) a un mezclador LTF-VS (Little Things Factory GmbH (<http://www.ltf-gmbh.com>)), a menos que se indique lo contrario.

**[0170]** La cromatografía en gel de sílice (FCC) en fase normal se realizó sobre gel de sílice (SiO<sub>2</sub>) usando cartuchos preenvasados.

**[0171]** Cromatografía líquida preparativa de fase inversa de alto rendimiento (RP HPLC) se realizó en ya sea:

un Agilent HPLC con una columna Xterra Prep RP18 (5 μM, 30 x 100 o 50 x 150 mm) o una columna XBridge C18 OBD (5 μM, 30 x 100 o 50 x 150 mm), y una fase móvil de 5% de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH se mantuvo durante 2 minutos, luego un gradiente de 5-99% de ACN durante 15 minutos, luego se mantuvo al 99% ACN durante 5 minutos, con un caudal de 40 u 80 ml/min.

o

una serie HPLC Shimadzu LC-8A HPLC con una columna Inertsil ODS-3 (3 μM, 30 x 100 mm, T = 45°C), fase móvil de 5% de ACN en H<sub>2</sub>O (tanto con 0,05% de TFA) se mantuvo durante 1 minuto, luego un gradiente de 5-99% de ACN durante 6 minutos, luego se mantuvo a 99% de ACN durante 3 minutos, con un caudal de 80 ml/min.

o

una serie HPLC Shimadzu LC-8A con una columna XBridge C18 OBD (5 μM, 50 x 100 mm), fase móvil de 5% de ACN en H<sub>2</sub>O (ambos con TFA al 0,05%) se llevó a cabo durante 1 min, a continuación, un gradiente de 5-99% de ACN durante 14 min, luego se mantuvo a 99% de ACN durante 10 min, con un caudal de 80 ml/min.

o



Una Gilson HPLC con una columna XBridge C18 (5  $\mu$ M, 100 x 50 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en  $\text{NH}_4\text{OH}$  20 mM durante 10 min y luego mantener a 99 ACN durante 2 min, a una velocidad de flujo de 80 ml/min.

5 **[0172]** La cromatografía líquida de alto rendimiento de fluido supercrítico preparativo (SFC) se realizó en un sistema SFC preparativo de Jasco, un sistema SFC en un instrumento Berger (APS 1010) o un SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, Avignon, Francia) Las separaciones se realizaron a 100-150 bar con un caudal que oscila entre 40-60 ml/min. La columna se calentó a 35-40°C.

10 **[0173]** Los espectros de masas (MS) se obtuvieron en una serie Agilent 1100 MSD usando ionización por electrospray (ESI) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. La masa calculada (calc.) corresponde a la masa exacta.

15 **[0174]** Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en espectrómetros de modelo Bruker DRX. Las definiciones de multiplicidad son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q= cuarteto, m = multiplete, br = ancho. Se entenderá que para los compuestos que comprenden un protón intercambiable, dicho protón puede o no ser visible en un espectro de RMN dependiendo de la elección del disolvente utilizado para ejecutar el espectro de RMN y la concentración del compuesto en la solución.

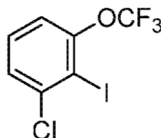
20 **[0175]** Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 12,0, ChemDraw Ultra 14,0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/Nombre Versión 10,01 (Advanced Chemistry).

**[0176]** Los compuestos designados como R\* o S\* son compuestos enantiopuros donde no se determinó la configuración absoluta.

25 Intermedio 1: 1-Cloro-2-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno.

**[0177]**

30



35

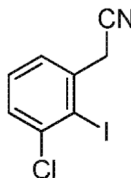
40 **[0178]** A una solución enfriada (-78°C) de 1-cloro-3-(trifluorometoxi)benceno (20 g, 102 mmol) en THF (100 ml) se añadió n-butilo-litio (2,5 M/hexanos, 41 ml, 102 mmol) gota a gota durante un período de 10 minutos. La agitación se mantuvo a -78°C durante 1 h, y luego se añadió gota a gota una solución de yodo (26 g, 102 mmol) en THF (100 ml) a -78°C durante un período de 30 minutos. Después de la adición, la temperatura se mantuvo a -78°C durante 1 h y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a vacío para dar el título de compuesto como un aceite (28 g, rendimiento del 85%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (dd,  $J = 8,1, 1,4$  Hz, 1H), 7,32 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,16 (dt,  $J = 8,2, 1,4$  Hz, 1H).

45 Intermedio 2: 2-(3-cloro-2-yodofenilo)acetonitrilo.

**[0179]**

50

55



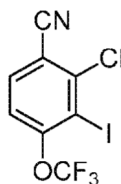
60 Paso A: 1-(Bromometilo)-3-cloro-2-yodobenceno. A una solución de 1-cloro-2-yodo-3-metilbenceno (4,0 g, 16 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (12 mL), se agregaron N-bromosuccinimida (5,6 g, 32 mmol) y 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (AIBN) (3,9 g, 16 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y luego se calentó a 90°C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación (FCC,  $\text{SiO}_2$ ; 0 - 5% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite (3,7 g, 70% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 4,65 (s, 2H).

65

Paso B: 2-(3-Cloro-2-yodofenilo)acetonitrilo. A una solución de 1-(bromometilo)-3-cloro-2-yodobenceno (1,0 g, 3,0 mmol) en DMF (13 mL) se le añadió una solución de cianuro de potasio (236 mg, 3,6 mmol) en agua (1,3 mL). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron para obtener el producto como un sólido blanco (770 mg, 92% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (m, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 2H).

Intermedio 3: 2-cloro-3-yodo-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo.

[0180]



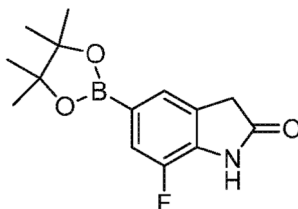
Paso A: 2-cloro-4-(trifluorometoxi)feniltrifluorometanosulfonato. A una solución fría (0°C) de 2-cloro-4-(trifluorometoxi) fenol (1,0 g, 4,7 mmol) en tolueno (12,5 ml) se le añadió fosfato de potasio acuoso al 30% en peso (12,5 ml). Después de 10 minutos a 0°C, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,95 ml, 5,7 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para obtener El Compuesto del título que se usó en bruto en la siguiente paso sin más purificación.

Paso B: 2-cloro-4-(trifluorometoxv)benzonitrilo. Se disolvió 2-cloro-4-(trifluorometoxi)feniltrifluorometanosulfonato en DMF (4,0 ml), seguido de la adición de cianuro de zinc (681 mg, 5,8 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) (335 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y luego se calentó a 120°C durante 2 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción en bruto se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> solución, y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación (FCC, SiO<sub>2</sub>: 0-5% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite (220 mg, 34% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,66 - 6,56 (m, 1H).

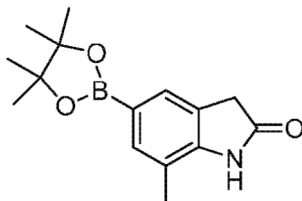
Paso C: 2-cloro-3-yodo-4-(tdfluorometoxi)benzonitrilo. A una solución de 2-cloro-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo (90 mg, 0,41 mmol) en THF (0,5 mL) se le añadió TMPZnCl\*LiCl (1,0 M, 0,5 mL, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C por 16h. Se añadió una solución de yodo (101 mg, 0,40 mmol) en THF (2,0 ml) a la mezcla de reacción caliente y la agitación se mantuvo a 60°C durante 15 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a vacío. La purificación (FCC, SiO<sub>2</sub>: 0-5% de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido (105 mg, rendimiento del 74%) de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (dq, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1 H).

Intermedio 4: 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona.

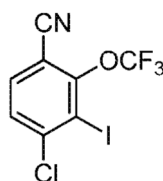
[0181]



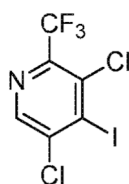
[0182] A una solución de 5-bromo-7-fluoroindolina-2-ona (585 mg, 2,54 mmol) en dioxano (8,0 ml) se añadió acetato de potasio (500 mg, 5,0 mmol), bis(pinacolato)diboron (775 mg, 3,05 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (186 mg, 0,25 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno y luego se calentó a 85°C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron, y el producto bruto se trituró con DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido (535 mg, rendimiento del 75%) de color blanco. MS (ESI): masa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BFNO<sub>3</sub>, 277,1; m/z encontrado, 278,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,02 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 3,57 - 3,56 (m, 2H), 1,28 (s, 12H).

Intermedio 5: 7-Metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona.**[0183]**

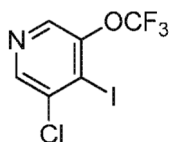
**[0184]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 4, sustituyendo 5-bromo-7-metilindolina-2-ona por 5-bromo-7-fluoroindolina-2-ona. El producto bruto se trituró con DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (54% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{12}ClF_2NO_2$ , 273,1; m/z encontrado, 275,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,55 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,26 (s, 12H).

Intermedio 6: 4-Cloro-3-yodo-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo.**[0185]**

**[0186]** A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo (1,0 g, 4,5 mmol) en THF (2,5 ml) se añadió TMP-ZnCl.LiCl (1,0 M, 4,4 ml, 4,4 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. Se añadió una solución de yodo (1,1 g, 4,5 mmol) en THF (2,5 ml) a la mezcla de reacción caliente y la agitación se mantuvo a 60°C durante 15 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se concentraron a vacío. La purificación (FCC,  $SiO_2$ , 0-5% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (980 mg, 62% de rendimiento).  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,11 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H).

Intermedio 7: 3,5-dicloro-4-yodo-2-(trifluorometilo)piridina.**[0187]**

**[0188]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 6, sustituyendo 2-3,5-dicloro piridina (trifluorometilo) para 4-cloro-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo y calentamiento a 60°C durante 16h en lugar de 15 minutos.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,47 (s, 1H).

Intermedio 8: 3-cloro-4-yodo-5-(trifluorometoxi)piridina.**[0189]**

Paso A: 3-cloro-5-(metoximetoxi)piridina. A una solución enfriada (0°C) de 5-cloropiridina-3-ol (5 g, 38,6 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (21,6 g, 193 mmol), y la mezcla de reacción luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió nuevamente a (0°C) y se añadió gota a gota clorometilo metilo éter (7,4 ml, 96,5 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante otras 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite, que se usó sin purificación adicional (4,3 g, 65% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>, 173,0; m/z encontrado, 174,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso B: 3-cloro-4-yodo-5-(metoximetoxi)piridina. A una solución enfriada (-78°C) de 3-cloro-5-(metoximetoxi)piridina (3,4 g, 19,7 mmol) en THF (20 ml) se añadió *n*-butilo litio (2,5 M/hexanos, 13 ml, 142 mmol) gota a gota durante un período de 20 minutos. La agitación se mantuvo a -78°C durante 1 h, y luego se añadió gota a gota una solución de yodo (6,6 g, 26 mmol) en THF (20 ml) a -78°C durante un período de 30 minutos. Después de la adición, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como sólido amarillo (2,8 g, 47% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClINO<sub>2</sub>, 298,9; m/z encontrado, 300,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,44 (s, 3H).

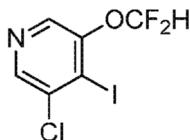
Paso C: 5-cloro-4-yodopiridina-3-ol. Se añadió 3-cloro-4-yodo-5-(metoximetoxi)piridina (2,8 g, 9,2 mmol) a 4N HCl/dioxano (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado amarillo resultante se filtró y se lavó con DCM para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, 93% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>ClINO, 254,9; m/z encontrado, 255,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,29 (s, 3H).

Paso D: 3-(bromodifluorometoxi)-5-cloro-4-yodopiridina. A una solución enfriada (0°C) de 5-cloro-4-yodopiridina-3-ol (1,6 g, 6,3 mmol) en DMF (20 ml) se añadió hidruro de sodio (1,3 g, 31,3 mmol) en porciones. La mezcla se calentó luego a temperatura ambiente, se agitó vigorosamente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, luego se añadió una solución de dibromodifluorometano (4,6 ml, 50,1 mmol) en DMF (5,0 ml), seguido de la adición en porciones de *terc*-butóxido de potasio (2,1 g, 18,8 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 24 h en un vial sellado. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción cruda se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La purificación (FCC, SiO<sub>2</sub>; 0-50% EtOAc/hexanos) proporcionó el título compuesto como un sólido blanco (350 mg, rendimiento 15%). MS (ESI): masa calculada para C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>ClINO, 382,8; m/z encontrado, 383,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 8,48 (t, J = 1,6 Hz, 1H).

Paso E: 3-cloro-4-yodo-5-(trifluorometoxi)piridina. A una solución enfriada (-78°C) de 3-(bromodifluorometoxi)-5-cloro-4-yodopiridina (306 mg, 0,8 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió tetrafluoroborato de plata (341 mg, 1,7 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. A la mezcla de reacción cruda se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con DCM (x 2); los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La purificación (FCC, SiO<sub>2</sub>; 0-50% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como sólido blanco (160 mg, rendimiento del 62%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 8,53 (q, J = 1,4 Hz, 1H).

#### Intermedio 9: 3-cloro-4-yodo-5-(difluorometoxi)piridina.

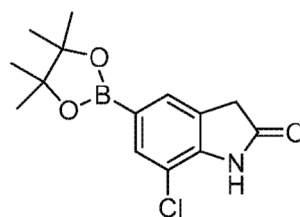
[0190]



[0191] A una solución de 5-cloro-4-yodopiridina-3-ol (1 g, 3,9 mmol) en DMF (16 ml) se le añadió una solución de clorodifluoroacetato de sodio (1,2 g, 7,8 mmol) en agua (4 ml), seguido de la adición de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,8 g, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante 24 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla en bruto se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La purificación (FCC, SiO<sub>2</sub>; 0-50% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como sólido blanco (326 mg, 27% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 8,31 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 72,5 Hz, 1H).

#### Intermedio 10: 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona.

[0192]



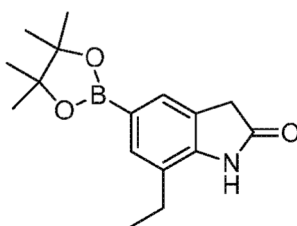
5

10 Paso A: 5-Bromo-7-cloroindolina-2-ona. A una solución enfriada (0°C) de 7-cloroindolina-2-ona (1 g, 6,0 mmol) en TFA (11 mL) se le añadió *N*-bromosuccinimida (1g, 6,0 mmol) en porciones y se agitó la mezcla a la misma temperatura por 6 h. TFA concentrado al vacío con DCM (25 ml) y luego con EtOAc. El producto bruto se trituró con etanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (861 mg, 58% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrClNO, 244,9; m/z encontrado, 246,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,92 (s, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H).

15 Paso B: 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. El Compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 4, sustituyendo 5-bromo-7-cloroindolina-2-ona por 5-bromo-7-fluoroindolina-2-ona. El producto bruto se trituró con DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (84% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BClNO<sub>3</sub>, 293,1; m/z encontrado, 294,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,94 (s, 38 s 1H), 7,43 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,60 (t, *J* = 1,0 Hz, 2H), 1,28 (s, 12H).

20 Intermedio 11: 7-Etilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona.

25 **[0193]**

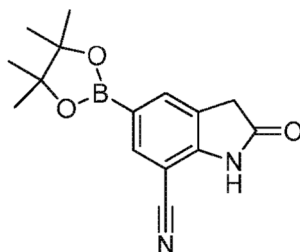


30

35 **[0194]** El Compuesto del título se preparó de una tolintermediate análoga manera 10, sustituyendo 7-etilindolina-2-ona para 7-cloroindolina-2-ona en el Paso A. MS (ESI): masa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BNO<sub>3</sub>, 287,2; m/z encontrado, 288,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,57 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,56 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,27 (s, 12H), 1,10 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

40 Intermedio 12: 2-Oxo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-7-carbonitrilo.

45 **[0195]**

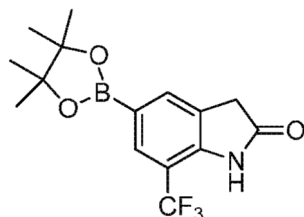


50

55 **[0196]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 10, sustituyendo 5-bromo-2-oxoindolina-7-carbonitrilo para el 5-bromo-7-cloroindolina-2-ona en el Paso A. La purificación (FCC, SiO<sub>2</sub>; 0-50% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (203 mg, rendimiento del 62%). MS (ESI): masa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 284,1; m/z encontrado, 285,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,50 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,29 (s, 12H)

60 Intermedio 13: 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-7-(trifluorometilo)indolina-2-ona.

65 **[0197]**



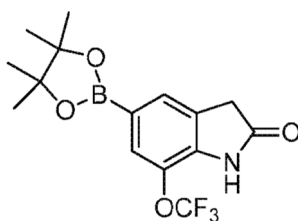
**Paso A: 5-Bromo-7-(trifluorometilo)indolina-2,3-diona.** A una suspensión de 7-(trifluorometilo)indolina-2,3-diona (0,5 g, 2,3 mmol) en AcOH (2,3 ml) se añadió bromo (0,14 ml, 2,79 mmol). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente y después de 24 h se añadieron 100  $\mu$ l adicionales de bromo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h adicionales, luego se vertió en hielo y se agitó durante 0,5 h. La mezcla resultante se filtró y los sólidos se lavaron con H<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título como un sólido naranja (585 mg, 85%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,58 (s, 1H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H).

**Paso B: 5-Bromo-7-(trifluorometilo)indolina-2-ona.** A una solución de 5-bromo-7-(trifluorometilo)indolina-2,3-diona (585 mg, 1,99 mmol) en n-butanol (20 ml) se añadió hidrato de hidrazina (117  $\mu$ l, 2,4 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 0,5 h. La temperatura se mantuvo a 80°C y se añadió TEA (277  $\mu$ l, 1,99 mmol). La temperatura se aumentó luego a 100°C y la reacción se agitó a reflujo durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo crudo se suspendió en hexanos y la mezcla resultante se filtró. Los sólidos se lavaron con hexanos para proporcionar el compuesto del título (496 mg, 88%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,00 (s, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 2H).

**Paso C: 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-7-(trifluorometilo)indolina-2-ona.** A una solución de 5-bromo-7-(trifluorometilo)indolina-2-ona (100 mg, 0,36 mmol) en dioxano (1,2 ml) se añadió acetato de potasio (70 mg, 0,71 mmol), bis(pinacolato)diboron (110 mg, 0,43 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 mg, 0,04 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno y luego se calentó a 85°C durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron. La purificación (FFC, SiO<sub>2</sub>; 0 - 100% EtOAc/hexanos) proporcionó el producto deseado (72 mg, 62% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, 327,1; m/z encontrado, 328,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,16 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 1,29 (s, 12H).

**Intermedio 14: 5-(4,4,5,5-Tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-7-(trifluorometoxi)indolina-2-ona.**

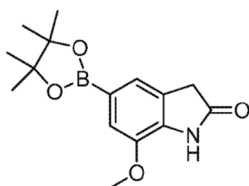
**[0198]**



**[0199]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 13, sustituyendo 7-(trifluorometoxi)indolina-2,3-diona para 7-(trifluorometilo)indolina-2,3-diona en el Paso A. EM (ESI): masa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>, 343,1; m/z encontrado, 344,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,22 (s, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 1,28 (s, 12H).

**Intermedio 15: 7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona.**

**[0200]**

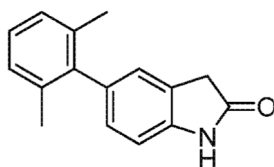


**[0201]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 13, sustituyendo 7-metoxiindolina-2,3-diona para 7-(trifluorometilo)indolina-2,3-diona en el Paso A. MS (ESI): masa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BNO<sub>4</sub>, 289,2;

m/z encontrado, 290,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,55 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 1,28 (s, 12H).

Ejemplo 1: 5-(2,6-dimetilfenilo)indolina-2-ona.

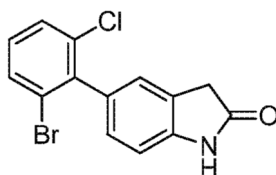
**[0202]**



**[0203]** Una solución de (2,6-dimetil-fenilo)ácido borónico (71 mg, 0,47 mmol), 5-bromoindolina-2-ona (50 mg, 0,24 mmol), fosfato de potasio (150 mg, 0,71 mmol), diclohexilo (2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenilo]-2-ilo) fosfina (9,7 mg, 0,024 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5,4 mg, 0,006 mmol) en tolueno (1,0 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se transfirió directamente a una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía flash (EtOAc al 0-30%/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (56 mg, 61 % de rendimiento) MS (ESI): masa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO, 237,1; m/z encontrado, 238,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (s, 1H), 7,19-7,06 (m, 3H), 7,06-6,90 (m, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,04 (s, 6H).

Ejemplo 2: 5-(2-Bromo-6-clorofenilo)indolina-2-ona.

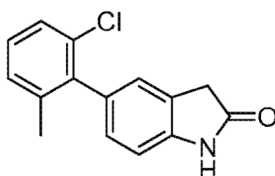
**[0204]**



**[0205]** Una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (250 mg, 0,96 mmol), 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno (373 mg, 1,2 mmol) y fosfato de potasio (410 mg, 1,9 mmol) en 4:1 dioxano: agua (3,0 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,05 mmol) de una vez y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (x3). Los orgánicos combinados extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La purificación (FCC, SiO<sub>2</sub>; 0 - 50% EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (189 mg, 61% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrClNO, 321,0; m/z encontrado, 321,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,50 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,1,1,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,1,1,1 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,11 - 6,97 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H).

Ejemplo 3: 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona.

**[0206]**

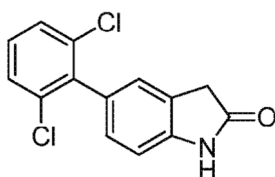


**[0207]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 1-cloro-2-yodo-3-metilbenceno por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO, 257,1; m/z encontrado, 258,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 4: 5-(2,6-diclorofenilo)indolina-2-ona.

[0208]

5



10

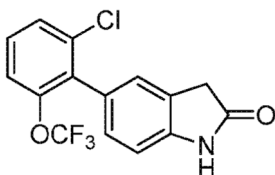
[0209] El Compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 1,3-dicloro-2-yodobenceno para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{14}H_9Cl_2NO$ , 277,0; m/z encontrado, 278,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,57 (s, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,21 (dd,  $J = 8,6, 7,5$  Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 7,02 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,61 (s, 2H).

15

Ejemplo 5: 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona.

[0210]

20



25

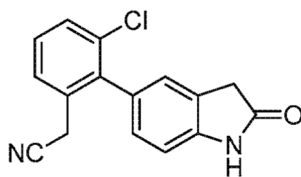
[0211] El Compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo-1-cloro 2-yodo-3-benceno (trifluorometoxi) (Intermedio 1) para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_9ClF_3NO_2$ , 327,0; m/z encontrado, 327,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,52 (s, 1H), 7,65 (dd,  $J = 7,9, 1,4$  Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,16 - 7,02 (m, 2H), 6,92 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,54 (s, 2H).

30

Ejemplo 6: 2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo.

[0212]

40



45

[0213] El Compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 2-(3-cloro-2-yodofenilo)acetonitrilo (Intermedio 2) para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{11}ClN_2O$ , 282,1; m/z encontrado, 283,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,48 (s, 1H), 7,64 - 7,38 (m, 3H), 7,13 - 7,00 (m, 2H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 3,73 - 3,69 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 3,58 - 3,49 (d,  $J = 15,9$  Hz, 2H).

50

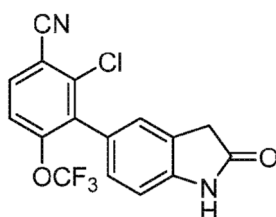
[0214] Ejemplo 7- El Ejemplo 80 son compuestos proféticos y pueden prepararse de manera análoga al Ejemplo 2.

55

Ejemplo 7. 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo.

[0215]

60



65

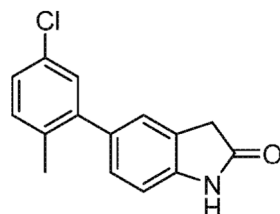


[0216] Fórmula química predicha:  $C_{16}H_8CF_3N_2O_2$ , Masa exacta: 352,02

Ejemplo 8. 5-(5-cloro-2-metilo-fenilo)-indolina-2-ona.

5 [0217]

10



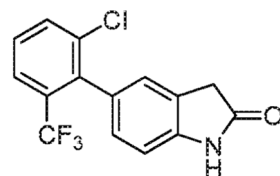
15

[0218] Fórmula química predicha:  $C_{15}H_{12}ClNO$ , masa exacta: 257,06

Ejemplo 9. 5-[2-cloro-6-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona.

20 [0219]

25



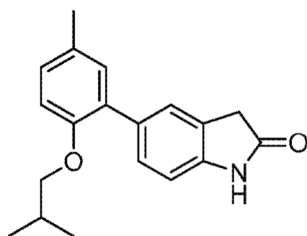
30

[0220] Fórmula química predicha:  $C_{15}H_9ClF_3NO$ , masa exacta: 311,03

Ejemplo 10: 5-(2-(2-sobutoxi-5-metilo-fenilo)-indolina-2-ona.

35 [0221]

40



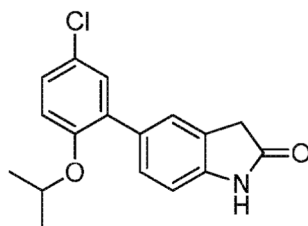
45

[0222] Fórmula química predicha:  $C_{19}H_{21}NO_2$ , Masa exacta: 295,16

Ejemplo 11: 5-(5-cloro-2-isopropoxi-fenilo)-indolina-2-ona.

50 [0223]

55



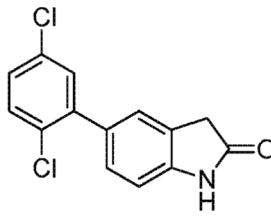
60

[0224] Fórmula química predicha:  $C_{17}H_{16}ClNO_2$ , Masa exacta: 301,09

Ejemplo 12: 5-(2,5-diclorofenilo)-indolina-2-ona.

65 [0225]

5

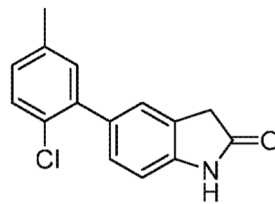


10 **[0226]** Fórmula química prevista:  $C_{14}H_9Cl_2NO$ , Masa exacta: 277,01

Ejemplo 13: 5-(2-cloro-5-metilo-fenilo)-indolina-2-ona.

15 **[0227]**

20

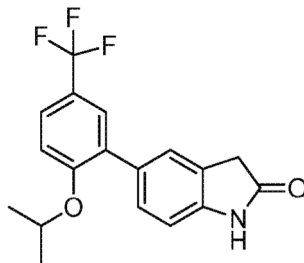


25 **[0228]** Fórmula química predicha:  $C_{15}H_{12}ClNO$ , Masa exacta: 257,06

Ejemplo 14: 5-[2-isopropoxi-5-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona.

30 **[0229]**

35



40

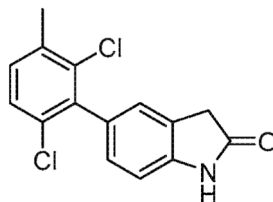
**[0230]** Fórmula química predicha:  $C_{18}H_{16}F_3NO_2$ , Masa exacta: 335,11

45 Ejemplo 15: 5-(2,6-dicloro-3-metilo-fenilo)-indolina-2-ona.

**[0231]**

50

55



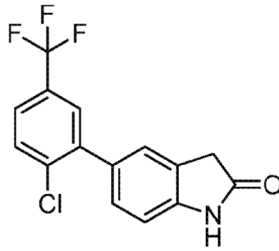
60 **[0232]** prevista Fórmula química:  $C_{15}H_{11}Cl_2NO$ , masa exacta: 291,02

Ejemplo 16: 5-[2-cloro-5-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona.

**[0233]**

65

5



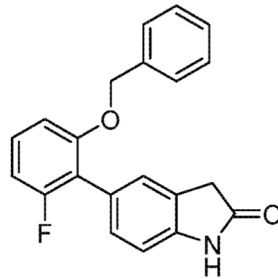
10

**[0234]** Fórmula química prevista:  $C_{15}H_9ClF_3NO$ , masa exacta: 311,03

15 Ejemplo 17: 5-(2-benciloxi-6-fluoro-fenilo)-indolina-2-ona.

**[0235]**

20



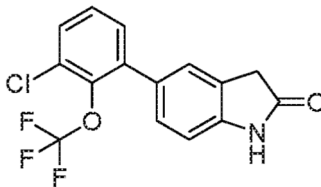
25

30 **[0236]** Fórmula química predicha:  $C_{21}H_{16}FNO_2$ , masa exacta: 333,12

Ejemplo 18: 5-[3-cloro-2-(trifluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

**[0237]**

35



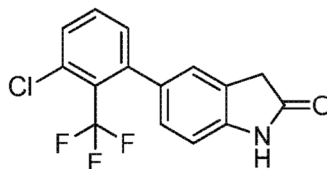
40

45 **[0238]** Fórmula química predicha:  $C_{15}H_9ClF_3NO_2$ , Masa exacta: 327,03

Ejemplo 19: 5-[3-cloro-2-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona.

**[0239]**

50



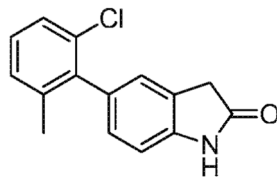
55

60 **[0240]** Fórmula química prevista:  $C_{15}H_9ClF_3NO$ , masa exacta: 311,03

Ejemplo 20: 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)-indolina-2-ona

**[0241]**

5



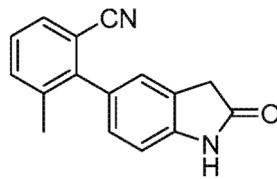
[0242] Fórmula química prevista:  $C_{15}H_{12}ClNO$ , masa exacta: 257,06

10

Ejemplo 21: 3-metilo-2-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo.

[0243]

15



20

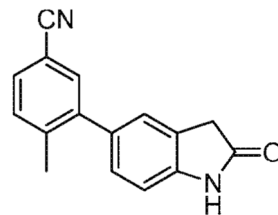
[0244] Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{12}N_2O$ , Masa exacta: 248,09

Ejemplo 22: 4-metilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo.

25

[0245]

30



35

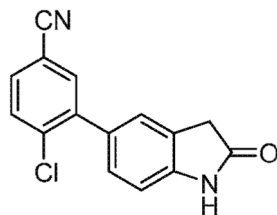
[0246] Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{12}N_2O$ , Masa exacta: 248,09

Ejemplo 23: 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo.

40

[0247]

45



50

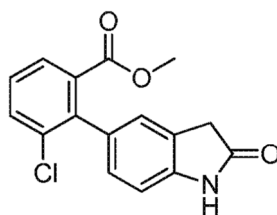
[0248] Fórmula química prevista:  $C_{15}H_9ClN_2O$ , Masa exacta: 268,04

55

Ejemplo 24: 3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo.

[0249]

60

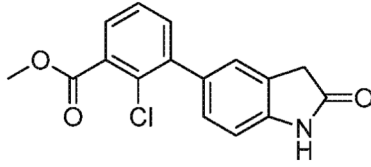


65

[0250] Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{12}ClNO_3$ , Masa exacta: 301,05

Ejemplo 25: Metilo 2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato.

5 [0251]



10

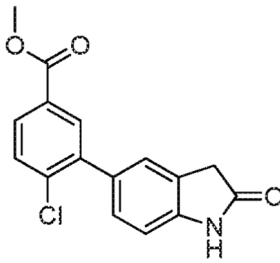
[0252] Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{12}ClNO_3$ , Masa exacta: 301,05

Ejemplo 26: Metilo 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo.

15

[0253]

20



25

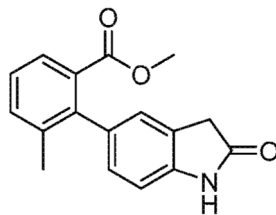
30

[0254] Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{12}ClNO_3$ , Masa exacta: 301,05

Ejemplo 27: 3-metilo-2-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo.

35 [0255]

40



45

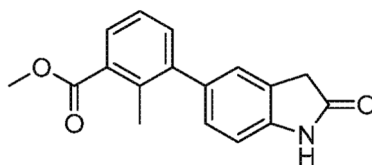
[0256] Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{15}NO_3$ , Masa exacta: 281,11

Ejemplo 28: 2-metilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo.

50

[0257]

55



60

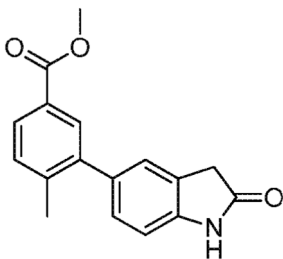
[0258] Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{15}NO_3$ , Masa exacta: 281,11

Ejemplo 29: Metilo 4-metilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato.

65

[0259]

5



10

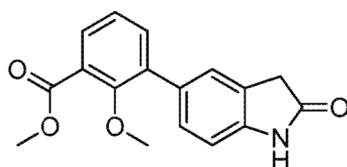
**[0260]** Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{15}NO_3$ , Masa exacta: 281,11

15

Ejemplo 30: Metilo 2-metoxi-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo.

**[0261]**

20



25

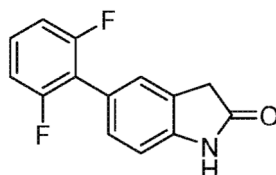
**[0262]** Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{15}NO_4$ , Masa exacta: 297,10

30

Ejemplo 31: 5-(2,6-difluorofenilo)-indolina-2-ona.

**[0263]**

35



40

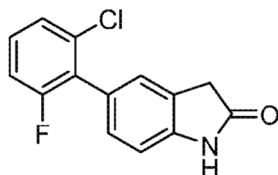
**[0264]** Fórmula química prevista:  $C_{14}H_9F_2NO$ , Masa exacta: 245,07

45

Ejemplo 32: 5-(2-cloro-6-fluoro-fenilo)-indolina-2-ona.

**[0265]**

50



55

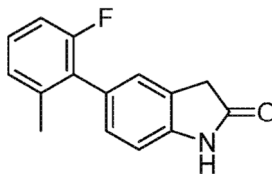
**[0266]** Fórmula química prevista:  $C_{14}H_9ClFNO$ , masa exacta: 261,04

60

Ejemplo 33: 5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)-indoin-2-ona.

**[0267]**

5



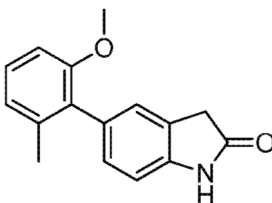
[0268] Fórmula química prevista:  $C_{15}H_{12}FNO$ , Masa exacta: 241,09

10

Ejemplo 34: 5-(2-fluoro-6-metoxi-fenilo)-indolina-2-ona.

[0269]

15



20

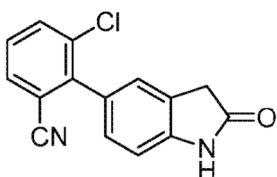
[0270] Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{15}NO_2$ , Masa exacta: 253,11

25

Ejemplo 35: 3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo.

[0271]

30



35

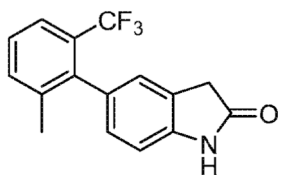
[0272] Fórmula química prevista:  $C_{15}H_9ClN_2O$ , Masa exacta: 268,04

40

Ejemplo 36: 5-[2-Metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona.

[0273]

45



50

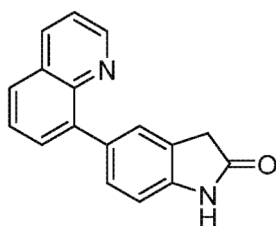
[0274] Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{12}F_3NO$ , Masa exacta: 291,09

55

Ejemplo 37: 5-(8-Quinolilo)-indolina-2-ona.

[0275]

60



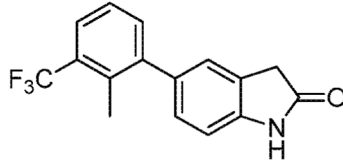
65

[0276] Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{12}N_2O$ , Masa exacta: 260,09

Ejemplo 38: 5-[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona.

5 [0277]

10



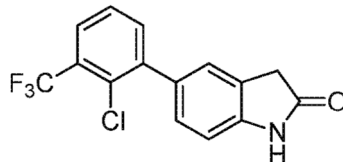
15 [0278] Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{12}F_3NO$ , Masa exacta: 291,09

Ejemplo 39: 5-[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona.

20 [0279]

20

25

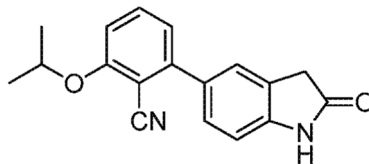


[0280] Fórmula química prevista:  $C_{15}H_9ClF_3NO$ , masa exacta: 311,03

30 Ejemplo 40: 2-isopropoxi-6-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo

[0281]

35



40

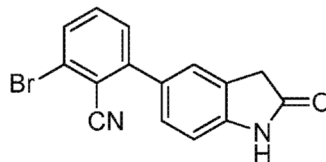
[0282] Fórmula química prevista:  $C_{18}H_{16}N_2O_2$ , Masa exacta: 292,12

Ejemplo 41: 2-Bromo-6-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo.

45

[0283]

50



55

[0284] Fórmula química prevista:  $C_{15}H_9BrN_2O$ , Masa exacta: 311,99

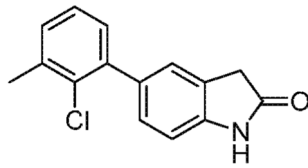
Ejemplo 42: 5-(2-cloro-3-metilo-fenilo)-indolina-2-ona.

60 [0285]

65



5



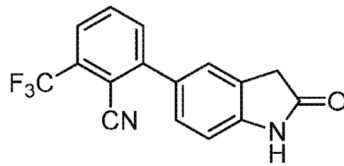
[0286] Fórmula química prevista:  $C_{15}H_{12}ClNO$ , Masa exacta: 257,06

10

Ejemplo 43: 2-(2-oxindolina-5-ilo)-6-(trifluorometilo)benzonitrilo.

[0287]

15



20

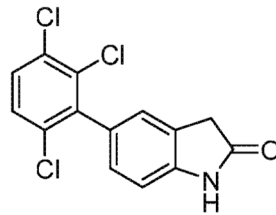
[0288] Fórmula química prevista:  $C_{16}H_9F_3N_2O$ , Masa exacta: 302,07

Ejemplo 44: 5-(2,3,6-triclorofenilo)-indolina-2-ona.

25

[0289]

30



35

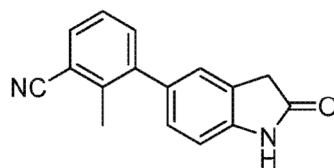
[0290] Fórmula química prevista:  $C_{14}H_8Cl_3NO$ , masa exacta: 310,97

40

Ejemplo 45: 2-metilo-3-(2-oxindolina-5-ilo)benzonitrilo

[0291]

45



50

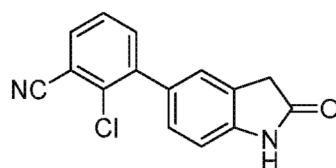
[0292] Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{12}N_2O$ , Masa exacta: 248,09

Ejemplo 46: 2-cloro-3-(2-oxindolina-5-ilo)benzonitrilo.

55

[0293]

60



65

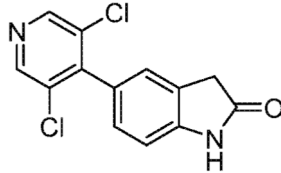
[0294] Fórmula química prevista:  $C_{15}H_9ClN_2O$ , Masa exacta: 268,04

Ejemplo 47: 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-indolina-2-ona.

[0295]

5

10



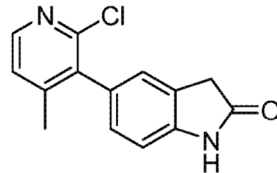
15 [0296] Fórmula química prevista:  $C_{13}H_6Cl_2 N_2O$ , Masa exacta: 278,00

Ejemplo 48: 5-(2-cloro-4-metilo-3-piridilo)-indolina-2-ona.

[0297]

20

25



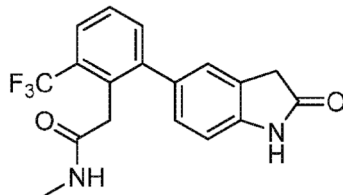
30 [0298] Fórmula química prevista:  $C_{14}H_{11}ClN_2O$ , Masa exacta: 258,06

Ejemplo 49: N-metilo-2-[2-(2-oxoindolina-5-ilo)-6-(trifluorometilo)fenilo]acetamida.

[0299]

35

40



45 [0300] Fórmula química prevista:  $C_{18}H_{15}F_3N_2O_2$ , Masa exacta: 348,11

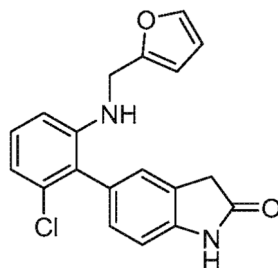
Ejemplo 50: 5-[2-cloro-6-(2-furilmetilamino)fenilo]-indolina-2-ona.

[0301]

50

55

60



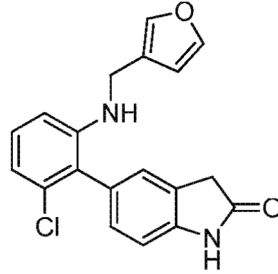
[0302] Fórmula química prevista:  $C_{19}H_{15}ClN_2O_2$ , Masa exacta: 338,08

65 Ejemplo 51: 5-[2-cloro-6-(3-furilmetilamino)fenilo]-indolina-2-ona.

[0303]

5

10



15

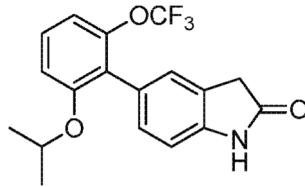
[0304] Fórmula química prevista:  $C_{19}H_{15}ClN_2O_2$ , Masa exacta: 338,08

Ejemplo 52: 5-[2-Isopropoxi-6-(trifluorometoxi)fenilo] 1-indolina-2-ona.

20

[0305]

25



30

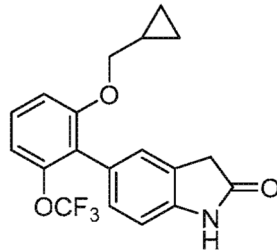
[0306] Fórmula química prevista:  $C_{18}H_{16}F_3NO_3$ , Masa exacta: 351,11

Ejemplo 53: 5-[2-(Ciclopropilmetoxi)-6-(trifluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

35

[0307]

40



45

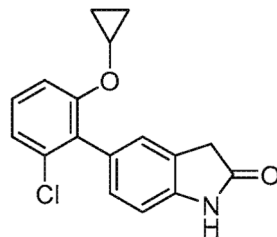
[0308] Fórmula química prevista:  $C_{19}H_{16}F_3NO_3$ , Masa exacta: 363,11

Ejemplo 54: 5-[2-Cloro-6-(ciclopropoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

50

[0309]

55



60

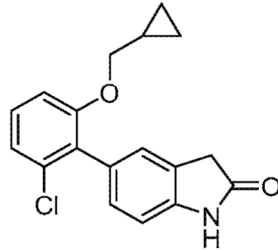
[0310] Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{14}ClNO_2$ , Masa exacta: 299,07

Ejemplo 55: 5-[2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

65

[0311]

5



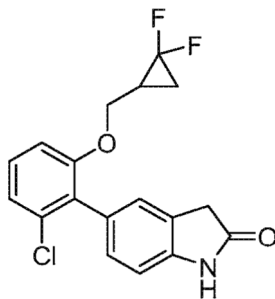
10

**[0312]** Fórmula química prevista:  $C_{18}H_{16}ClNO_2$ , masa exacta: 313,09

15 Ejemplo 56: (±)-5-[2-cloro-6-[(2,2-difluorociclopropilo)metoxi] fenilo]-indolina-2-ona.

**[0313]**

20



25

30

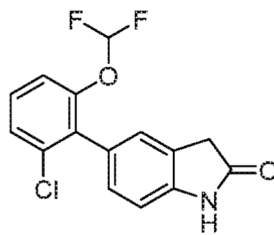
**[0314]** Fórmula química prevista:  $C_{18}H_{14}ClF_2NO_2$ , Masa exacta: 349,07

35 Ejemplo 57: 5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

35

**[0315]**

40



45

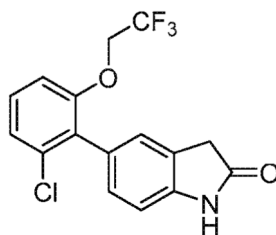
**[0316]** Fórmula química prevista:  $C_{15}H_{10}ClF_2NO_2$ , Masa exacta: 309,04

50 Ejemplo 58: 5-[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

50

**[0317]**

55



60

65 **[0318]** Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{11}ClF_3NO_2$ , Masa exacta: 341,04

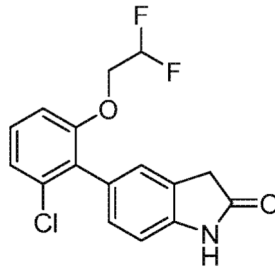
Ejemplo 59: 5-[2-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

**[0319]**

5

10

15



**[0320]** Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{12}ClF_2NO_2$ , Masa exacta: 323,05

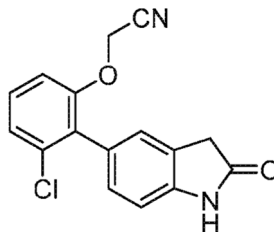
Ejemplo 60: 2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenoxi]acetonitrilo.

20

**[0321]**

25

30



**[0322]** Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{11}ClN_2O_2$ , Masa exacta: 298,05

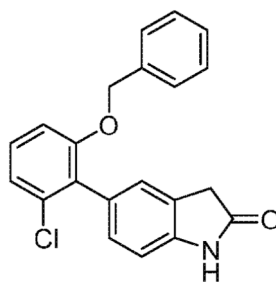
35

Ejemplo 61: 5-(2-benciloxi-6-cloro-fenilo)-indolina-2-ona.

**[0323]**

40

45



50

**[0324]** Fórmula química prevista:  $C_{21}H_{16}ClNO_2$ , masa exacta: 349,09

Ejemplo 62: *tert*-Butilo 3-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenoxi]acetidina-1-carboxilato.

**[0325]**

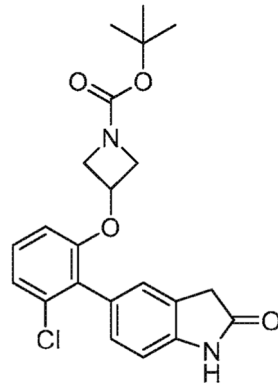
55

60

65

5

10



15

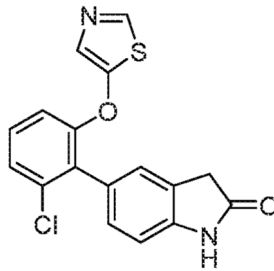
**[0326]** Fórmula química prevista:  $C_{22}H_{23}ClN_2O_4$ , Masa exacta: 414,13

Ejemplo 63: 5-(2-cloro-6-tiazol-5-iloxi-fenilo)-indolina-2-ona.

20

**[0327]**

25



30

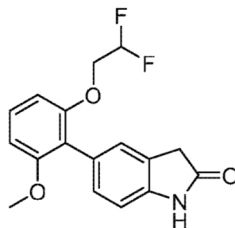
**[0328]** Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{11}ClN_2O_2S$ , Masa exacta: 342,02

35

Ejemplo 64: 5-[2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metoxi-fenilo]-indolina-2-ona.

**[0329]**

40



45

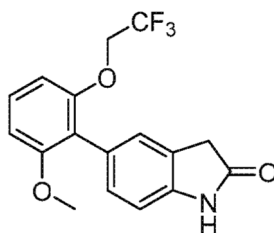
**[0330]** Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{15}F_2NO_3$ , Masa exacta: 319,10

50

Ejemplo 65: 5-[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

**[0331]**

55



60

65

**[0332]** Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{14}F_3NO_3$ , Masa exacta: 337,09

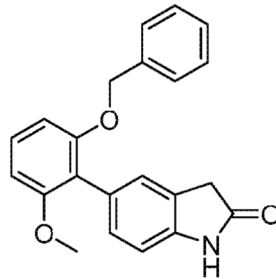
Ejemplo 66: 5-(2-Benciloxi-6-metoxi-fenilo)-indolina-2-ona.

**[0333]**

5

10

15



**[0334]** Fórmula química prevista:  $C_{22}H_{19}NO_3$ , Masa exacta: 345,14

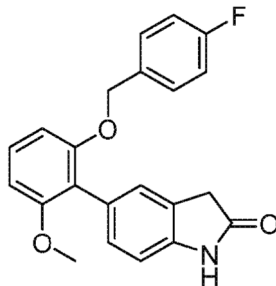
Ejemplo 67: 5-[2-[(4-fluorofenilo)etoxi]-6-metoxi-fenilo]-indolina-2-ona.

20

**[0335]**

25

30



35

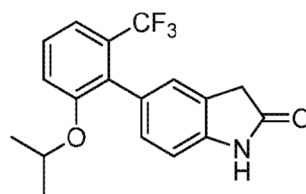
**[0336]** Fórmula química prevista:  $C_{22}H_{18}FNO_3$ , Masa exacta: 363,13

Ejemplo 68: 5-[2-Isopropoxi-6-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona.

40

**[0337]**

45



50

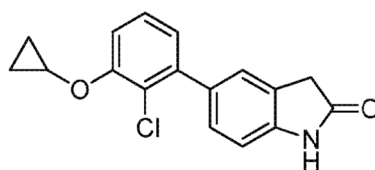
**[0338]** Fórmula química prevista:  $C_{18}H_{16}F_3NO_2$ , Masa exacta: 335,11

Ejemplo 69: 5-[2-cloro-3-(ciclopropoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

55

**[0339]**

60



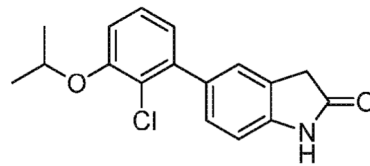
**[0340]** Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{14}ClNO_2$ , masa exacta: 299,07

Ejemplo 70: 5-(2-cloro-3-isopropoxi-fenilo)-indolina-2-ona.

65

[0341]

5



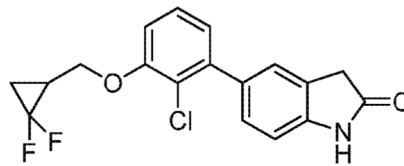
10

[0342] Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{16}ClNO_2$ , Masa exacta: 301,09

Ejemplo 71: (±)-5-[2-cloro-3-(2,2-difluorociclopropilo)metoxi]fenilo]-indolina-2-ona.

[0343]

20



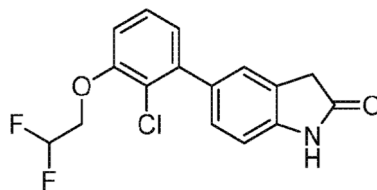
[0344] Fórmula química prevista:  $C_{18}H_{14}ClF_2NO_2$ , Masa exacta: 349,07

25

Ejemplo 72: 5-[2-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

[0345]

30



35

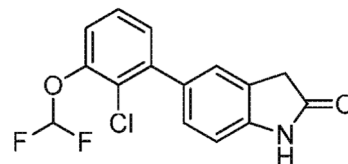
[0346] Fórmula química prevista:  $C_{10}H_{12}ClF_2NO_2$ , Masa exacta: 323,05

40

Ejemplo 73: 5-[2-cloro-3-(fluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

[0347]

45



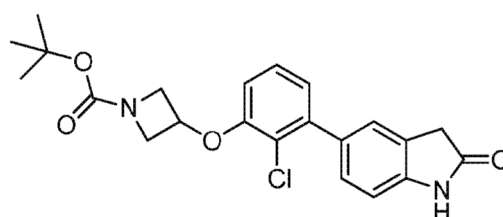
50

[0348] Fórmula química prevista:  $C_{15}H_{10}(C)F_2NO_2$ , Masa exacta: 309,04

Ejemplo 74: *tert*-butilo 3-[2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)fenoxi]acetidina-1-carboxilato.

[0349]

60



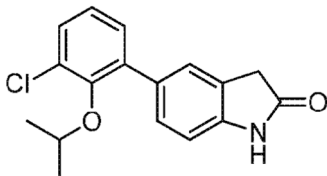
65



[0350] Fórmula química prevista:  $C_{22}H_{23}ClN_2O_4$ , Masa exacta: 414,13

Ejemplo 75: 5-(3-cloro-2-isopropoxi-fenilo)-indolina-2-ona.

5 [0351]



10

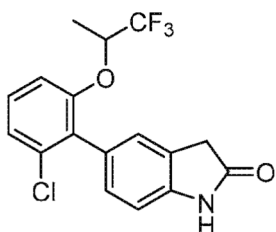
[0352] Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{16}ClNO_2$ , masa exacta: 301,09

Ejemplo 76: (±)-5-[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

15

[0353]

20



25

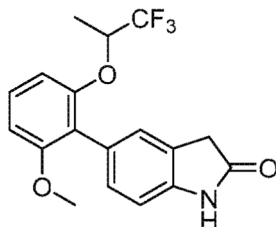
[0354] Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{13}ClF_3NO_2$ , Masa exacta: 355,06

Ejemplo 77: (±)-5-[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi)fenilo]-indolina-2-ona.

30

[0355]

35



40

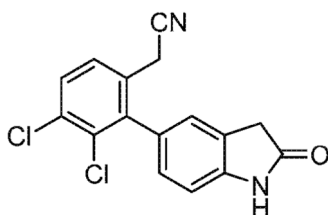
[0356] Fórmula química prevista:  $C_{18}H_{16}F_3NO_3$ , Masa exacta: 351,11

Ejemplo 78: 2-[3,4-Dicloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo.

45

[0357]

50



55

[0358] Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{10}Cl_2N_2O$ , Masa exacta: 316,02

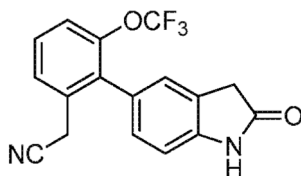
Ejemplo 79: 2-[2-(2-oxoindolina-5-ilo)-3-trifluorometoxi]fenilo]acetonitrilo.

60

[0359]

65

5

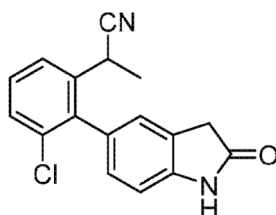


10 **[0360]** Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{11}F_3N_2O_2$ , Masa exacta: 332,08

Ejemplo 80: ( $\pm$ )-2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]propanenitrilo.

15 **[0361]**

20

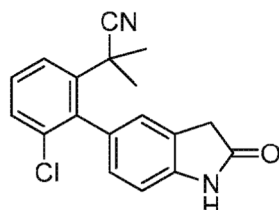


25 **[0362]** Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{13}ClN_2O$ , Masa exacta: 296,07

Ejemplo 81: 2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]-2-metilo-propanonitrilo

30 **[0363]**

35



40

Paso A: 2-(3-cloro-2-yodofenilo)-2-metilpropanonitrilo. A una solución helada de hidruro de sodio al 60% en peso/aceite mineral (180 mg, 4,5 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió 2-(3-cloro-2-yodofenilo)acetronitrilo (250 mg, 0,90 mmol) en THF (2,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C, y luego se añadió yodometano (0,06 ml, 0,90 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo bruto se repartió entre EtOAc y 1N HCl. La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró para obtener el producto como un aceite (370 mg, 90% de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente reacción.

45

Paso B: 2-(3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo)-2-metilpropanenitrilo. El Compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 2-(3-cloro-2-yodofenilo)-2-metilpropanenitrilo por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{18}H_{15}ClFN_2O$ , 310,1; m/z encontrado, 311,7  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta$  10,50 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,87 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 3,59 - 3,41 (m, 2H), 1,57 (s, 6H).

50

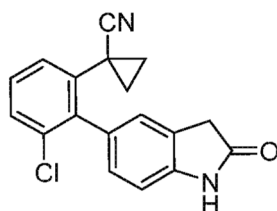
**[0364]** El Ejemplo 82-Ejemplo 114, El Ejemplo 116 y El Ejemplo 120 son compuestos proféticos y pueden prepararse de manera análoga al Ejemplo 1.

55

Ejemplo 82: 1-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]ciclopropanocarbonitrilo.

60 **[0365]**

65

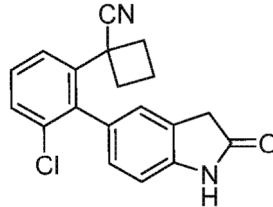


**[0366]** Fórmula química prevista:  $C_{18}H_{13}ClN_2O$ , Masa exacta: 308,07

Ejemplo 83: 1-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]ciclobutanocarbonitrilo.

5 **[0367]**

10



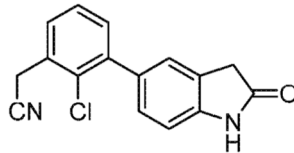
15

**[0368]** Fórmula química prevista:  $C_{19}H_{15}ClN_2O$ , Masa exacta: 322,09

Ejemplo 84: 2-[2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo.

20 **[0369]**

25

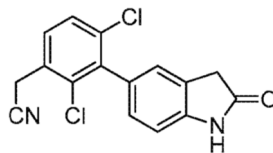


**[0370]** Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{11}ClN_2O$ , Masa exacta: 282,06

30 Ejemplo 85: 2-[2,4-Dicloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo.

**[0371]**

35



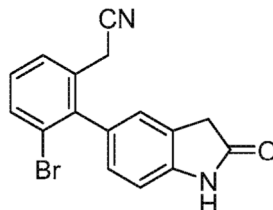
40

**[0372]** Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{10}Cl_2N_2O$ , Masa exacta: 316,02

Ejemplo 86: 2-[3-Bromo-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo.

**[0373]**

45



50

55 **[0374]** Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{11}BrN_2O$ , masa exacta: 326,01

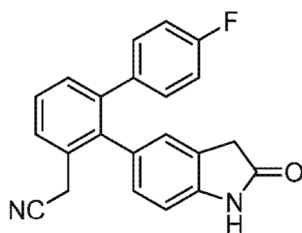
Ejemplo 87: 2-[3-(4-Fluorofenilo)-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo.

**[0375]**

60

65

5

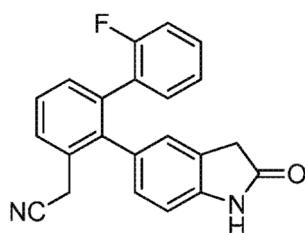


10

**[0376]** Fórmula química prevista:  $C_{22}H_{15}FN_2O$ , Masa exacta: 342,12

Ejemplo 88: 2-[3-(2-fluorofenilo)-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo.

15 **[0377]**

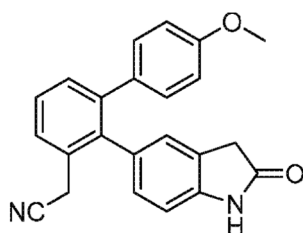


20

25 **[0378]** Fórmula química prevista:  $C_{22}H_{15}FN_2O$ , Masa exacta: 342,12

Ejemplo 89: 2-[3-(4-Metoxifenilo)-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo.

30 **[0379]**

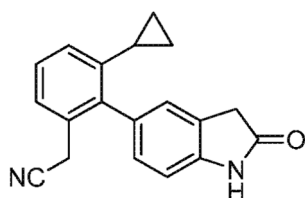


35

40 **[0380]** Fórmula química prevista:  $C_{23}H_{18}N_2O_2$ , Masa exacta: 354,14

Ejemplo 90: 2-[3-ciclopropilo-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetonitrilo

45 **[0381]**

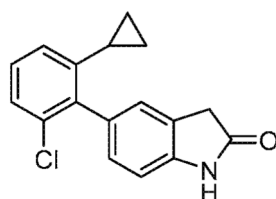


50

55 **[0382]** Fórmula química prevista:  $C_{19}H_{16}N_2O$ , masa exacta: 288,13

Ejemplo 91: 5-(2-cloro-6-ciclopropilo-fenilo)-indolina-2-ona.

60 **[0383]**



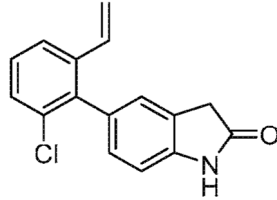
65

**[0384]** Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{14}ClNO$ , masa exacta: 283,08

5 Ejemplo 92: 5-(2-Cloro-6-vinilo-fenilo)-indolina-2-ona.

**[0385]**

10



15

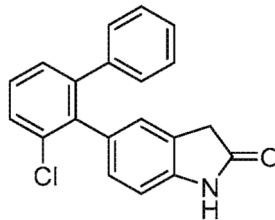
**[0386]** Fórmula química prevista:  $C_{16}H_{12}ClNO$ , masa exacta: 269,06

20

Ejemplo 93: 5-(2-Cloro-6-fenilo-fenilo)-indolina-2-ona.

**[0387]**

25



30

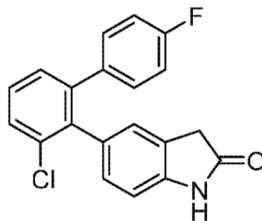
**[0388]** Fórmula química prevista:  $C_{20}H_{14}ClNO$ , masa exacta: 319,08

35

Ejemplo 94: 5-[2-cloro-6-(4-fluorofenilo)fenilo]-indolina-2-ona.

**[0389]**

40



45

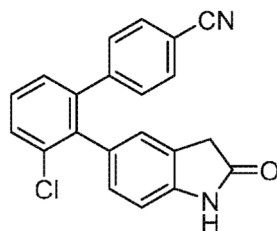
**[0390]** Fórmula química prevista:  $C_{20}H_{13}ClFNO$ , Masa exacta: 337,07

50

Ejemplo 95: 4-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]benzonitrilo.

**[0391]**

55



60

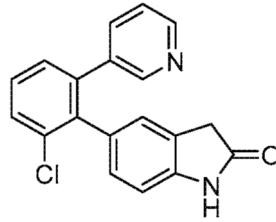
**[0392]** Fórmula química prevista:  $C_{21}H_{13}ClN_2O$ , Masa exacta: 344,07

65

Ejemplo 96: 5-[2-cloro-6-(3-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona.

**[0393]**

5



10

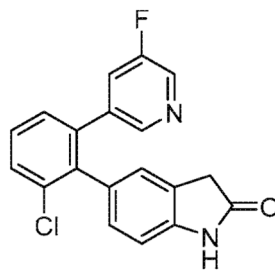
**[0394]** Fórmula química prevista:  $C_{19}H_{13}ClN_2O$ , Masa exacta: 320,07

Ejemplo 97: 5-[2-cloro-6-(5-fluoro-3-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona.

15

**[0395]**

20



25

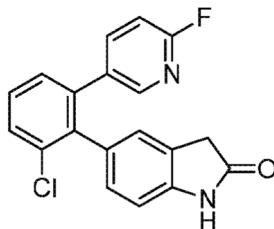
**[0396]** prevista química Fórmula:  $C_{19}H_{12}ClFN_2O$ , Masa exacta: 338,06

30

Ejemplo 98: 5-[2-cloro-6-(6-fluoro-3-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona.

**[0397]**

35



40

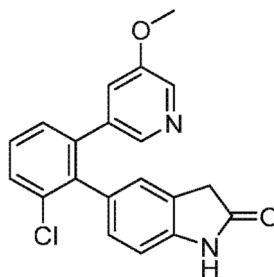
**[0398]** Fórmula química prevista:  $C_{19}H_{12}ClFN_2O$ , Masa exacta: 338,06

45

Ejemplo 99: 5-[2-cloro-6-(5-metoxi-3-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona.

**[0399]**

50



55

**[0400]** Fórmula química prevista:  $C_{20}H_{15}ClN_2O_2$ , Masa exacta: 350,08

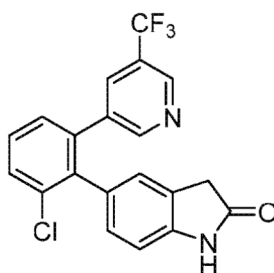
60

Ejemplo 100: 5-[2-cloro-6-[5-(trifluorometilo)-3-piridilo]fenilo]-indolina-2-ona.

65

**[0401]**

5



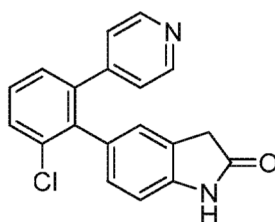
10

**[0402]** Fórmula química prevista:  $C_{20}H_{12}ClF_3N_2O$ , Masa exacta: 388,06

Ejemplo 101: 5-[2-cloro-6-(4-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona.

15

**[0403]**



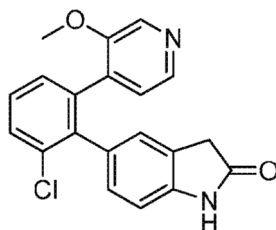
20

**[0404]** Fórmula química prevista:  $C_{19}H_{13}ClN_2O$ , Masa exacta: 320,07

Ejemplo 102: 5-[2-cloro-6-(3-metoxi-4-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona.

25

**[0405]**



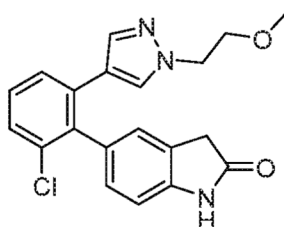
35

**[0406]** Fórmula química prevista:  $C_{20}H_{15}ClN_2O_2$ , masa exacta: 350,08

Ejemplo 103: 5-[2-cloro-6-[(2-metoxietilo)pirazol-4-ilo]fenilo]-indolina-2-ona.

40

**[0407]**



50

**[0408]** Fórmula química prevista:  $C_{20}H_{18}ClN_3O_2$ , masa exacta: 367,11

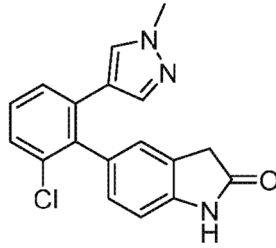
Ejemplo 104: 5-[2-cloro-6-(1-metilpirazol-4-ilo)fenilo]-indolina-2-ona.

60

**[0409]**

65

5



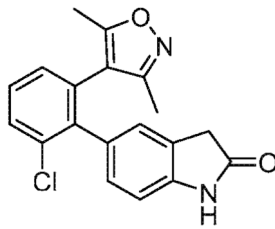
10

**[0410]** Fórmula química prevista:  $C_{18}H_{14}ClN_3O$ , Masa exacta: 323,08

Ejemplo 105: 5-[2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)fenilo]-indolina-2-ona.

15 **[0411]**

20



25

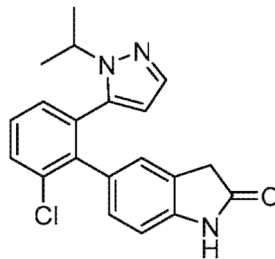
**[0412]** Fórmula química prevista:  $C_{19}H_{15}ClN_2O_2$ , Masa exacta: 338,08

Ejemplo 106: 5-[2-cloro-6-(2-isopropilpirazol-3-ilo)fenilo]-indolina-2-ona.

30

**[0413]**

35



40

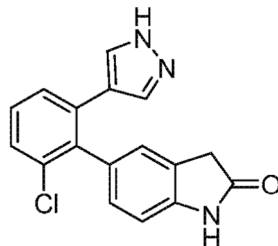
45

**[0414]** Fórmula química prevista:  $C_{20}H_{18}ClN_3O$ , Masa exacta: 351,11

Ejemplo 107: 5-[2-cloro-6-(1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-indolina-2-ona.

50 **[0415]**

55



60

**[0416]** Fórmula química prevista:  $C_{17}H_{12}ClN_3O$ , Masa exacta: 309,07

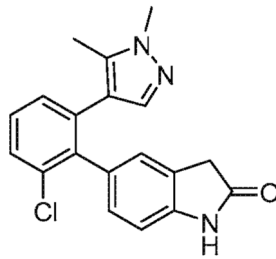
Ejemplo 108: 5-[2-cloro-6-(1,5-dimetilpirazol-4-ilo)fenilo]-indolina-2-ona.

65

**[0417]**



5



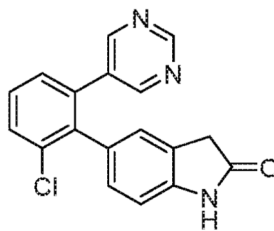
10

**[0418]** Fórmula química prevista:  $C_{19}H_{16}ClN_3O$ , Masa exacta: 337,10

Ejemplo 109: 5-(2-cloro-6-pirimidina-5-ilo-fenilo-indolina-2-ona.

15 **[0419]**

20



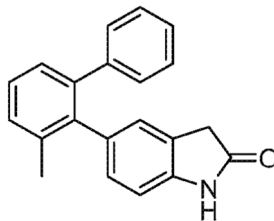
25

**[0420]** Fórmula química prevista:  $C_{18}H_{12}ClN_3O$ , masa exacta: 321,07

Ejemplo 110: 5-(2-Metilo-6-fenilo-fenilo)-indolina-2-ona.

30 **[0421]**

35



40

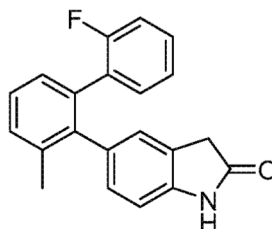
**[0422]** Fórmula química prevista:  $C_{21}H_{17}NO$ , masa exacta: 299,13

Ejemplo 111: 5-[2-(2-fluorofenilo)-6-metilo-fenilo]-indolina-2-ona.

45

**[0423]**

50



55

**[0424]** Fórmula química prevista:  $C_{21}H_{16}FNO$ , masa exacta: 317,12

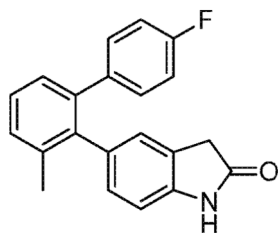
Ejemplo 112: 5-[2-(4-fluorofenilo)-6-metilo-fenilo]-indolina-2-ona.

60

**[0425]**

65

5

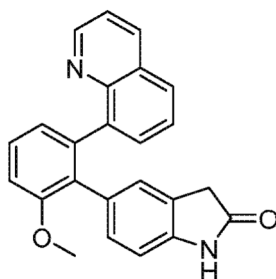


10 **[0426]** Fórmula química prevista:  $C_{21}H_{16}FNO$ , masa exacta: 317,12

Ejemplo 113: 5-[2-metoxi-6-(8-quinolilo)fenilo]-indolina-2-ona.

15 **[0427]**

20



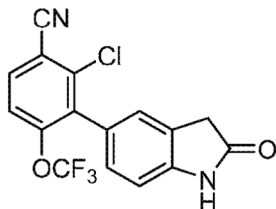
25

**[0428]** Fórmula química prevista:  $C_{24}H_{18}N_2O_2$ , Masa exacta: 366,14

Ejemplo 114: 2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo.

30 **[0429]**

35



40

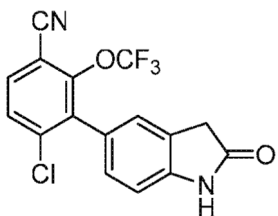
**[0430]** Fórmula química prevista:  $C_{16}H_8ClF_3N_2O_2$ , Masa exacta: 352,02

Ejemplo 115: 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo.

45

**[0431]**

50



55

**[0432]** El Compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 4-cloro-3-yodo-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo (Intermedio 6) para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno MS (ESI): masa calculada para  $C_{14}H_8ClF_3N_2O_2$ , 352,0; m/z encontrado, 353,7  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,57 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 2H), 6,94 (dd,  $J = 8,0, 0,5$  Hz, 1H), 3,55 (s, 2H)

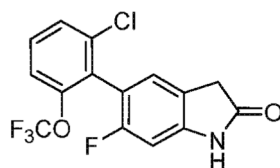
60

Ejemplo 116: 5-(2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo)-6-fluoroindolina-2-ona.

**[0433]**

65

5

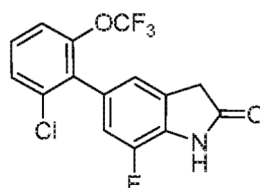


[0434] Fórmula química prevista:  $C_{15}H_8ClF_4NO_2$ , Masa exacta: 345,02

10 Ejemplo 117: 5-(2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo)-7-fluoroindolina-2-ona.

[0435]

15



20

[0436] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (Intermedio 4) para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona, y 1-cloro-2-yodo-3-(trifluorometoxi)benzoceno para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno, y  $PdCl_2(dppf)$  para  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ . MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_8ClF_4NO_2$ , 345,6; m/z encontrado, 346,6  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11,01 (s, 1H), 7,65 (dd,  $J = 8,1, 1,2$  Hz, 1H), 7,56 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,08 (dd,  $J = 10,8, 1,4$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 3,64 (t,  $J = 1,0$  Hz, 2H).

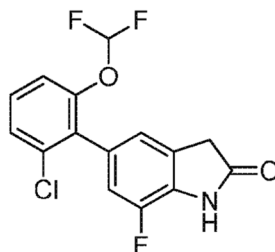
25

30

Ejemplo 118: 5-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo)-7-fluoroindolina-2-ona.

[0437]

35



40

Paso A: 2-Bromo-1-cloro-3-(difluorometoxi)benzoceno. A una solución fría ( $-78^\circ C$ ) de 2-bromo-3-clorofenol (1,0 g, 4,8 mmol) e hidróxido de potasio (5,4 g, 96,4 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y agua (40 ml) se añadió dietilo (bromodifluorometilo)fosfonato (1,7 ml, 9,6 mmol) de una vez. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se calentó a  $ta$  y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó luego con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron para obtener el producto como un aceite (1,2 g, 87% de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente reacción.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,13 (m,  $J = 8,3, 1,1$  Hz, 1H), 6,54 (t,  $J = 73,1$  Hz, 1H.)

45

Paso B: 5-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo)-7-fluoroindolina-2-ona. El Compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-1-cloro-3-(difluorometoxi)benzoceno por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (Intermedio 4) para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_9ClF_3NO_2$ , 327,6; m/z encontrado, 328,6  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,98 (s, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,17-6,92 (m, 3H), 3,62 (s, 2H).

50

55

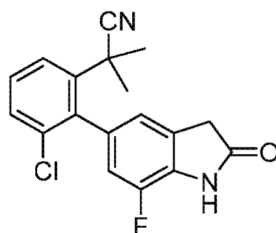
Ejemplo 119: 2-(3-cloro-2-(7-fluoro-2-oxoindolina-5-ilo)fenilo)-2-metilpropanonitrilo.

[0438]

60

65

5



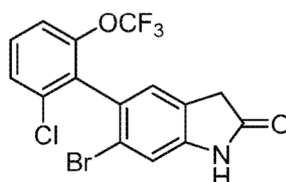
10 **[0439]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 81, sustituyendo (4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina 7-fluoro-5--2-ona (Intermedio 4) para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona en el Paso B. MS (ESI): masa calculada para  $C_{18}H_{14}ClFN_2O$ , 328,7; m/z encontrado, 329,7  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,00 (s, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,11 - 6,91 (m, 2H), 3,68 - 3,53 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

15

Ejemplo 120: 6-bromo-5-(2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo)indolina-2-ona.

**[0440]**

20



25

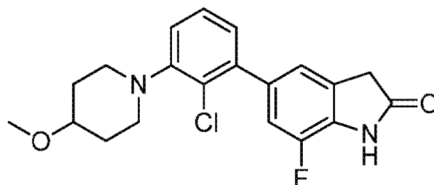
**[0441]** Fórmula química prevista  $C_{15}H_8BrClF_3NO_2$ , Masa exacta: 404,94

Ejemplo 121: 5-(2-cloro-3-(4-metoxipiperidina-1-ilo)fenilo)-7-fluoroindolina-2-ona.

30

**[0442]**

35



40

Paso A: 1-(3-Bromo-2-clorofenilo)-4-metoxipiperidina. A una suspensión de 1,3-dibromo-2-clorobenceno (300 mg, 1,11 mmol), 4-metoxipiperidina (168 mg, 1,11 mmol), terc-butóxido de sodio (160 mg, 1,67 mmol) en tolueno (3,0 ml), se añadió BINAP (35 mg, 0,05 mmol) y  $Pd_2(dba)_3$  (20 mg, 0,02 mmol) de una vez. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y luego se calentó a 140°C durante 1 h en microondas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron. La purificación (FCC,  $SiO_2$ : 0 - EtOAc 100%/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite (168 mg, rendimiento del 50%). MS (ESI): masa calculada para  $C_{12}H_{15}BrClNO$ , 304,6; m/z encontrado, 305,6  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,42 (dd,  $J = 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,14 (dt,  $J = 10,5, 4,5$  Hz, 2H), 2,77 (ddd,  $J = 12,0, 9,2, 3,0$  Hz, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,61 (dtd,  $J = 12,2, 8,8, 3,4$  Hz, 2H).

45

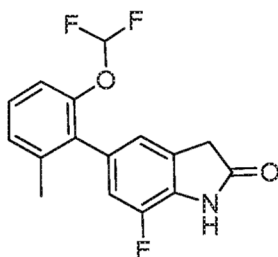
Paso B: 5-(2-cloro-3-(4-metoxipiperidina-1-ilo)fenilo)-7-fluoroindolina-2-ona. El Compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 1-(3-bromo-2-clorofenilo)-4-metoxipiperidina por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (intermedio 4) para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{20}ClFN_2O_2$ , 374,8; m/z encontrado, 375,8  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,94 (s, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 3H), 7,01 (dd,  $J = 7,5, 1,5$  Hz, 1H), 3,61 (t,  $J = 0,9$  Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 2,79 (ddd,  $J = 11,8, 9,1, 2,8$  Hz, 2H), 1,97 (dd,  $J = 11,0, 4,4$  Hz, 2H), 1,68 - 1,55 (m, 2H), 1,07 (s, 1H).

50

60 Ejemplo 122: 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metilo-fenilo]-7-fluoro-indolina-2-ona.

**[0443]**

5



10

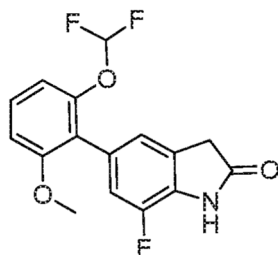
**[0444]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 118, sustituyendo 2-bromo-3-metilofenol por 2-bromo-3-clorofenol en el Paso A. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{12}F_3NO_2$ , 307,1; m/z encontrado, 308,00  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,62 - 6,53 (m, 2H), 6,33 (t,  $J = 74,0$  Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

15

Ejemplo 123: 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metoxi-fenilo]-7-fluoro-indolina-2-ona.

**[0445]**

20



25

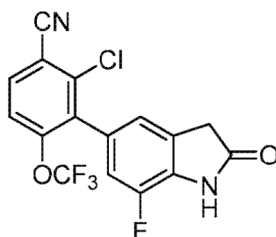
**[0446]** El Compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 118, sustituyendo 2-bromo-3-metoxifenol por 2-bromo-3-clorofenol en el Paso A. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{12}F_3NO_3$ , 323,1; m/z encontrado, 324,00  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,87 (s, 1H), 7,34 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 2H), 6,72 (dd,  $J = 9,4, 1,2$  Hz, 1H), 6,66 - 6,62 (m, 1H), 6,34 (t,  $J = 73,8$  Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,61 - 3,56 (m, 2H).

35

Ejemplo 124: 2-cloro-3-(7-fluoro-2-oxo-indolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo.

**[0447]**

40



45

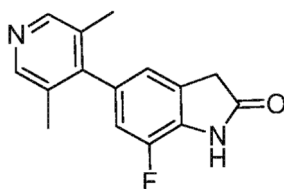
**[0448]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 2-cloro-3-yodo-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo (Intermedio 3) para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (Intermedio 4) para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_7ClF_4N_2O_2$ , 370,0; m/z encontrado, 370,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11,06 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 1H), 7,21 hasta 7,14 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 3,65 (s, 2H).

55

Ejemplo 125: 5-(3,5-Dimetilo-4-piridilo)-7-fluoro-indolina-2-ona.

**[0449]**

60

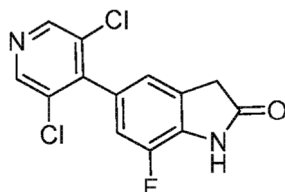


65

**[0450]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo el clorhidrato de 4-bromo-3,5-dimetilpiridina para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_{13}FN_2O$ , 256,1; m/z encontrado, 257,00  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,28 (s, 2H), 6,92-6,86 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 2,08 (s, 6H).

Ejemplo 126: 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-fluoro-indolina-2-ona.

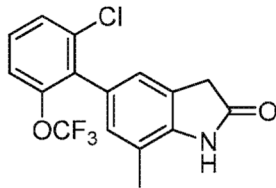
**[0451]**



**[0452]** El Compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 3,5-dicloro-4-yodopiridina por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{13}H_7Cl_2FN_2O$ , 296,0; m/z encontrado, 296,90  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,61 (s, 2H), 7,07 - 7,03 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H).

Ejemplo 127: 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona.

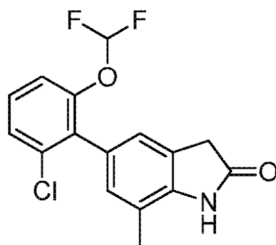
**[0453]**



**[0454]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 5-7-metilo (4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 1-cloro-2-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 2 h. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{11}ClF_3NO_2$ , 341,7; m/z encontrado, 342,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,57 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,52 (t,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 6,93 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 128: 5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona.

**[0455]**

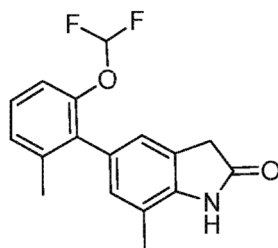


**[0456]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 118, sustituyendo 5-7-metilo (4,4,5,5-indolina tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2-ona para 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona en el Paso B. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{12}ClF_2NO_2$ , 323,1; m/z encontrado, 324,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta$  10,53 (s, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 6,92 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 6,88 - 6,87 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 129: 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metilo-fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona.

**[0457]**

5

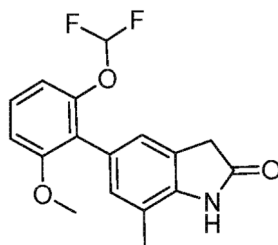


10 **[0458]** El Compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 118, sustituyendo 2-bromo-3-metilfenol por  
 2-bromo-3-clorofenol en el Paso A y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 7-  
 fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona en el Paso B. MS (ESI): masa calculada para  
 15  $C_{17}H_{15}F_2NO_2$ , 303,1; m/z encontrado, 304,20  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,75 (s, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H),  
 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,06 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 6,29 (t,  $J = 74,5$  Hz, 1H), 3,64-3,59 (m, 2H), 2,35 (s,  
 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 130: 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metoxi-fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona.

20 **[0459]**

25



30

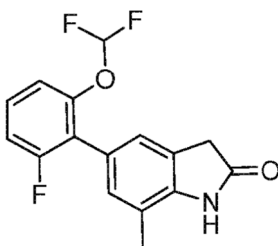
35

**[0460]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 118, sustituyendo 2-bromo-3-metoxifenol  
 por 2-bromo-3-clorofenol en la Fase A y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para  
 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona en el Paso B. MS (ESI): masa calculada para  
 $C_{17}H_{15}F_2NO_3$ , 319,1; m/z encontrado, 320,00  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,57 (s, 1H), 7,29 (t,  $J = 8,3$  Hz,  
 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,30 (t,  $J = 74,3$  Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 131: 5-[2-(Difluorometoxi)-6-fluoro-fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona.

40 **[0461]**

45



50

55

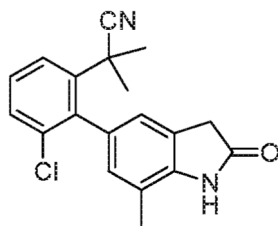
**[0462]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 118, sustituyendo 2-bromo-3-fluorofenol  
 por 2-bromo-3-clorofenol en la Fase A y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para  
 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona en el paso B. MS (ESI): masa calculada para  
 $C_{10}H_{12}F_3NO_2$ , 307,1; m/z encontrado, 308,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,83 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H),  
 7,11 - 7,07 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,35 (t,  $J = 73,7$  Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 132: 2-[3-cloro-2-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)fenilo]-2-metilpropanonitrilo.

60 **[0463]**

65

5



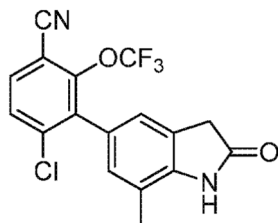
10 **[0464]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 81 sustituyendo 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona en el Paso B. MS (ESI): masa calculada para  $C_{19}H_{17}ClN_2O$ , 324,1; m/z encontrado, 325,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,56 (s, 1H), 7,61 (dd,  $J = 8,0, 1,3$  Hz, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 6,89 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 6,87 - 6,85 (m, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

15

Ejemplo 133: 4-cloro-3-(7-metilo-2-oxoindolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo

**[0465]**

20



25

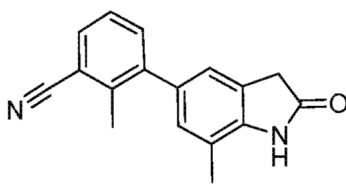
30 **[0466]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 2-cloro-3-yodo-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo (Intermedio 6) para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (Intermedio 5) para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{17}H_{10}ClF_3N_2O_2$ , 366,0; m/z encontrado, 367,05  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,62 (s, 1H), 8,09 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).

35

Ejemplo 134: 2-metilo-3-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)benzonitrilo.

**[0467]**

40



45

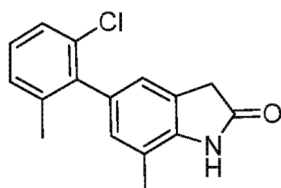
50 **[0468]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 3-bromo-2-metilbenzonitrilo por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{17}H_{14}N_2O$ , 262,1; m/z encontrado, 263,20  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,56 (s, 1H), 7,60 (dd,  $J = 7,8, 1,5$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 7,7, 1,5$  Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

55

Ejemplo 135: 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona.

**[0469]**

60



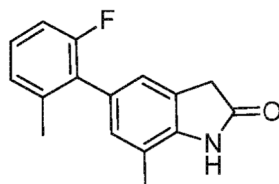
65



**[0470]** El Compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 3-cloro-2-yodotolueno por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{14}ClNO$ , 271,1; m/z encontrado, 272,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,62 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 6,93-6,84 (m, 2H), 3,69-3,53 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 136: 5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona.

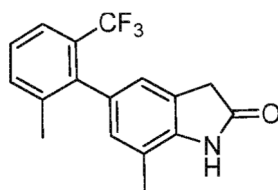
**[0471]**



**[0472]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-3-fluorotolueno por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{14}FNO$ , 255,1; m/z encontrado, 256,20  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,00 (s, 1H), 7,19 (td,  $J = 7,9, 5,7$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,00-6,90 (m, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 137: 7-Metilo-5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]indolina-2-ona.

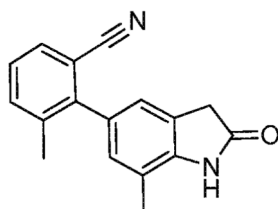
**[0473]**



**[0474]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-3-metilbenzotrifluoride para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{17}H_{14}F_3NO$ , 305,1; m/z encontrado, 306,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,93 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,43 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 6,89-6,80 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 138: 3-metilo-2-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)benzonitrilo.

**[0475]**

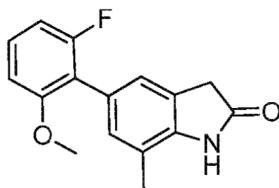


**[0476]** El Compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-3-metilbenzonitrilo por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{17}H_{14}N_2O$ , 262,1; m/z encontrado, 263,20  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,95 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,33 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 139: 5-(2-fluoro-6-metoxi-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona.

**[0477]**

5

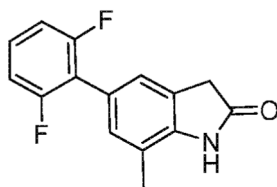


10 **[0478]** El Compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-3-fluoroanisol para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{14}FNO_2$ , 271,1; m/z encontrado, 272,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

15 Ejemplo 140: 5-(2,6-difluorofenilo)-7-metilo-indolina-2-ona.

**[0479]**

20



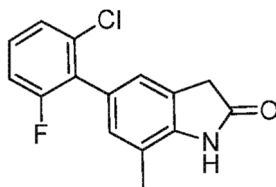
25

30 **[0480]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 1-bromo-2,6-difluorobenceno por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_{11}F_2NO$ , 259,1; m/z encontrado, 260,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 3,64 - 3,61 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

35 Ejemplo 141: 5-(2-cloro-6-fluoro-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona.

**[0481]**

40



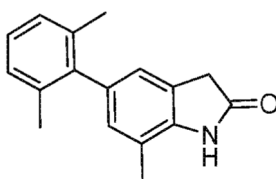
45

50 **[0482]** El Compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-1-cloro-3-fluorobenceno por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_{11}ClFNO$ , 275,1; m/z encontrado, 276,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,43 (s, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 3H), 3,63 (t,  $J = 1,0$  Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 142: 5-(2,6-Dimetilfenilo)-7-metilo-indolina-2-ona.

**[0483]**

55



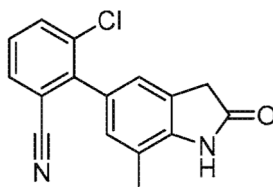
60

65 **[0484]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-m-xileno para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para

5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. El producto obtenido de la cromatografía flash se purificó adicionalmente por trituración con EtOAc/hexanos. MS (ESI): masa calculada para  $C_{17}H_{17}NO$ , 251,1; m/z encontrado, 252,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,12 - 7,8 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 3H), 2,04 (s, 6H).

Ejemplo 143: 3-cloro-2-(7-metilo-2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo.

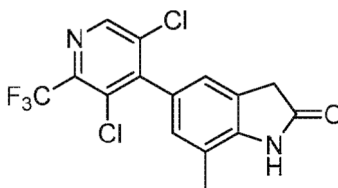
**[0485]**



**[0486]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 5-7-metilo (4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 2-bromo-3-clorobenzonitrilo para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{11}ClN_2O$ , 282,1; m/z encontrado, 283,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,63 (s, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 144: 5-(3,5-dicloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)-7-metilindolina-2-ona.

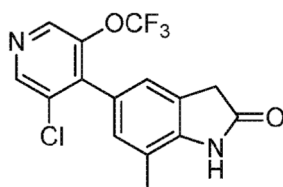
**[0487]**



**[0488]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 3,5-dicloro-4-yodo-2-(trifluorometilo)piridina para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. El residuo crudo se purificó por HPLC de fase inversa usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en  $NH_4OH$  20 mM, para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 23 % rendimiento). MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_9Cl_2F_3N_2O$ , 360,0; m/z encontrado, 360,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,65 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,05 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 145: 5-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)-4-piridilo]-7-metilo-indolina-2-ona.

**[0489]**

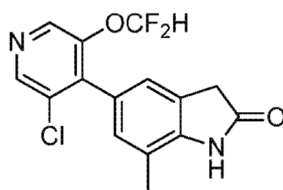


**[0490]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 5-7-metilo (4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 3-cloro-4-yodo-5-(trifluorometoxi)piridina (Intermedio 8) para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_{10}ClF_3N_2O_2$ , 342,0; m/z encontrado, 343,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,65 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,74 (q,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 146: 5-(3-cloro-5-(difluorometoxi)piridina-4-ilo)-7-metilindolina-2-ona.

**[0491]**

5



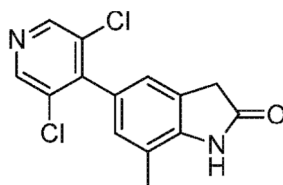
10 **[0492]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 5-7-metilo (4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 3-cloro-5-(difluorometoxi)-4-yodopiridina (Intermedio 9) para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O_2$ , 324,0; m/z encontrado, 325,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,61 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (t,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 7,21 (t,  $J = 73,0$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).

15

Ejemplo 147: 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona.

20 **[0493]**

20



25

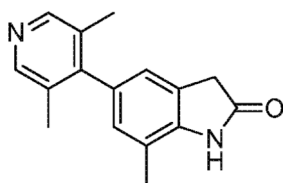
30 **[0494]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 3,5-dicloro-4-yodopiridina para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. El producto bruto se purificó por trituración con DCM para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 40% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para  $C_{14}H_{10}Cl_2N_2O$ , 292,0; m/z encontrado, 294,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,62 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 7,01 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

30

35 Ejemplo 148: 5-(3,5-Dimetilo-4-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona.

40 **[0495]**

40



45

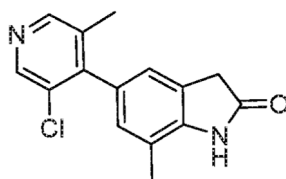
50 **[0496]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 5-7-metilo (4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 4-bromo-3,5-dimetilpiridina clorhidrato para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{16}N_2O$ , 252,1; m/z encontrado, 253,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,53 (s, 1H), 8,36 - 8,22 (m, 2H), 6,85 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 6,82 - 6,78 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (t,  $J = 0,6$  Hz, 6H).

50

Ejemplo 149: 5-(2-cloro-4-metilo-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona.

55 **[0497]**

55



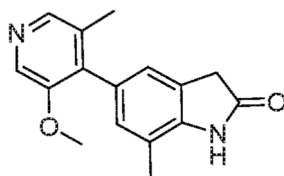
60

**[0498]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 3-bromo-2-cloro-4-picolina por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_{13}ClN_2O$ ,

272,1; m/z encontrado, 273,10 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 4,9, 0,8 Hz, 1H), 6,93-6,86 (m, 2H), 3,71-3,55 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 150: 5-(2-metoxi-4-metilo-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona.

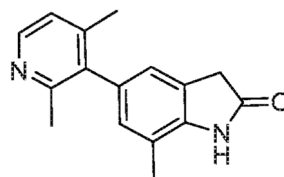
[0499]



[0500] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 3-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 268,1; m/z encontrado, 269,10 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 151: 5-(2,4-Dimetilo-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona.

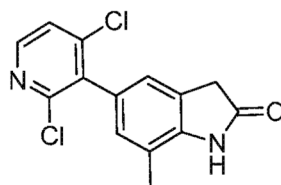
[0501]



[0502] El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 3-bromo-2,4-dimetilpiridina para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O, 252,1; m/z encontrado, 253,20 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,71 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,88-6,80 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 152: 5-(2,4-dicloro-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona.

[0503]

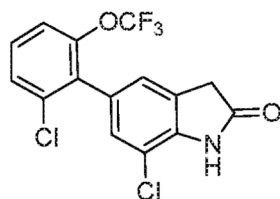


[0504] El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 3-bromo-2,4-dicloropiridina para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 292,0; m/z encontrado, 293,10 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,87 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 153: 7-cloro-5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona.

[0505]

5



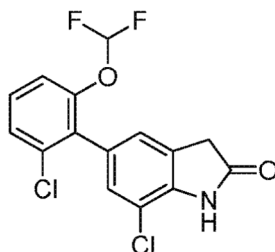
[0506] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona (intermedio 10) para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 1-cloro-2-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_8Cl_2F_3NO_2$ , 361,0; m/z encontrado, 362,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,96 (s, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,56 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 1H), 7,18 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 3,68 (t,  $J = 1,1$  Hz, 2H).

15

Ejemplo 154: 7-cloro-5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona.

[0507]

20



25

30

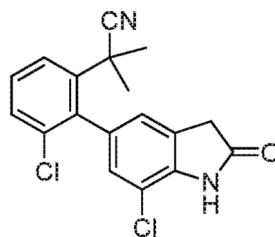
[0508] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 118, sustituyendo 5-7-cloro (4,4,5,5-indolina tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2-ona para 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona en el Paso B. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_9Cl_2F_2NO_2$ , 343,0; m/z encontrado, 344,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta$  10,91 (s, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,17 - 7,15 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 3,66 (s, 2H).

35

Ejemplo 155: 2-[3-cloro-2-(7-cloro-2-oxo-indolina-5-ilo)fenilo]1-2-metilpropanonitrilo.

[0509]

40



45

[0510] El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 81 sustituyendo el 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona en el Paso B. MS (ESI): masa calculada para  $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O$ , 344,0; m/z encontrado, 347,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,94 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,15 - 7,14 (m, 1H), 7,07 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 3,73 - 3,55 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

55

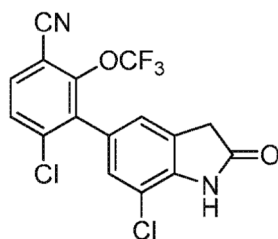
Ejemplo 156: 4-cloro-3-(7-cloro-2-oxo-indolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo.

[0511]

60

65

5



10

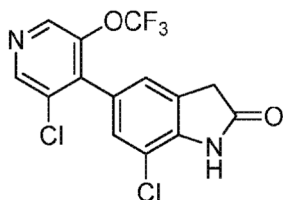
**[0512]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 4-cloro-3-yodo-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{10}H_7Cl_2F_3N_2O_2$ , 386,0; m/z encontrado, 387,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,03 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 1H), 3,69 (q,  $J = 1,1$  Hz, 2H).

15

Ejemplo 157: 7-cloro-5-(3-cloro-5-(trifluorometoxi)piridina-4-ilo)indolina-2-ona.

20

20



25

30

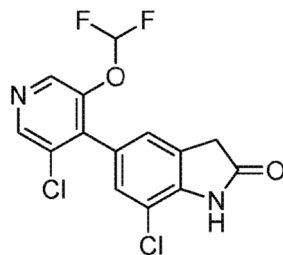
**[0514]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 3-cloro-4-yodo-5-(trifluorometoxi)piridina para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{14}H_7Cl_2F_3N_2O_2$ , 361,9; m/z encontrado, 363,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,77 (q,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 3,69 (s, 2H).

35

Ejemplo 158: 7-cloro-5-[3-cloro-5-(difluorometoxi)-4-piridilo]indolina-2-ona.

40

40



45

50

**[0516]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 5-7-cloro (4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 3-cloro-4-yodo-5-(difluorometoxi)piridina para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{14}H_8Cl_2F_2N_2O_2$ , 344,0; m/z encontrado, 345,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,31 hasta 7,29 (m, 1H), 7,24 (t,  $J = 72,8$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 3,69 (s, 2H).

55

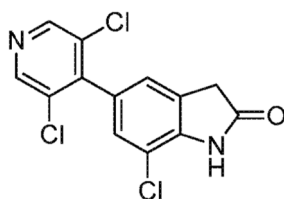
Ejemplo 159: 7-cloro-5-(3,5-dicloro-4-piridilo)indolina-2-ona.

60

60

65

5



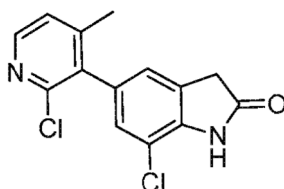
10 **[0518]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 3,5-dicloro-4-yodopiridina para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. El producto bruto se purificó por trituración con DCM para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 42% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para  $C_{13}H_7Cl_3N_2O$ , 312,0; m/z encontrado, 314,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,01 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,31 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 3,69 (s, 2H).

15

Ejemplo 160: 7-cloro-5-(2-cloro-4-metilo-3-piridilo)indolina-2-ona.

**[0519]**

20



25

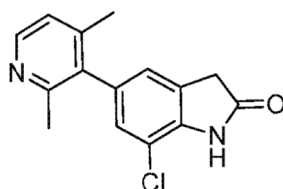
30 **[0520]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 3-bromo-2-cloro-4-picolina por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{14}H_{10}Cl_2N_2O$ , 292,0; m/z encontrado, 293,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,92 (s, 1H), 8,27 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,39 (dd,  $J = 5,0, 0,8$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,09 (q,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 3,73-3,60 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

35

Ejemplo 161: 7-cloro-5-(2,4-dimetilo-3-piridilo)indolina-2-ona.

**[0521]**

40



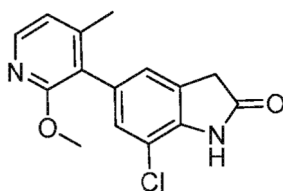
45

50 **[0522]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 3-bromo-2,4-dimetilpiridina por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_{13}ClN_2O$ , 272,1; m/z encontrado, 273,15  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,28 (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,8 a 7,2 (m, 2H), 6,94 (q,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 3,71 (d,  $J = 1,1$  Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 162: 7-cloro-5-(2-metoxi-4-metilo-3-piridilo)indolina-2-ona.

**[0523]**

55



60

65 **[0524]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 3-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona.

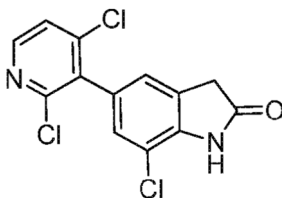


ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$ , 288,1; m/z encontrado, 289,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,39 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,82 (dd,  $J = 5,2, 0,7$  Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,11 (s, 3H).

5 Ejemplo 163: 7-cloro-5-(2,4-dicloro-3-piridilo)indolina-2-ona.

[0525]

10



15

[0526] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 3-bromo-2,4-dicloropiridina por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{13}H_7Cl_3N_2O$ , 312,0; m/z encontrado, 313,00  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,71 (s, 1H), 8,31 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H).

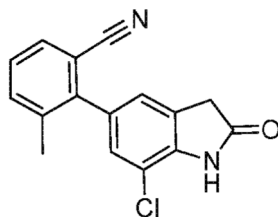
20

Ejemplo 164: 2-(7-cloro-2-oxo-indolina-5-ilo)-3-metilo-benzonitrilo.

25

[0527]

30



35

[0528] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-3-metilbenzonitrilo por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{11}ClN_2O$ , 282,1; m/z encontrado, 283,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,81 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,36 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 3,71 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

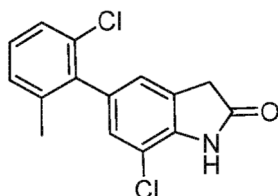
40

Ejemplo 165: 7-cloro-5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona.

45

[0529]

50



55

[0530] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 3-cloro-2-yodotolueno por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_{11}Cl_2NO$ , 291,0; m/z encontrado, 292,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,07 (dt,  $J = 1,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 3,77-3,62 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

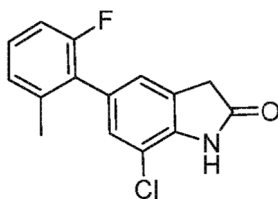
60

Ejemplo 166: 7-cloro-5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona.

[0531]

65

5

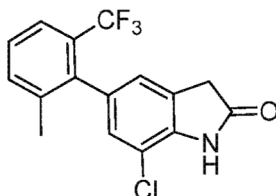


10 **[0532]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-3-fluorotolueno por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_{11}ClFNO$ , 275,1; m/z encontrado, 276,15  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,02 (s, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,14 (dd,  $J = 1,5, 0,7$  Hz, 1H), 7,7 a 7,3 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

15 Ejemplo 167: 7-cloro-5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]indolina-2-ona.

**[0533]**

20



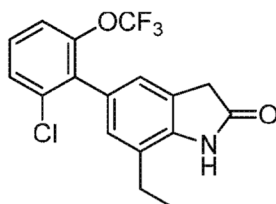
25

30 **[0534]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-3-metilbenzotrifluoruro por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{11}ClF_3NO$ , 325,0; m/z encontrado, 326,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,27 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

35 Ejemplo 168: 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo-7-etilo-indolina-2-ona.

**[0535]**

40



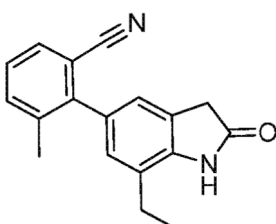
45

50 **[0536]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 7-etilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 1-cloro-2-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{17}H_{13}ClF_3NO_2$ , 355,1; m/z encontrado, 356,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,59 (s, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,52 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 6,95 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 6,92 - 6,89 (m, 1H), 3,54 (t,  $J = 0,9$  Hz, 2H), 2,60 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,12 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

55 Ejemplo 169: 2-(7-etilo-2-oxo-indolina-5-ilo)-3-metilo-benzonitrilo.

**[0537]**

60

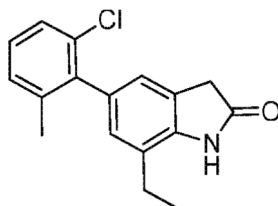


65

**[0538]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-3-metilbenzonitrilo por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-etilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{18}H_{16}N_2O$ , 276,1; m/z encontrado, 277,20  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,28 (s, 1H), 7,57 (ddd,  $J = 7,7, 1, 2, 0,7$  Hz, 1H), 7,48 (ddd,  $J = 7,8, 1,4, 0,8$  Hz, 1H), 7,33 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 3,64 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,69 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,30 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

Ejemplo 170: 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)-7-etilo-indolina-2-ona.

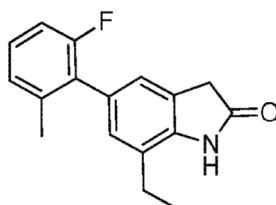
**[0539]**



**[0540]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 3-cloro-2-yodotolueno por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-etilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{17}H_{16}ClNO$ , 285,1; m/z encontrado, 286,20  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,58 (s, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H), 2,65 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,28 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

Ejemplo 171: 7-etilo-5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona.

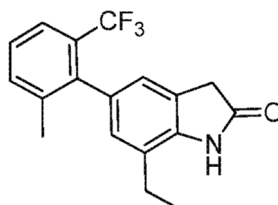
**[0541]**



**[0542]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-3-fluorotolueno por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-etilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{17}H_{16}FNO$ , 269,1; m/z encontrado, 270,15  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,99 (s, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 7,02-6,92 (m, 3H), 3,67-3,59 (m, 2H), 2,66 (q,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,33-1,23 (m, 3H).

Ejemplo 172: 7-etilo-5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]indolina-2-ona.

**[0543]**



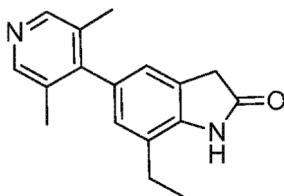
**[0544]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 2-bromo-3-metilbenzotrifluoruro por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-etilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{18}H_{16}F_3NO$ , 319,1; m/z encontrado, 320,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,83 (s, 1H), 7,58 (dd,  $J = 6,8, 1,2$  Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 3,68-3,54 (m, 2H), 2,64 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,26 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

Ejemplo 173: 5-(3,5-Eimetilo-4-piridilo)-7-etilo-indolina-2-ona.

**[0545]**

5

10



**[0546]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo el hidrocloreto de 4-bromo-3,5-dimetilpiridina por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno y 7-etilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona. MS (ESI): masa calculada para  $C_{17}H_{18}N_2O$ , 266,1; m/z encontrado, 267,20  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H), 8,37-8,31 (m, 2H), 6,86-6,78 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,64 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,32-1,21 (m, 3H).

15

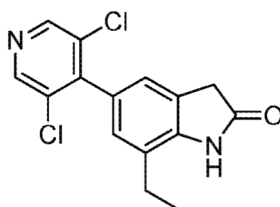
20

Ejemplo 174: 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-etilo-indolina-2-ona.

**[0547]**

25

30



**[0548]** El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 7-etilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 3,5-dicloro-4-yodopiridina para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{15}H_{12}Cl_2N_2O$ , 306,0; m/z encontrado, 309,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,65 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 7,03 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,50 (dt,  $J = 3,7, 1,8$  Hz, 2H), 1,14 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

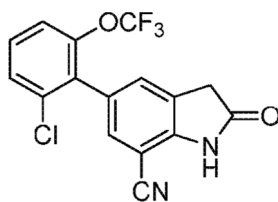
35

Ejemplo 175: 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-2-oxo-indolina-7-carbonitrilo.

40

**[0549]**

45



**[0550]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-7-carbonitrilo para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 1-cloro-2-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_8ClF_3N_2O_2$ , 352,0; m/z encontrado, 353,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11,51 (s, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,58 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 3,67 (s, 2H).

50

55

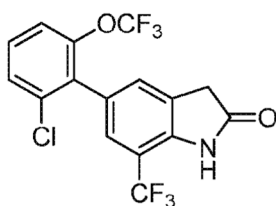
Ejemplo 176: 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-(trifluorometilo)indolina-2-ona.

**[0551]**

60

65

5



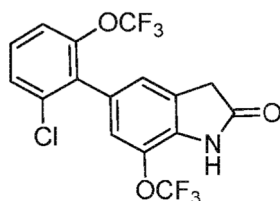
10 **[0552]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2 Sustituyendo el 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-7-(trifluorometilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 1-cloro-2-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_8ClF_6NO_2$ , 395,0; m/z encontrado, 395,80  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,04 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,58 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,44 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 3,67 (s, 2H).

15

Ejemplo 177: 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-(trifluorometoxi)indolina-2-ona.

20 **[0553]**

20



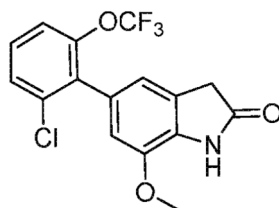
25

30 **[0554]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-7-(trifluorometilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 1-cloro-2-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_8ClF_6NO_3$ , 411,0; m/z encontrado, 411,80  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,22 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,57 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,68 (s, 2H).

35 Ejemplo 178: 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-metoxi-indolina-2-ona.

40 **[0555]**

40



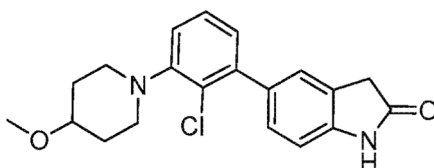
45

50 **[0556]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2, sustituyendo 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-7-(metoxilo)indolina-2-ona para 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)indolina-2-ona y 1-cloro-2-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno para 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para  $C_{16}H_{11}ClF_3NO_3$ , 357,0; m/z encontrado, 358,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,55 (s, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,53 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 6,80 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (s, 2H).

55 Ejemplo 179: 5-[2-cloro-3-(4-metoxi-1-piperidilo)fenilo]indolina-2-ona.

60 **[0557]**

60



65

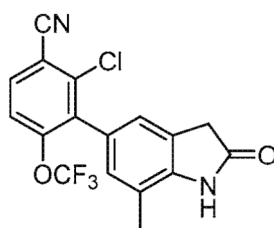
Paso A: 1-(3-Bromo-2-clorofenilo-4-metoxipiperidina Una solución de 1,3-dibromo-2-clorobenceno (300 mg, 1,1 mmol), clorhidrato de 4-metoxipiperidina (168 mg, 1,1 mmol), *tert*-butóxido de sodio (160 mg, 1,7 mmol), BINAP (35 mg, 0,05 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20 mg, 0,02 mmol) en tolueno (3,0 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140°C en el microondas durante 1 h. Después de enfriarse a R<sup>t</sup>, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron en vacío. La purificación (FCC, SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 0-50%/hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite (168 mg, rendimiento del 50%) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,42 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,14 (dt, *J* = 10,5, 4,5 Hz, 2H), 2,77 (ddd, *J* = 12,0, 9,2, 3,0 Hz, 2H), 2,04 -1,91 (m, 2H), 1,61 (dtd, *J* = 12,2, 8,8, 3,4 Hz, 2H).

Paso B: 5-(2-cloro-3-(4-metoxipiperidina-1-ilo)fenilo)indolina-2-ona. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo 1-(3-bromo-2-clorofenilo)-4-metoxipiperidina por 1-bromo-3-cloro-2-yodobenceno. MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 356,1; *m/z* encontrado, [M+H] = 357,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,45 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 3H), 6,98 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 2,79 (ddd, *J* = 11,7, 9,1,2,9 Hz, 2H), 2,02 -1,92 (m, 2H), 1,61 (qd, *J* = 11,7, 10,3, 3,3 Hz, 2H).

[0558] Los ejemplos 180-184 son compuestos proféticos y pueden prepararse de manera análoga al Ejemplo 2.

Ejemplo 180: 2-cloro-3-(7 -metilo-2-oxoindolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo.

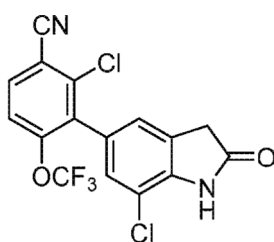
[0559]



[0560] Fórmula química prevista: C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Masa exacta: 366,04. El compuesto del título puede prepararse de manera análoga al Ejemplo 2 usando el Intermedio 3 y el Intermedio 5.

Ejemplo 181: 2-cloro-3-(7-cloro-2-oxoindolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo

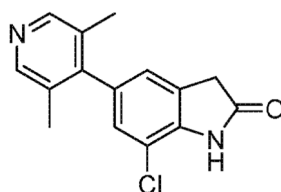
[0561]



[0562] Fórmula química prevista: C<sub>16</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, masa exacta: 385,98. El compuesto del título puede prepararse de manera análoga al Ejemplo 2 usando el Intermedio 3 y el Intermedio 10

Ejemplo 182: 7-cloro-5-(3,5-dimetilpiridina-4-ilo)indolina-2-ona.

[0563]

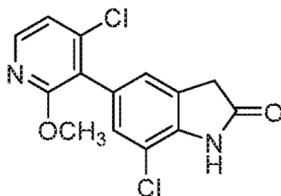


[0564] Fórmula química prevista: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O, masa exacta: 272,07. El compuesto del título puede prepararse de manera análoga al Ejemplo 2 usando el Intermedio 10.

Ejemplo 183: 7-cloro-5-(4-cloro-2-metoxipiridina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0565]

5



10

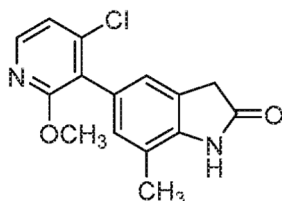
[0566] Fórmula química prevista:  $C_{14}H_{10}Cl_2N_2O_2$ , Masa exacta: 308,01. El compuesto del título puede prepararse de manera análoga al Ejemplo 2 usando 3-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina e Intermedio 10.

15

Ejemplo 184: 7-Metilo-5-(4-cloro-2-metoxipiridina-3-ilo)indolina-2-ona.

[0567]

20



25

[0568] Fórmula química prevista:  $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$ , masa exacta: 288,07. El compuesto del título puede prepararse de manera análoga al Ejemplo 2 usando 3-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina e Intermedio 5.

30

## Ensayos biológicos

### Ensayo de flujo de calcio

35

[0569] Este ensayo se usó para probar compuestos por su capacidad para inhibir TARP  $\gamma 8$  dependiente de la actividad del receptor AMPA. El receptor AMPA es un canal catiónico no selectivo activado por glutamato. Los receptores de glutamato ionotrópico normalmente desensibilizan demasiado rápido para permitir la entrada de calcio detectable en un ensayo FLIPR (Strange et al. (2006). "Functional characterisation of homomeric ionotropic glutamate receptors GluR1-GluR6 in a fluorescence-based high throughput screening assay." *Comb Chem High Throughput Screen* 9 (2): 147-158). Pero, esta desensibilización es incompleta, y una corriente sustancial en estado estable permanece en la presencia sostenida de glutamato (Cho et al. (2007). "Two families of TARP isoforms that have distinct effects on the kinetic properties of AMPA receptors and synaptic currents." *Neuron* 55 (6): 890-904).

40

45

[0570] Se usó un ensayo in vitro para determinar la potencia de los compuestos de prueba como inhibidores de la respuesta de glutamato del canal formado por GluA1 $\alpha$ - $\gamma 8$ . Para asegurar una estequiometría 1:1 de las subunidades GluA1 $\alpha$ - $\gamma 8$  en el canal expresado, se usó una fusión de los ADNc para GRIA1 $\alpha$  y CACNG8. Siguiendo a Shi et al (2009) "The stoichiometry of AMPA receptors and TARPs varies by neuronal cell type". *Neuron* 62 (5): 633-640, el C-terminal del ADNc para GRIA1 $\alpha$  se fusionó con el N-terminal del ADNc para  $\gamma 8$ . La secuencia de enlace fue QQQQQQQQEFAT. Los canales expresados con esta construcción parecen tener propiedades similares a los canales formados por la coexpresión de GRIA1 $\alpha$  con un exceso de CACNG8 (Shi et al. 2009). Se generó una línea celular clonal en células HEK293 que expresaba esta construcción de manera estable, con un marcador de selección de neomicina, para usar en este ensayo.

50

55

[0571] Las células que expresan la construcción de fusión GRIA1 $\alpha$ -CACNG8 se cultivaron en una monocapa en placas de microtitulación de 96 o 384 pocillos. Se lavaron con tampón de ensayo (NaCl 135 mM, KCl 4 mM,  $CaCl_2$  x 3 mM,  $MgCl_2$  1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4, 300 mOs) usando un lavador de placas Biotek EL405. Luego, las células se cargaron con un tinte sensible al calcio (Calcium-5 o Calcium-6, Molecular Devices) y los compuestos de prueba en un rango de concentraciones. El flujo de calcio después de la adición de glutamato 15  $\mu M$  se controló usando un Molecular Devices FLIPR Tetra.

60

65

[0572] La fluorescencia en cada pocillo se normalizó a la fluorescencia de los pocillos de control negativo y positivo. Los pocillos de control negativo no tenían compuestos añadidos, y los pocillos de control positivo se habían incubado con CP465022 10  $\mu M$  (un antagonista del receptor de AMPA no selectivo de subtipo) (Lazzaro et al. (2002). "Functional characterization of CP-465,022, a selective, noncompetitive AMPA receptor antagonist." *Neuropharmacology* 42 (2): 143-153). Las respuestas al glutamato como funciones de las concentraciones del compuesto de prueba se ajustaron a una función logística de cuatro parámetros. Se consideró que el parámetro ajustado correspondiente al punto medio

era la potencia de inhibición del compuesto. Los datos en la Tabla 4 a continuación ilustran la potencia observada para los compuestos descritos aquí.  $pCl_{50}$  se refiere al logaritmo negativo de la  $Cl_{50}$  en molar.

5 **[0573]** Usando un protocolo similar, los compuestos también se ensayaron para su capacidad para inhibir actividad del receptor AMPA dependiente de TARP  $\gamma 2$ . Los compuestos que se probaron para la actividad del receptor AMPA TARP  $\gamma 2$  tenían valores de  $pCl_{50}$  menores que 6.

Tabla 4.

| Ejemplo | Nombre compuesto   | GluR1- $\gamma 8$ $pCl_{50}$ |
|---------|--|------------------------------|
| 1       | 5-(2,6-dimetilfenilo)indolina-2-ona;   | 6,4                          |
| 2       | 5-(2-bromo-6-cloro-fenilo)indolina-2-ona;                                    | 7,6                          |
| 3       | 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona;                                   | 7,0                          |
| 4       | 5-(2,6-diclorofenilo)indolina-2-ona;   | 7,5                          |
| 5       | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona;                         | 7,8                          |
| 6       | 2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetronitrilo;                      | 7,5                          |
| 81      | 2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]-2-metilpropanonitrilo;             | 7,1                          |
| 115     | 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;             | 7,9                          |
| 117     | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-fluoroindolina-2-ona;                | 8,5                          |
| 118     | 5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]-7-fluoroindolina-2-ona;                 | 7,8                          |
| 119     | 2-[3-cloro-2-(7-fluoro-2-oxo-indolina-5-ilo)fenilo]-2-metilo-propanonitrilo; | 7,6                          |
| 121     | 5-[2-cloro-3-(4-metoxi-1-piperidilo)fenilo]-7-fluoro-indolina-2-ona;         | <5                           |
| 122     | 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metilo-fenilo]-7-fluoroindolina-2-ona;               | 4,8                          |
| 123     | 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metoxi-fenilo]-7-fluoroindolina-2-ona;               | <5                           |
| 124     | 2-cloro-3-(7-fluoro-2-oxo-indolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;   | 7,9                          |
| 125     | 5-(3,5-dimetilo-4-piridilo)-7-fluoro-indolina-2-ona;                         | 6,6                          |
| 126     | 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-fluoro-indolina-2-ona;                          | 6,5                          |
| 127     | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-metilindolina-2-ona;                 | 9,7                          |
| 128     | 5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]-7-metilindolina-2-ona;                  | 9,0                          |
| 129     | 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metilo-fenilo]-7-metilindolina-2-ona;                | 8,5                          |
| 130     | 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metoxi-fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona;              | 7,9                          |
| 131     | 5-[2-(Difluorometoxi)-6-fluoro-fenilo]-7-metilindolina-2-ona;                | 8,3                          |
| 132     | 2-[3-cloro-2-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)fenilo]-2-metilo-propanonitrilo; | 9,3                          |
| 133     | 4-cloro-3-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;   | 9,9                          |
| 134     | 2-metilo-3-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)benzonitrilo;                      | 7,0                          |
| 135     | 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                         | 9,4                          |
| 136     | 5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                        | 8,5                          |
| 137     | 7-metilo-5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]indolina-2-ona;               | 8,9                          |
| 138     | 3-metilo-2-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)benzonitrilo;                      | 8,6                          |
| 139     | 5-(2-fluoro-6-metoxi-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                        | 6,9                          |
| 140     | 5-(2,6-difluorofenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                              | 6,5                          |
| 141     | 5-(2-cloro-6-fluoro-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                         | 8,7                          |
| 142     | 5-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                               | 8,6                          |
| 143     | 3-cloro-2-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)benzonitrilo;                       | 8,3                          |
| 144     | 5-[3,5-dicloro-2-(trifluorometilo)-4-piridilo]-7-metilo-indolina-2-ona;      | 7,9                          |
| 145     | 5-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)-4-piridilo]-7-metilindolina-2-ona;            | 8,5                          |
| 146     | 5-[3-cloro-5-(difluorometoxi)-4-piridilo]-7-metilindolina-2-ona;             | 8,1                          |
| 147     | 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                          | 8,1                          |
| 148     | 5-(3,5-dimetilo-4-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                         | 8,0                          |
| 149     | 5-(2-cloro-4-metilo-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                     | 7,8                          |
| 150     | 5-(2-metoxi-4-metilo-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                    | 7,5                          |
| 151     | 5-(2,4-dimetilo-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                         | 6,2                          |
| 152     | 5-(2,4-dicloro-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;                          | 8,5                          |
| 153     | 7-cloro-5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona;                 | 10,1                         |
| 154     | 7-cloro-5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona;                  | 9,5                          |
| 155     | 2-[3-cloro-2-(7-cloro-2-oxo-indolina-5-ilo)fenilo]-2-metilo-propanonitrilo;  | 9,8                          |
| 156     | 4-cloro-3-(7-cloro-2-oxo-indolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;    | 10,1                         |
| 157     | 7-cloro-5-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)-4-piridilo]indolina-2-ona;            | 8,2                          |
| 158     | 7-cloro-5-[3-cloro-5-(difluorometoxi)-4-piridilo]indolina-2-ona;             | 8,1                          |
| 159     | 7-cloro-5-(3,5-dicloro-4-piridilo)indolina-2-ona;                            | 8,1                          |



(Continuación)

| Ejemplo | Nombre compuesto | GluR1- $\gamma$ 8 pCl <sub>50</sub>                                      |      |
|---------|------------------|--|------|
| 5       | 160              | 7-cloro-5-(2-cloro-4-metilo-3-piridilo)indolina-2-ona;                   | 8,2  |
|         | 161              | 7-cloro-5-(2,4-dimetilo-3-piridilo)indolina-2-ona;                       | 6,8  |
|         | 162              | 7-cloro-5-(2-metoxi-4-metilo-3-piridilo)indolina-2-ona;                  | 8,1  |
|         | 163              | 7-cloro-5-(2,4-dicloro-3-piridilo)indolina-2-ona;                        | 8,8  |
|         | 164              | 2-(7-cloro-2-oxo-indolina-5-ilo)-3-metilbenzonitrilo;                    | 8,8  |
| 10      | 165              | 7-cloro-5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona;                       | 10,2 |
|         | 166              | 7-cloro-5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona;                      | 9,1  |
|         | 167              | 7-cloro-5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]indolina-2-ona;            | 9,5  |
|         | 168              | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-etilindolina-2-ona;              | 10,3 |
| 15      | 169              | 2-(7-etilo-2-oxo-indolina-5-ilo)-3-metilo-benzonitrilo;                  | 8,5  |
|         | 170              | 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)-7-etilo-indolina-2-ona;                      | 9,6  |
|         | 171              | 7-etilo-5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona;                      | 8,8  |
|         | 172              | 7-etilo-5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]indolina-2-ona;            | 9,7  |
|         | 173              | 5-(3,5-dimetilo-4-piridilo)-7-etilo-indolina-2-ona;                      | 7,8  |
| 20      | 174              | 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-etilo-indolina-2-ona;                       | 8,3  |
|         | 175              | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-2-oxoindolina-7-carbonitrilo;      | 9,2  |
|         | 176              | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-(trifluorometilo)indolina-2-ona; | 9,3  |
|         | 177              | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-(trifluorometoxi)indolina-2-ona; | 9,7  |
|         | 178              | 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-metoxiindolina-2-ona; y          | 9,1  |
| 25      | 179              | 5-[2-cloro-3-(4-metoxi-1-piperidilo)fenilo]indolina-2-ona.               | 5,2  |

NT significa no probado

**Ensayo de electrofisiología**

30 **[0574]** Se evaluaron los efectos de los compuestos seleccionados sobre las corrientes del receptor AMPA endógeno que contiene  $\gamma$ 8 utilizando electrofisiología de células enteras en neuronas hipocampales de ratón agudamente disociadas. Se eligió el hipocampo para este ensayo, ya que CACNG8 (la proteína codificada por este gen es una proteína reguladora del receptor AMPA transmembrana de tipo I, es decir, TARP) se enriquece preferentemente en esta región del cerebro (Tomita et al. (2003). "Functional studies and distribution define a family of transmembrane AMPA receptor regulatory proteins." J Cell Biol 161 (4): 805-816,2003).

40 **[0575]** Los hipocampos se diseccionaron de ratones C57negros6 a las 4-12 semanas después del parto, siguiendo el protocolo descrito por Brewer (Brewer, GJ (1997). "Aislamiento y cultivo de neuronas del hipocampo de rata adulta". Journal of Neuroscience Methods 71 (2): 143-155). Lo siguiente es un breve resumen del procedimiento. Los ratones se asfixiaron con CO<sub>2</sub> y luego se decapitaron. El cerebro se extrajo rápidamente, luego se colocó en medio HABG helado. La receta para el medio HABG fue: HibernataA suplementado con B27 al 2% y Glutamax 0,5 mM (todos los reactivos de Life Technologies). Los hipocampos se microdisecionaron de los cerebros, luego se lavaron con HABG sin calcio (Hibernata A menos calcio, BrainBits; 2% de B27, Life Technologies; 0,5 mM de glutamax, Life Technologies).

45 **[0576]** Los hipocampos se transfirieron entonces a HABG sin calcio, suplementado con 2 mg/ml de papaína (Worthington Biochemical). Se incubaron a 30°C en un rodillo durante 40 minutos, luego se trituraron suavemente con una pipeta de vidrio pulido al fuego. El sobrenadante que contenía las neuronas disociadas se recogió, luego se centrifugó durante 2 minutos a 200 g. El sedimento celular se recogió y luego se resuspendió en 8 ml de HABG. Las células vivas se contaron, luego se colocaron en placas sobre cubreobjetos de vidrio de 12 mm en HABG (2 ml) en placas de 24 pocillos a una densidad de 50-100 células por cubreobjetos. Estas células se mantuvieron a temperatura ambiente hasta su uso.

50 **[0577]** La electrofisiología de células enteras se realizó usando tubos capilares de vidrio de 1,5 mm de diámetro (World Precision Instruments TW150-4), extraídos hasta una punta fina con un extractor de micropipetas Sutter P-97. El tampón intracelular fue KF 90 mM, KCl 30 mM, HEPES 10 mM y EGTA 5 mM, pH 7,4, 290 mOs. El tampón extracelular fue de 135 mM de NaCl, KCl 4 mM, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM de MgCl<sub>2</sub>, glucosa 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4, a 300 mOs. Las resistencias de punta abierta de las micropipetas que utilizan estas soluciones fueron 2-4M $\Omega$ . Las grabaciones de células enteras de los cuerpos celulares de neuronas se realizaron en modo de fijación de voltaje usando un amplificador Axon Axopatch 200B. La corriente de célula completa se midió manteniendo el interior de la célula a -60 mV, usando un filtro de paso bajo de 5 kHz. Las células se perfundieron continuamente a través de barriles de vidrio cuadrados de 7 mm utilizando un dispositivo de cambio de solución controlado por solenoide (Warner Instruments, PF-77B). Se midió la corriente máxima en respuesta a una exposición de 500 ms a glutamato 10 mM cada 5 segundos, antes y después de la exposición al compuesto de prueba.

65 **[0578]** Para el análisis, la corriente máxima media de 5 trazas en presencia del compuesto de prueba se dividió por la

corriente máxima media de 5 trazas antes de la adición del compuesto de prueba. Los compuestos se probaron en concentraciones al menos diez veces más altas que su potencia estimada en el ensayo de flujo de calcio, para asegurar una ocupación casi saturante del receptor.

5 **[0579]** Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en el presente documento. A lo largo de la especificación, un experto en la materia elige grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

10 **[0580]** Mientras que la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, y se han descrito realizaciones específicas de la invención con fines ilustrativos, y se han proporcionado ejemplos con fines ilustrativos, se entenderá que pueden realizarse diversas modificaciones hechas sin desviarse del alcance de la invención como está dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

15

20

25

30

35

40

45

50

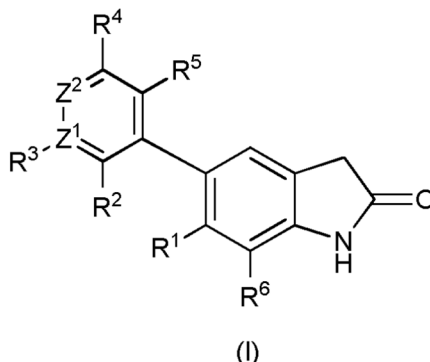
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



20 en donde

R<sup>1</sup> es H o halo;

R<sup>6</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, y -CN;

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son independientemente C o N;

en donde sólo uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> pueden ser N;

(A) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C; entonces R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN, y -CH<sub>2</sub>CN;

R<sup>3</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN;

R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y

R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo; -CH=CH<sub>2</sub>; -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; -CH<sub>2</sub>CN; -CH(CH<sub>3</sub>)CN; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN; -O-CH<sub>2</sub>CN; -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; -O-bencilo; -O-ciclopropilo, -O-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo; -O-acetidina sustituida con -CO<sub>2</sub>tBu; -O-tiazol, ciclopropilo sustituido con -CN; -ciclobutilo sustituido con -CN; fenilo; fenilo sustituido con -F, -CN, o -OCH<sub>3</sub>; ciclopropilo, piridilo; piridilo sustituido con -F, -OCH<sub>3</sub> -CF<sub>3</sub>; 1-(2-metoxietilo)pirazol-4-ilo; 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo; 2-isopropilpirazol-3-ilo; 1H-pirazol-4-ilo; 1,5-dimetilpirazol-4-ilo); pirimidina-5-ilo; -NHCH<sub>2</sub>furilo; -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F; y 1-metilpirazol-4-ilo;

(B) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es C<sub>1-5</sub> alquilo; entonces R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN, y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, fenilo, 4-fluorofenilo y 2-fluorofenilo;

(C) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es -C<sub>1-5</sub> alcoxi; entonces R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; y

R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo constituido por: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, quinolinilo, -Obencilo, y -O-CH<sub>2</sub>fenilo sustituido con -F;

(D) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>5</sup> es H; entonces R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CH<sub>2</sub>(C=O)NH(CH<sub>3</sub>), y CN;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub> alquilo, piperidina sustituido con -OCH<sub>3</sub>, -O-acetidina sustituido con -CO<sub>2</sub>tBu, -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F y -O-ciclopropilo; y

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

(E) cuando uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> es N; R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en:

halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> alcoxi;

R<sup>3</sup> es H o -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; y

R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H y -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi;

R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, y -halo; y en donde cuando Z<sup>1</sup> es N, R<sup>3</sup> está ausente;

o  
 (F) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; entonces R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> alcoxi; y  
 R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN, -CO<sub>2</sub>Cc<sub>1-5</sub> alquilo.

2. El Compuesto de la reivindicación 1, en donde:

- (i) R<sup>1</sup> es H; o:
- (ii) R<sup>1</sup> es halo; o:
- (iii) R<sup>1</sup> es -Br o -F.

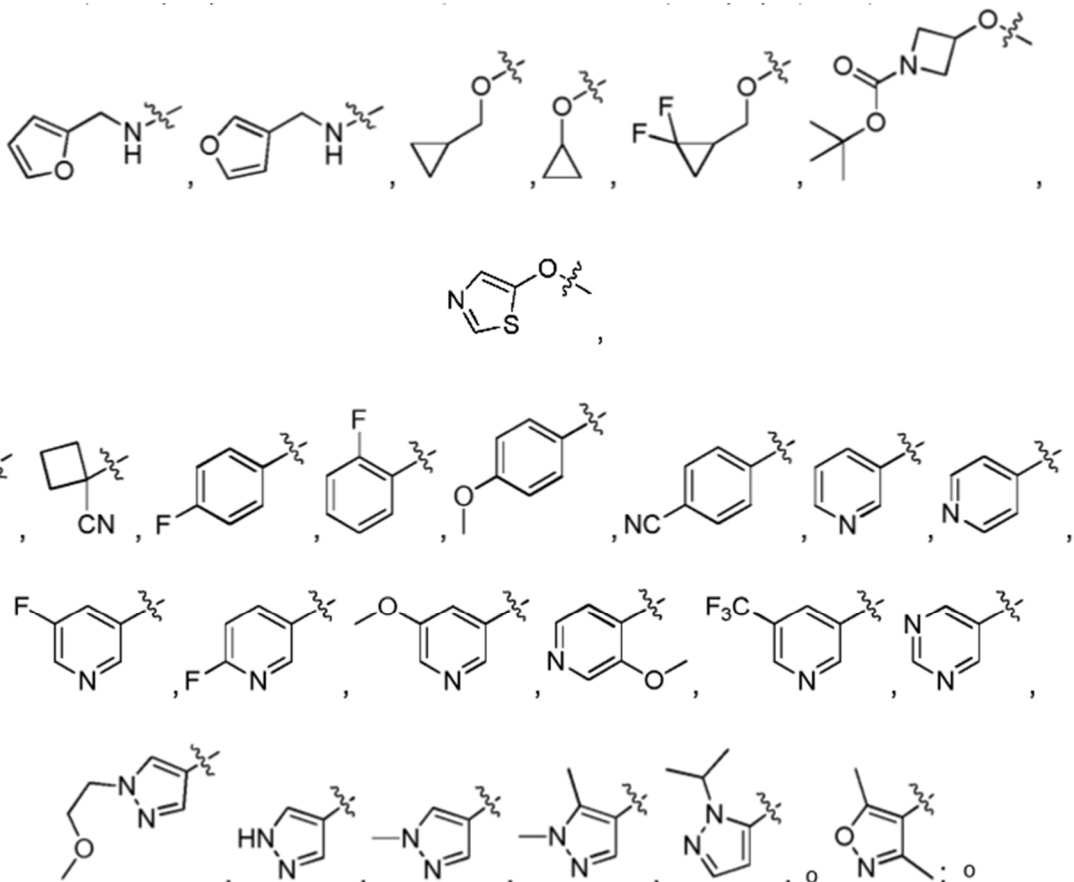
3. El Compuesto de la reivindicación 1, en donde:

- (i) R<sup>6</sup> es H; o:
- (ii) R<sup>6</sup> es H, halo, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y -CN.

4. El Compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son H.

5. El Compuesto de la reivindicación 1, en donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son Cy:

- (i) R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (A) de la reivindicación 1; o:
- (ii) R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (A) de la reivindicación 1, y R<sup>3</sup> es H, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>O -CH<sub>2</sub>CN; o:
- (iii) R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (A) de la reivindicación 1, y R<sup>3</sup> es H, -CN; o: (iv) R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen de acuerdo con (A) de la reivindicación 1, y R<sup>5</sup> es -Cl, -Br, -F, -CH<sub>2</sub>CN, -CH(CH<sub>3</sub>)CN, -OCF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, -OCH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-bencilo, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CN, ciclopropilo, fenilo,



(v) R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se definen de acuerdo con (A) de la reivindicación 1, y R<sup>5</sup> es -Cl, -Br, -F, -CH<sub>2</sub>CN, -CH(CH<sub>3</sub>)CN, -OCF<sub>2</sub>H o -OCF<sub>3</sub>.

6. El Compuesto de la reivindicación 1, en donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y:

- (i) R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (B) de la reivindicación 1; o:  
 (ii) R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (C) de la reivindicación 1.  
 (iii) R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (D) de la reivindicación 1.

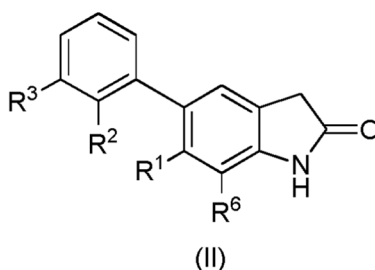
7. El Compuesto de la reivindicación 1, en donde Z<sup>1</sup> es N, Z<sup>2</sup> es C y:

- (i) R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (E) de la reivindicación 1; o:  
 (ii) R<sup>4</sup> es H, R<sup>5</sup> se define de acuerdo con (E) de la reivindicación 1, y R<sup>2</sup> es -Cl, -OCH<sub>3</sub> o -CH<sub>3</sub>.

8. El Compuesto de la reivindicación 1, en donde Z<sup>1</sup> es C, Z<sup>2</sup> es N y:

- (i) R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen de acuerdo con (E) de la reivindicación 1; o:  
 (ii) R<sup>4</sup> es H, R<sup>3</sup> es H o -CF<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> se define de acuerdo con (E) de la reivindicación 1, y R<sup>2</sup> es -Cl, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, o -CH<sub>3</sub>.

9. El Compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos,



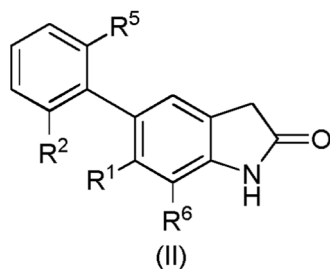
en donde:

- R<sup>2</sup> es halo o -C<sub>1-5</sub> alquilo; y  
 R<sup>3</sup> es -CN, piperidina sustituido con -OCH<sub>3</sub>, o 1-metilpirazol-4-ilo.

10. El Compuesto de la reivindicación 6 (ii), en donde R<sup>6</sup> es -H, -F, o -CH<sub>3</sub>.

11. El Compuesto de la reivindicación 1, como se define en:

- (i) (A), que tiene la estructura de Fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos,

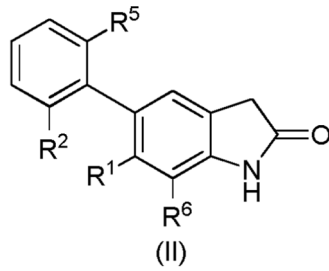


en donde

- R<sup>2</sup> es halo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi o -CN; y  
 R<sup>5</sup> es halo, -CH<sub>2</sub>CN, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN; o:

- (ii) (B), que tiene la estructura de Fórmula (II), y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

5



10

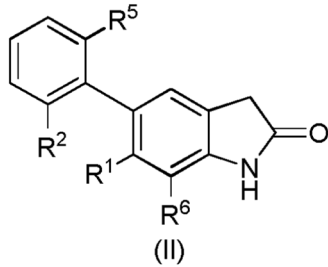
en donde

15

R<sup>2</sup> es -alquilo C<sub>1-5</sub>; y  
R<sup>5</sup> es halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi o -CN; o:

(iii) (C), que tiene la estructura de Fórmula (II), y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

20



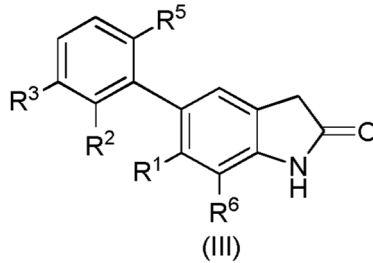
25

30

R<sup>2</sup> es -C<sub>1-5</sub> alcoxi; y  
R<sup>5</sup> es -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi.

12. El Compuesto A de la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (III), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos,

35



40

45

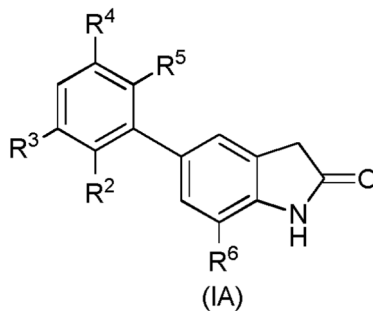
en donde:

50

R<sup>2</sup> es halo o -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi;  
R<sup>3</sup> es -CN; y  
R<sup>5</sup> es halo.

13. Compuesto A de Fórmula (IA), y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, o solvatos de los mismos,

55



60

65

en donde:

R<sup>2</sup> es halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -CN, o -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi;  
 R<sup>3</sup> es H o -CN;  
 R<sup>4</sup> es H;  
 R<sup>5</sup> es halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN; y  
 R<sup>6</sup> es H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi o -CN.

14. Un compuesto de la reivindicación 13, en donde:

R<sup>2</sup> es haloalcoxi C<sub>1-5</sub>, o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN;  
 R<sup>3</sup> es H o CN;  
 R<sup>4</sup> es H;  
 R<sup>5</sup> es halo; y  
 R<sup>6</sup> es H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi o -CN.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

(i) 5-(2,6-Dimetilfenilo)indolina-2-ona;  
 5-(2-bromo-6-clorofenilo)indolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona;  
 5-(2,6-diclorofenilo)indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona;  
 2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetónitrilo;  
 2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]-2-metilo-propanonitrilo;  
 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;  
 5-(2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo)-6-fluoroindolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo)-7-fluoroindolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo)-7-fluoroindolina-2-ona;  
 2-(3-cloro-2-(7-fluoro-2-oxoindolina-5-ilo)fenilo)-2-metilpropanonitrilo;  
 6-bromo-5-(2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo)indolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-3-(4-metoxipiperidina-1-ilo)fenilo)-7-fluoroindolina-2-ona;  
 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metilo-fenilo]-7-fluoro-indolina-2-ona;  
 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metoxi-fenilo]-7-fluoro-indolina-2-ona;  
 2-cloro-3-(7-fluoro-2-oxo-indolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;  
 5-(3,5-dimetilo-4-piridilo)-7-fluoro-indolina-2-ona;  
 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-fluoro-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metilo-fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-[2-(Difluorometoxi)-6-metoxi-fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona;  
 2-[3-cloro-2-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)fenilo]-2-metilo-propanonitrilo;  
 4-cloro-3-(7-metilo-2-oxoindolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;  
 2-metilo-3-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)benzonitrilo;  
 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 7-metilo-5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]indolina-2-ona;  
 3-metilo-2-(7-metilo-2-oxo-indolina-5-ilo)benzonitrilo;  
 5-(2-fluoro-6-metoxi-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-(2,6-difluorofenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-6-fluoro-fenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-(2,6-dimetilfenilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 3-cloro-2-(7-metilo-2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;  
 5-(3,5-dicloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)-7-metilindolina-2-ona;  
 5-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)-4-piridilo]-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-(3-cloro-5-(difluorometoxi)piridina-4-ilo)-7-metilindolina-2-ona;  
 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-(3,5-dimetilo-4-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-4-metilo-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-(2-metoxi-4-metilo-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-(2,4-dimetilo-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 5-(2,4-dicloro-3-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 7-cloro-5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona;  
 7-cloro-5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona;  
 2-[3-cloro-2-(7-cloro-2-oxo-indolina-5-ilo)fenilo]-2-metilo-propanonitrilo;

- 4-cloro-3-(7-cloro-2-oxo-indolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;  
 7-cloro-5-(3-cloro-5-(trifluorometoxi)piridina-4-ilo)indolina-2-ona;  
 7-cloro-5-[3-cloro-5-(difluorometoxi)-4-piridilo]indolina-2-ona;  
 7-cloro-5-(3,5-dicloro-4-piridilo)indolina-2-ona;  
 7-cloro-5-(2-cloro-4-metilo-3-piridilo)indolina-2-ona;  
 7-cloro-5-(2,4-dimetilo-3-piridilo)indolina-2-ona;  
 7-cloro-5-(2-metoxi-4-metilo-3-piridilo)indolina-2-ona;  
 7-cloro-5-(2,4-dicloro-3-piridilo)indolina-2-ona;  
 2-(7-cloro-2-oxo-indolina-5-ilo)-3-metilo-benzonitrilo;  
 7-cloro-5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona;  
 7-cloro-5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona;  
 7-cloro-5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-etilo-indolina-2-ona;  
 2-(7-etilo-2-oxo-indolina-5-ilo)-3-metilo-benzonitrilo;  
 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)-7-etilo-indolina-2-ona;  
 7-etilo-5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)indolina-2-ona;  
 7-etilo-5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]indolina-2-ona;  
 5-(3,5-eimetilo-4-piridilo)-7-etilo-indolina-2-ona;  
 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-etilo-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-2-oxo-indolina-7-carbonitrilo;  
 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-(trifluorometilo)indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-(trifluorometoxi)indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-metoxi-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-3-(4-metoxi-1-piperidilo)fenilo]indolina-2-ona; y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los mismos; o:  
 (ii) 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;  
 5-(5-cloro-2-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-(2-isobutoxi-5-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-(5-cloro-2-isopropoxi-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-(2,5-diclorofenilo)-indolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-5-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-[2-isopropoxi-5-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-(2,6-dicloro-3-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-5-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-(2-benciloxi-6-fluoro-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-[3-cloro-2-(trifluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[3-cloro-2-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-6-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;  
 3-metilo-2-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;  
 4-metilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;  
 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;  
 3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;  
 2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;  
 4-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;  
 3-metilo-2-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;  
 2-metilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;  
 4-metilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;  
 2-metoxi-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzoato de metilo;  
 5-(2,6-difluorofenilo)-indolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-6-fluoro-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-(2-fluoro-6-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-(2-fluoro-6-metoxi-fenilo)-indolina-2-ona;  
 3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;  
 5-[2-metilo-6-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-(8-quinolilo)-indolina-2-ona;  
 5-[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 2-isopropoxi-6-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;  
 2-bromo-6-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;  
 5-(2-cloro-3-metilo-fenilo)-indolina-2-ona;  
 2-(2-oxoindolina-5-ilo)-6-(trifluorometilo)benzonitrilo;  
 5-(2,3,6-triclorofenilo)-indolina-2-ona;  
 2-metilo-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;  
 2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)benzonitrilo;  
 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-indolina-2-ona;



5-(2-cloro-4-metilo-3-piridilo)-indolina-2-ona;  
 N-metilo-2-[2-(2-oxoindolina-5-ilo)-6-(trifluorometilo)fenilo]acetamida;  
 5-[2-cloro-6-(2-furilmetilamino)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(3-furilmetilamino)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-isopropoxi-6-(trifluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-(trifluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(ciclopropoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 (±)-5-[2-cloro-6-[(2,2-difluorociclopropilo)metoxi]fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenoxi]acetoneitrilo;  
 5-(2-benciloxi-6-cloro-fenilo)-indolina-2-ona;  
 3-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenoxi]acetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;  
 5-(2-cloro-6-tiazol-5-iloxi-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-[2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metoxi-fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-(2-benciloxi-6-metoxi-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-[2-[4-fluorofenilo]etoxi]-6-metoxi-fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-isopropoxi-6-(trifluorometilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-3-(ciclopropoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-3-isopropoxi-fenilo)-indolina-2-ona;  
 (±)-5-[2-cloro-3-[(2,2-difluorociclopropilo)metoxi]fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 3-[2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)fenoxi]acetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;  
 5-(3-cloro-2-isopropoxi-fenilo)-indolina-2-ona;  
 (±)-5-[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 (±)-5-[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi)fenilo]-indolina-2-ona;  
 2-[3,4-dicloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetoneitrilo;  
 2-[2-(2-oxoindolina-5-ilo)-3-trifluorometoxi]fenilo]acetoneitrilo;  
 (±)-2-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]propanoneitrilo;  
 1-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]ciclopropanocarbonitrilo;  
 1-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]ciclobutanocarbonitrilo;  
 2-[2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetoneitrilo;  
 2-[2,4-dicloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetoneitrilo;  
 2-[3-bromo-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetoneitrilo;  
 2-[3-(4-fluorofenilo)-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetoneitrilo;  
 2-[3-(2-fluorofenilo)-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetoneitrilo;  
 2-[3-(4-metoxifenilo)-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetoneitrilo;  
 2-[3-ciclopropilo-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]acetoneitrilo;  
 5-(2-cloro-6-ciclopropilo-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-6-vinilo-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-6-fenilo-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(4-fluorofenilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 4-[3-cloro-2-(2-oxoindolina-5-ilo)fenilo]benzoneitrilo;  
 5-[2-cloro-6-(3-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(5-fluoro-3-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(6-fluoro-3-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(5-metoxi-3-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-[5-(trifluorometilo)-3-piridilo]fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(4-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(3-metoxi-4-piridilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-[1-(2-metoxietilo)pirazol-4-ilo]fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(1-metilpirazol-4-ilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(2-isopropilpirazol-3-ilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-cloro-6-(1,5-dimetilpirazol-4-ilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-(2-cloro-6-pirimidina-5-ilo-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-(2-metilo-6-fenilo-fenilo)-indolina-2-ona;  
 5-[2-(2-fluorofenilo)-6-metilo-fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-(4-fluorofenilo)-6-metilo-fenilo]-indolina-2-ona;  
 5-[2-metoxi-6-(8-quinolilo)fenilo]-indolina-2-ona;  
 2-cloro-3-(2-oxoindolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzoneitrilo;

5-(2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo)-6-fluoroindolina-2-ona;  
 6-bromo-5-(2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo)indolina-2-ona;  
 2-cloro-3-(7-metilo-2-oxoindolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;  
 2-cloro-3-(7-cloro-2-oxoindolina-5-ilo)-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo;  
 7-cloro-5-(3,5-dimetilpiridina-4-ilo)indolina-2-ona;  
 7-cloro-5-(4-cloro-2-metoxipiridina-3-ilo)indolina-2-ona; y 7-metilo-5-(4-cloro-2-metoxipiridina-3-ilo)indolina-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los mismos; o:

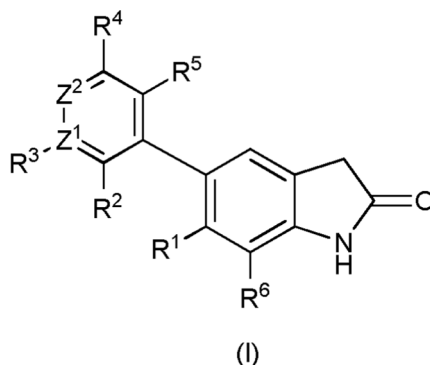
16. El Compuesto de la reivindicación 15 (i), en donde el compuesto es:

- (a) 5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona;  
 y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; o  
 (b) 5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]-7-metilo-indolina-2-ona;  
 y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; o  
 (c) 5-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)-4-piridilo]-7-metilo-indolina-2-ona;  
 y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; o  
 (d) 5-[3-cloro-5-(difluorometoxi)-4-piridilo]-7-metilo-indolina-2-ona;  
 y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; o  
 (e) 5-(3,5-dicloro-4-piridilo)-7-metilo-indolina-2-ona;  
 y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; o  
 (f) 7-cloro-5-[2-cloro-6-(trifluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona;  
 y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; o  
 (g) 7-cloro-5-[2-cloro-6-(difluorometoxi)fenilo]indolina-2-ona;  
 y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; o  
 (h) 7-cloro-5-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)-4-piridilo]indolina-2-ona;  
 y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; o  
 (i) 7-cloro-5-[3-cloro-5-(difluorometoxi)-4-piridilo]indolina-2-ona;  
 y sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; o  
 (j) 7-cloro-5-(3,5-dicloro-4-piridilo)indolina-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los mismos.

17. Una composición farmacéutica que comprende:

(A) una cantidad efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I):



en donde

R<sup>1</sup> es H o halo;  
 R<sup>6</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, y -CN; Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son independientemente C o N;  
 en donde sólo uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> pueden ser N;

(A) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C; entonces R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: - halo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN; R<sup>3</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN; R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y

R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo; -CH=CH<sub>2</sub>; -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; -CH<sub>2</sub>CN; -CH(CH<sub>3</sub>)CN; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN; -O-CH<sub>2</sub>CN; -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub>

alquilo; -O-bencilo; -O-ciclopropilo, -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo; -O-acetidina sustituido con -CO<sub>2</sub>tBu; -O-tiazol, ciclopropilo sustituido con -CN; -ciclobutilo sustituido con -CN; fenilo; fenilo sustituido con -F, -CN, o -OCH<sub>3</sub>; ciclopropilo, piridilo; piridilo sustituido con -F, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>; 1-(2-metoxietilo)pirazol-4-ilo; 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo; 2-isopropilpirazol-3-ilo; 1H-pirazol-4-ilo; 1,5-dimetilpirazol-4-ilo); pirimidina-5-ilo; -NHCH<sub>2</sub>furilo; -OCH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F; y 1-metilpirazol-4-ilo;

(B) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es C<sub>1-5</sub> alquilo; entonces R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN, y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN y -CO<sub>2</sub> C<sub>1-5</sub> alquilo; y R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, fenilo, 4-fluorofenilo y 2-fluorofenilo;

(C) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es -C<sub>1-5</sub> alcoxi; entonces R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; y R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, quinolinilo, -O-bencilo y -O-CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con -F;

(D) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>5</sup> es H; entonces R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CH<sub>2</sub>(C=O)NH(CH<sub>3</sub>), y -CN; R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, piperidina sustituido con-OCH<sub>3</sub>, -O-acetidina sustituido con -CO<sub>2</sub>tBu, -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F y -O-ciclopropilo; y R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

(E) cuando uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> es N; R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en:

halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> alcoxi; R<sup>3</sup> es H o -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H y -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; y R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, y -halo; y en donde cuando Z<sup>1</sup> es N, R<sup>3</sup> está ausente;

o

(F) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; entonces R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi; y R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;

y

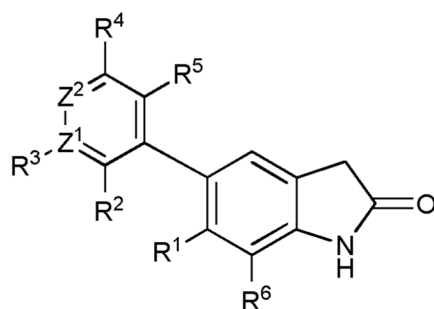
(B) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**18.** Una composición farmacéutica que comprende

(i) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 16 (i) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; o:

(ii) una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la reivindicación 16 (j) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**19.** compuesto A de la Fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por actividad de receptor AMPA, en donde:



(I)

R<sup>1</sup> es H o halo;

R<sup>6</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, y -CN;

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son independientemente C o N; que sólo uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> pueden ser N;

- 5 (A) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C; entonces R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN;  
 R<sup>3</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -CN y -CH<sub>2</sub>CN;  
 R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y  
 10 R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo; -CH=CH<sub>2</sub>; -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; -CH<sub>2</sub>CN; -CH(CH<sub>3</sub>)CN; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN; -O-CH<sub>2</sub>CN; -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; -O-bencilo; -O-ciclopropilo, -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo; -O-acetidina sustituido con -CO<sub>2</sub>tBu; -O-tiazol, ciclopropilo sustituido con -CN; -ciclobutilo sustituido con -CN; fenilo; fenilo sustituido con -F, -CN, o -OCH<sub>3</sub>; ciclopropilo, piridilo; piridilo sustituido con -F, -OCH<sub>3</sub>O -CF<sub>3</sub>; 1-(2-metoxietilo)pirazol-4-ilo; 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo; 2-isopropilpirazol-3-ilo; 1H-pirazol-4-ilo; 1,5-dimetilpirazol-4-ilo); pirimidina-5-ilo; -NHCH<sub>2</sub>furilo; -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F; y 1-metilpirazol-4-ilo;  
 15 (B) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es C<sub>1-5</sub> alquilo; entonces  
 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN, y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;  
 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN y -CO<sub>2</sub> C<sub>1-5</sub> alquilo; y  
 20 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, fenilo, 4-fluorofenilo y 2-fluorofenilo;  
 (C) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>2</sup> es -C<sub>1-5</sub> alcoxi; entonces  
 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;  
 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> haloalquilo; y  
 25 R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo constituido por: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, quinolinilo, -O bencilo, y -O-CH<sub>2</sub>fenilo sustituido con -F;  
 (D) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C y R<sup>5</sup> es H; entonces  
 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CH<sub>2</sub>(C=O)NH(CH<sub>3</sub>), y -CN;  
 30 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: halo, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -C<sub>1-5</sub> alcoxi, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo, piperidina sustituido con -OCH<sub>3</sub>, -O-acetidina sustituido con -CO<sub>2</sub>tBu, -O-CH<sub>2</sub>ciclopropilo sustituido con dos -F y -O-ciclopropilo; y  
 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -CN, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo y -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo;  
 35 (E) cuando uno de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> es N;  
 R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> alcoxi;  
 R<sup>3</sup> es H o -C<sub>1-5</sub> haloalquilo;  
 R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: H y -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi; y R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalcoxi, y -halo; y  
 40 en donde cuando Z<sup>1</sup> es N, R<sup>3</sup> está ausente;  
 o  
 (F) cuando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son C, y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; entonces  
 R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo y -C<sub>1-5</sub> alcoxi;  
 y  
 45 R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en: halo, -C<sub>1-5</sub> alquilo, -C<sub>1-5</sub> haloalquilo, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-5</sub> alquilo; y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de compuestos de Fórmula (I).

20. El compuesto para uso de la reivindicación 19, en donde:

- 50 (i) la afección mediada por AMPA se selecciona del grupo que consiste en isquemia cerebral, lesión en la cabeza, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), corea de Huntington, trastorno nervioso por SIDA, epilepsia, trastorno mental, trastorno de movilidad, dolor, espasticidad, trastorno nervioso por toxina en los alimentos, diversas enfermedades neurodegenerativas, diversas enfermedades mentales, dolor crónico, migraña, dolor por cáncer, neuropatía diabética, encefalitis, encefalomielitis aguda diseminada, polineuropatía desmielinizante aguda (síndrome de Guillain Barre), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Marchifava-Bignami, mielínolisis pontina central, síndrome de Devic, enfermedad de Balo, mielopatía por VIH o HTLV, leucoencefalopatía multifocal progresiva, un trastorno desmielinizante secundario (por ejemplo, Lupus eritematoso del SNC, poliarteritis nodosa, síndrome de Sjogren, sarcoidosis, vasculitis cerebral aislada, etc.), esquizofrenia, esquizofrenia prodrómica, trastorno cognitivo, depresión y trastorno bipolar; o:  
 55 (ii) la enfermedad, trastorno o afección mediada por AMPA es depresión, trastorno de estrés postraumático, epilepsia, esquizofrenia, esquizofrenia prodrómica o un trastorno cognitivo.

65