

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Januar 2010 (28.01.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/009775 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 401/14 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/066933

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Dezember 2008 (05.12.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
61/012,251 7. Dezember 2007 (07.12.2007) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): ABBOTT GMBH & CO. KG [DE/DE]; Max-
Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NETZ, Astrid
[DE/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE).
OOST, Thorsten [DE/DE]; Widdersteinstraße 144,
88400 Biberach an der Riss (DE). GENESTE, Hervé
[FR/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). BRA-
JE, Wilfried [DE/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigsha-
fen (DE). WERNET, Wolfgang [DE/DE]; Knollstr. 50,

67061 Ludwigshafen (DE). UNGER, Liliane [DE/DE];
Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). HORNBER-
GER, Wilfried [DE/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigs-
hafen (DE). LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Knollstr. 50,
67061 Ludwigshafen (DE).

(74) Anwalt: REITSTÖTTER, KINZEBACH & PART-
NER; Ludwigsplatz 4, 67059 Ludwigshafen (DE).

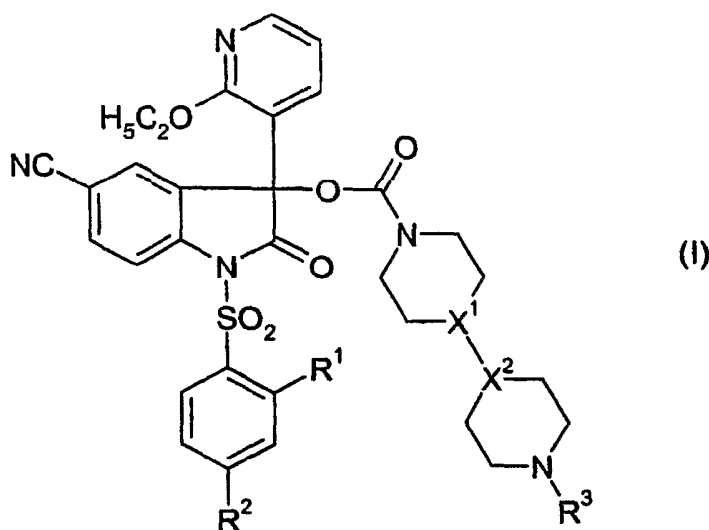
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CARBAMATE-SUBSTITUTED OXINDOLE DERIVATIVES AND USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF
VASOPRESSIN-DEPENDENT DISEASES

(54) Bezeichnung: CARBAMAT-SUBSTITUIERTE OXINDOL-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHAND-
LUNG VON VASOPRESSIN-ABHÄNGIGEN ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to novel carbamate-substituted oxindole derivatives of formula (I), pharmaceuticals contain-
ing the same, and the use thereof for treating vasopressin-dependent diseases. In said formula (I), R¹ represents hydrogen, me-
thoxy, or ethoxy, R² represents hydrogen or methoxy, R³ represents hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, or isopropyl, and X¹ and X²
represent N or CH, provided that X¹ and X² do not simultaneously represent N.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 2010/009775 A1



LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, **Veröffentlicht:**
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, — *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz*
ML, MR, NE, SN, TD, TG). *3)*

Erfindung betrifft neue Carbamat-substituierte Oxindol-Derivate der Formel (I), diese enthaltende pharmazeutische Mittel und ihre Verwendung zur Behandlung von Vasopressin-abhängigen Erkrankungen, worin R¹ für Wasserstoff, Methoxy oder Ethoxy steht; R² für Wasserstoff oder Methoxy steht; R³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl steht; X¹ und X² für N oder CH stehen, unter der Maßgabe, dass X¹ und X² nicht gleichzeitig für N stehen.

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

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

Vasopressin ist ein endogenes Hormon, das verschiedenste Wirkungen an Organen und Gewebe ausübt. Bei verschiedenen Krankheitszuständen, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz und Bluthochdruck, vermutet man, dass das Vasopressin-System eine Rolle spielt.
10 Derzeit sind drei Rezeptoren (V1a, V1b bzw. V3 und V2) bekannt, über die Vasopressin seine zahlreichen Wirkungen vermittelt. Daher werden Antagonisten dieser Rezeptoren als mögliche neue therapeutische Ansätze zur Behandlung von Krankheiten untersucht (M. Thibonnier, Exp.Opin. Invest. Drugs 1998, 7(5), 729-740).

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

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

30 Die WO 95/18105 beschreibt 1-Phenylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one als Liganden der Vasopressinrezeptoren, die ein Stickstoffatom in der 3-Position besitzen. Zusätzlich sind in der 3-Position Reste gebunden, die unter gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl- oder Benzylresten ausgewählt sind.

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

Position Pyridylpiperazine über eine Oxycarbonyl-Gruppe am Oxindol gebunden sind.

In der WO 2005/030755 wird als Beispiel 108 die 2-Methoxy-pyridin-3-yl-Carbamat-Verbindung 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure 5-cyano-1-(2,4-dimethoxy-phenylsulfonyl)-3-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl ester (gemäß IUPAC Nomenklatur: 5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-methoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat) beschrieben.

- 10 In der WO 2006/005609 werden die 2-Ethoxyphenyl-Carbamatverbindungen 4-(1-Methylpiperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-[1-(2,4-dimethoxy-1-benzolsulfonyl)-5-cyano-2-oxo-3-(2-ethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-ester (Beispiel 63) und 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[5-cyano-1-(2,4-dimethoxy-benzolsulfonyl)-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-ester-dihydrochlorid (Beispiel 172)
- 15 beschrieben.

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

20

- 1.) eine Selektivität zum Vasopressin V1b Rezeptor im Vergleich zum Vasopressin V1a Rezeptor, d.h. der Quotient aus der Bindungsaffinität zum V1a Rezeptor ($K_i(V1a)$) (bestimmt in der Einheit "Nanomolar (nM)") und der Bindungsaffinität zum V1b Rezeptor ($K_i(V1b)$) (bestimmt in der Einheit "Nanomolar (nM)"). Je größer der Quotient
- 25 $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ ist, desto größer ist die V1b-Selektivität;
- 2.) eine Selektivität zum Vasopressin V1b Rezeptor im Vergleich zum Vasopressin V2 Rezeptor, d.h. der Quotient aus der Bindungsaffinität zum V2 Rezeptor ($K_i(V2)$) (bestimmt in der Einheit "Nanomolar (nM)") und der Bindungsaffinität zum V1b Rezeptor ($K_i(V1b)$) (bestimmt in der Einheit "Nanomolar (nM)"). Je größer der Quotient $K_i(V2)/K_i(V1b)$ ist,
- 30 desto größer ist die V1b-Selektivität;
- 3.) eine Selektivität zum Vasopressin V1b Rezeptor im Vergleich zum Oxytozin OT Rezeptor, d.h. der Quotient aus der Bindungsaffinität zum OT Rezeptor ($K_i(OT)$) (bestimmt in der Einheit "Nanomolar (nM)") und der Bindungsaffinität zum V1b Rezeptor ($K_i(V1b)$) (be-
- 35

stimmt in der Einheit "Nanomolar (nM)". Je größer der Quotient $K_i(OT)/K_i(V1b)$ ist, desto größer ist die V1b-Selektivität.

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

5.) keine oder nur geringe Inhibierung von Cytochrom P450 (CYP) Enzymen: Cytochrom P450 (CYP) ist die Bezeichnung für eine Superfamilie von Hämproteinen mit enzymatischer Aktivität (Oxidase). Besondere Bedeutung besitzen sie auch für den Abbau (Metabolismus) von Fremdstoffen wie Pharmaka oder Xenobiotika in Säugetierorganismen. Die wichtigsten Vertreter der Typen und Untertypen von CYP im menschlichen Organismus sind: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 und CYP 3A4. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP 3A4-Hemmstoffen (z.B. Grapefruitsaft, Cimetidin, Erythromycin) und Arzneistoffen, die über dieses Enzymsystem abgebaut werden und somit um die gleiche Bindungsstelle am Enzym konkurrieren, kann deren Abbau verlangsamt und dadurch Wirkungen und Nebenwirkungen des verabreichten Arzneistoffs unerwünscht verstärkt werden;

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

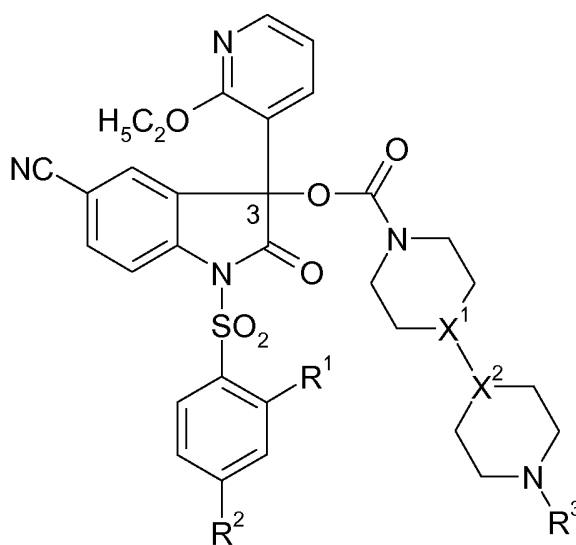
7.) eine geeignete Pharmakokinetik (zeitlicher Verlauf der Konzentration der erfindungsgemässen Verbindung im Plasma bzw. in Geweben, zum Beispiel Gehirn). Die Pharmakokinetik kann durch die folgenden Parameter beschrieben werden: Halbwertszeit, Verteilungsvolumen, Plasma-Clearance, AUC ("area under the curve", Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve), orale Bioverfügbarkeit, das sog. Brain-Plasma-Ratio;

8.) ein geeigneter Anteil der Wirksubstanz liegt gebunden an Plasmaproteinen vor (Drug-Plasma-Protein-Binding (PPB)-Wert);

9.) keine oder nur geringe Blockade des hERG-Kanals: Verbindungen, die den hERG-Kanal blockieren, können eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen und dadurch zu ernsten Herz-Rhythmus-Störungen führen (zum Beispiel sogenannte "torsade de pointes"). Mittels eines in der Literatur beschriebenen Verdrängungsassays mit radioaktiv markiertem Dofetilid (G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199) kann das Potential von Verbindungen, den hERG-Kanal zu

blockieren, bestimmt werden. Je geringer der IC₅₀ in diesem "dofetilide assay", desto wahrscheinlicher ist eine potente hERG-Blockade. Darüber hinaus kann die Blockade des hERG-Kanals durch elektrophysiologische Experimente an Zellen, die mit dem hERG-Kanal transfiziert wurden, durch sogenanntes "whole-cell patch clamping" gemessen werden (G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199).

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Verbindungen zur Behandlung oder Prophylaxe von verschiedenen Vasopressin-abhängigen Krankheiten zur Verfügung zu stellen.
- 10 Die Verbindungen sollten eine hohe Aktivität und Selektivität aufweisen, vor allem eine hohe Affinität und Selektivität gegenüber dem Vasopressin V1b Rezeptor. Zusätzlich sollte die erfindungsgemäße Substanz einen oder mehrere der vorstehend genannten Vorteile 1.) bis 9.) besitzen.
- 15 Die Aufgabe wird durch Verbindungen der Formel I gelöst



(I)

worin

- R¹ für Wasserstoff, Methoxy oder Ethoxy steht;
- 20 R² für Wasserstoff oder Methoxy steht;
- R³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl steht;
- X¹ und X² für N oder CH stehen, unter der Maßgabe, dass X¹ und X² nicht gleichzeitig für N stehen;

sowie durch deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

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

10 Die pharmazeutisch verträglichen Salze von Verbindungen der Formel I, die auch als physiologisch verträgliche Salze bezeichnet werden, sind in der Regel durch Umsetzung der freien Base der erfindungsgemäßen Verbindungen I (d.h. der Verbindungen I gemäß Strukturformel I) mit geeigneten Säuren erhältlich. Geeignete Säuren sind beispielsweise aufgeführt in „Fortschritte der Arzneimittelforschung“, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S.224-285. Darunter fallen beispielsweise Salzsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure und
15 Fumarsäure.

Unter dem Begriff "Prodrugs" werden solche Verbindungen verstanden, welche in vivo zu den erfindungsgemäßen Verbindungen I metabolisiert werden. Typische Beispiele von Prodrugs sind beschrieben in C.G. Wermeth (Hrsg.): The Practice of Medicinal Chemistry,
20 Academic Press, San Diego, 1996, Seiten 671-715. Darunter fallen beispielsweise Phosphate, Carbamate, Aminosäuren, Ester, Amide, Peptide, Harnstoffe und dergleichen. Im vorliegenden Fall können geeignete Prodrugs beispielsweise solche Verbindungen I sein, in denen das äußere Stickstoffatom des äußeren Piperidin-/Piperazinrings eine Amid-/Peptidbindung bildet, indem dieses Stickstoffatom durch eine C₁-C₄-Alkylcarbonylgruppe, z.B. durch Acetyl, Propionyl, n-Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, n-Butylcarbonyl oder tert-Butylcarbonyl (Pivaloyl), durch Benzoyl, oder durch einen über CO gebundenen Aminosäurerest, z.B. über CO gebundenes Glycin, Alanin, Serin, Phenylalanin und dergleichen, in der Position des Restes R³ substituiert ist. Als Prodrugs geeignet sind weiterhin Alkylcarbonyloxyalkylcarbamate, in denen das äußere Stickstoffatom des äußeren Piperidin-/Piperazinrings in der Position des Restes R³ eine Gruppe der Formel -C(=O)-O-CHR^a-O-C(=O)-R^b trägt, worin R^a und R^b unabhängig voneinander für C₁-C₄-Alkyl stehen. Solche Carbamate sind beispielsweise in J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322 beschrieben. Diese Gruppen können dann unter metabolischen Bedingungen abgespalten werden und resultieren in Verbindungen I, in denen R³ für H steht.
30
35

C₁-C₄-Alkyl steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, Isobutyl oder tert-Butyl.

5

C₁-C₃-Alkoxy steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispiele sind Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy und Isopropoxy.

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

Die nachstehend gemachten Angaben zu geeigneten und bevorzugten Merkmalen der Erfindung, insbesondere zu den Variablen R¹, R², R³, X¹ und X² in der Verbindung I, aber

20 auch zu den Merkmalen des erfindungsgemäßen Verfahrens und der erfindungsgemäßen Verwendung gelten sowohl für sich allein genommen als auch vorzugsweise in jeder möglichen Kombination miteinander.

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

25

In einer bevorzugten Ausführungsform steht R¹ für Wasserstoff oder Methoxy.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform stehen R¹ und R² beide für H.

30

In einer alternativ besonders bevorzugten Ausführungsform steht R¹ für Methoxy und R² steht für H.

In einer alternativ besonders bevorzugten Ausführungsform steht R¹ für H und R² steht für Methoxy.

35

In einer alternativ besonders bevorzugten Ausführungsform stehen R^1 und R^2 beide für Methoxy.

- 5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht eine der Variablen X^1 , X^2 für N und die andere für CH.

10

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht dabei X^1 für N und X^2 steht für CH.

- 15 In einer alternativ besonders bevorzugten Ausführungsform steht X^1 für CH und X^2 steht für N.

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

R^1 Wasserstoff oder Methoxy ist;

R^2 Wasserstoff oder Methoxy ist;

- 20 R^3 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl; vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist;

X^1 N oder CH ist;

X^2 N oder CH ist;

wobei X^1 und X^2 nicht gleichzeitig für N stehen;

- 25 sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

In einer besonderen Ausführungsform steht eine der Variablen X^1 oder X^2 für N und die andere steht für CH.

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

R^1 Wasserstoff oder Methoxy ist;

R^2 Wasserstoff oder Methoxy ist;

R^3 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist;

- 35 X^1 N ist;

X² CH ist;

sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

Ein alternativ besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der

5 Formel I, worin

R¹ Wasserstoff oder Methoxy ist;

R² Wasserstoff oder Methoxy ist;

R³ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist;

X¹ CH ist;

10 X² N ist;

sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

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

15 R¹ Wasserstoff oder Methoxy ist;

R² Wasserstoff oder Methoxy ist;

R³ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist;

X¹ CH ist;

X² CH ist;

20 sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

Insbesondere sind Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I, worin

R¹ Methoxy ist;

R² Methoxy ist;

25 R³ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl ist;

X¹ CH ist;

X² N ist;

sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

30 Außerdem sind insbesondere Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I, worin

R¹ Wasserstoff ist;

R² Methoxy ist;

R³ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl ist;

35 X¹ CH ist;

X² N ist;

sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

Außerdem sind insbesondere Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I,

5 worin

R¹ Methoxy ist;

R² Wasserstoff ist;

R³ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl ist;

X¹ CH ist;

10 X² N ist;

sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

Außerdem sind insbesondere Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I,

worin

15 R¹ Wasserstoff ist;

R² Wasserstoff ist;

R³ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl ist;

X¹ CH ist;

X² N ist;

20 sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

Außerdem sind insbesondere Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I,

worin

R¹ Methoxy ist;

25 R² Methoxy ist;

R³ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl ist;

X¹ N ist;

X² CH ist;

sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

30

Außerdem sind insbesondere Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I,

worin

R¹ Wasserstoff ist;

R² Methoxy ist;

R^3 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl ist;

X^1 N ist;

X^2 CH ist;

sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

5

Außerdem sind insbesondere Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I, worin

R^1 Methoxy ist;

R^2 Wasserstoff ist;

10 R^3 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl ist;

X^1 N ist;

X^2 CH ist;

sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

15 Außerdem sind insbesondere Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I, worin

R^1 Wasserstoff ist;

R^2 Wasserstoff ist;

R^3 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl ist;

20 X^1 N ist;

X^2 CH ist;

sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

25 Beispiele für bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon, worin die Reste X^1 , X^2 , R^1 , R^2 und R^3 jeweils die in der folgenden Tabelle 1 pro Zeile genannten Bedeutungen annehmen.

Tabelle 1:

Beispiel Nr.	X^1	X^2	R^1	R^2	R^3
1	N	CH	Methoxy	Methoxy	Methyl
2	N	CH	Methoxy	H	Methyl
3	N	CH	Ethoxy	H	Methyl
4	N	CH	H	H	Methyl

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³
5	N	CH	H	Methoxy	Methyl
6	N	CH	Ethoxy	Methoxy	Methyl
7	N	CH	Methoxy	Methoxy	Ethyl
8	N	CH	Methoxy	H	Ethyl
9	N	CH	Ethoxy	H	Ethyl
10	N	CH	H	H	Ethyl
11	N	CH	H	Methoxy	Ethyl
12	N	CH	Ethoxy	Methoxy	Ethyl
13	N	CH	Methoxy	Methoxy	n-Propyl
14	N	CH	Methoxy	H	n-Propyl
15	N	CH	Ethoxy	H	n-Propyl
16	N	CH	H	H	n-Propyl
17	N	CH	H	Methoxy	n-Propyl
18	N	CH	Ethoxy	Methoxy	n-Propyl
19	N	CH	Methoxy	Methoxy	Isopropyl
20	N	CH	Methoxy	H	Isopropyl
21	N	CH	Ethoxy	H	Isopropyl
22	N	CH	H	H	Isopropyl
23	N	CH	H	Methoxy	Isopropyl
24	N	CH	Ethoxy	Methoxy	Isopropyl
25	N	CH	Methoxy	Methoxy	H
26	N	CH	Methoxy	H	H
27	N	CH	Ethoxy	H	H
28	N	CH	H	H	H
29	N	CH	H	Methoxy	H
30	N	CH	Ethoxy	Methoxy	H
31	CH	N	Methoxy	Methoxy	Methyl
32	CH	N	Methoxy	H	Methyl
33	CH	N	Ethoxy	H	Methyl
34	CH	N	H	H	Methyl
35	CH	N	H	Methoxy	Methyl
36	CH	N	Ethoxy	Methoxy	Methyl
37	CH	N	Methoxy	Methoxy	Ethyl

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³
38	CH	N	Methoxy	H	Ethyl
39	CH	N	Ethoxy	H	Ethyl
40	CH	N	H	H	Ethyl
41	CH	N	H	Methoxy	Ethyl
42	CH	N	Ethoxy	Methoxy	Ethyl
43	CH	N	Methoxy	Methoxy	n-Propyl
44	CH	N	Methoxy	H	n-Propyl
45	CH	N	Ethoxy	H	n-Propyl
46	CH	N	H	H	n-Propyl
47	CH	N	H	Methoxy	n-Propyl
48	CH	N	Ethoxy	Methoxy	n-Propyl
49	CH	N	Methoxy	Methoxy	Isopropyl
50	CH	N	Methoxy	H	Isopropyl
51	CH	N	Ethoxy	H	Isopropyl
52	CH	N	H	H	Isopropyl
53	CH	N	H	Methoxy	Isopropyl
54	CH	N	Ethoxy	Methoxy	Isopropyl
55	CH	N	Methoxy	Methoxy	H
56	CH	N	Methoxy	H	H
57	CH	N	Ethoxy	H	H
58	CH	N	H	H	H
59	CH	N	H	Methoxy	H
60	CH	N	Ethoxy	Methoxy	H
61	CH	CH	Methoxy	Methoxy	Methyl
62	CH	CH	Methoxy	H	Methyl
63	CH	CH	Ethoxy	H	Methyl
64	CH	CH	H	H	Methyl
65	CH	CH	H	Methoxy	Methyl
66	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	Methyl
67	CH	CH	Methoxy	Methoxy	Ethyl
68	CH	CH	Methoxy	H	Ethyl
69	CH	CH	Ethoxy	H	Ethyl
70	CH	CH	H	H	Ethyl

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³
71	CH	CH	H	Methoxy	Ethyl
72	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	Ethyl
73	CH	CH	Methoxy	Methoxy	n-Propyl
74	CH	CH	Methoxy	H	n-Propyl
75	CH	CH	Ethoxy	H	n-Propyl
76	CH	CH	H	H	n-Propyl
77	CH	CH	H	Methoxy	n-Propyl
78	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	n-Propyl
79	CH	CH	Methoxy	Methoxy	Isopropyl
80	CH	CH	Methoxy	H	Isopropyl
81	CH	CH	Ethoxy	H	Isopropyl
82	CH	CH	H	H	Isopropyl
83	CH	CH	H	Methoxy	Isopropyl
84	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	Isopropyl
85	CH	CH	Methoxy	Methoxy	H
86	CH	CH	Methoxy	H	H
87	CH	CH	Ethoxy	H	H
88	CH	CH	H	H	H
89	CH	CH	H	Methoxy	H
90	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	H

Die erfindungsgemäßen Verbindungen I weisen in der 3-Position des 2-Oxindolrings ein Chiralitätszentrum auf. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher als ein 1:1-

- 5 Gemisch von Enantiomeren (Racemat) oder als ein nicht-racemisches Gemisch von Enantiomeren, in dem eines der beiden Enantiomere, entweder das die Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht nach links drehende (d.h. minusdrehende) Enantiomer (im Folgenden (-)-Enantiomer) oder das die Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht nach rechts drehende (d.h. plusdrehende) Enantiomer (im Folgenden (+)-
- 10 Enantiomer), angereichert ist, oder als im Wesentlichen enantiomerenreine Verbindungen, also als im Wesentlichen enantiomerenreines (-)-Enantiomer oder (+)-Enantiomer, vorliegen. Da bei den erfindungsgemäßen Verbindungen ein einziges Asymmetriezentrum und keine Chiralitätsachse/-ebene existiert, kann man ein nicht-racemisches Gemisch

auch als ein Gemisch von Enantiomeren definieren, in welchem entweder das R- oder das S-Enantiomer überwiegt. Im Wesentlichen enantiomerenreine Verbindungen können dementsprechend auch als im Wesentlichen enantiomerenreines R-Enantiomer bzw. im Wesentlichen enantiomerenreines S-Enantiomer definiert werden.

5

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

10

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

15

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

20

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, wie vorstehend ausgeführt, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie in optisch aktiver Form vorliegen und es sich jeweils um das die Schwingungsebene von polarisiertem Licht nach links drehende (d.h. das minusdrehende) Enantiomer der betreffenden Verbindung der Formel I in der Form der freien Base handelt, oder um ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder eine Prodrug davon. Die links- bzw. minusdrehenden Enantiomere der Verbindungen I werden im Folgenden auch als (-)-Enantiomere bezeichnet.

25

30

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung gemachten Angaben zur Drehrichtung des polarisierten Lichts beziehen sich vorzugsweise auf Vorzeichen [(+) oder (-)] wie sie in Chloroform als Lösungsmittel oder in Chloroform-haltigen Lösungsmittelgemischen, ins-

35

besondere in Chloroform, ermittelt werden.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind solche Verbindungen der Formel I, wie vorstehend ausgeführt, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie in optisch aktiver Form vorliegen, wobei die absolute Konfiguration am chiralen C-3-Ringkohlenstoffatoms des Oxindolgerüsts der absoluten Konfiguration am C-3 des (-)-Enantiomers der Verbindung 5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (= Verbindung des Beispiels 1) in der Form der freien Base entspricht. Diese Konfiguration wird im Folgenden auch als die "bevorzugte Konfiguration" bezeichnet.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, pharmazeutisch verträglichen Salze und deren Prodrugs, wie vorstehend ausgeführt, worin das entsprechende (-)-Enantiomer in einer optischen Reinheit (enantiomeric excess, ee) von größer 50 % ee, besonders bevorzugt von wenigstens 80 % ee, stärker bevorzugt von wenigstens 90 % ee, noch stärker bevorzugt von wenigstens 95 % ee und insbesondere von wenigstens 98 % ee vorliegt.

Alternativ sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren pharmazeutisch verträglichen Salze und deren Prodrugs besonders bevorzugt, worin das die bevorzugte absolute Konfiguration am C-3 Ringkohlenstoffatom aufweisende Enantiomer in mit einer optischen Reinheit (enantiomeric excess, ee) von größer 50 % ee, vorzugsweise von wenigstens 80 % ee, stärker bevorzugt von wenigstens 90 % ee, noch stärker bevorzugt von wenigstens 95 % ee und insbesondere von wenigstens 98 % ee vorliegt.

Ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie vorstehend ausgeführt, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie in optisch inaktiver Form, d.h. in Form des Racemats, vorliegen, oder in Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder einer Prodrug des Racemats.

Beispiele für besonders bevorzugte Verbindungen I sind die in nachfolgender Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen mit den Beispielnummern 1 bis 90B sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon. Dabei entsprechen die Beispiele 1 bis 90 dem Racemat der jeweiligen Verbindungen, die Beispiele mit einem angehängten Buchstaben „A“ (1A, 2A, ... bis 90A) dem rechtsdrehenden (+)-Enantiomer und die Beispiele mit einem

angehängten Buchstaben „B“ (1B, 2B, ... bis 90B) dem linksdrehenden (-)-Enantiomer der jeweiligen Verbindung 1 bis 90. Die Benennung der Verbindungen entspricht der mit ACD-Labs Version 8.00 release product version 8.05 generierten Benennung.

Tabelle 2

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
1	N	CH	Methoxy	Methoxy	Methyl	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
1A	N	CH	Methoxy	Methoxy	Methyl	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
1B	N	CH	Methoxy	Methoxy	Methyl	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
2	N	CH	Methoxy	H	Methyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
2A	N	CH	Methoxy	H	Methyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
2B	N	CH	Methoxy	H	Methyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
3	N	CH	Ethoxy	H	Methyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
3A	N	CH	Ethoxy	H	Methyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
3B	N	CH	Ethoxy	H	Methyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
4	N	CH	H	H	Methyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
4A	N	CH	H	H	Methyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
4B	N	CH	H	H	Methyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
5	N	CH	H	Methoxy	Methyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
5A	N	CH	H	Methoxy	Methyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
5B	N	CH	H	Methoxy	Methyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
6	N	CH	Ethoxy	Methoxy	Methyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
6A	N	CH	Ethoxy	Methoxy	Methyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
6B	N	CH	Ethoxy	Methoxy	Methyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
						carboxylat
7	N	CH	Methoxy	Methoxy	Ethyl	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
7A	N	CH	Methoxy	Methoxy	Ethyl	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
7B	N	CH	Methoxy	Methoxy	Ethyl	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
8	N	CH	Methoxy	H	Ethyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
8A	N	CH	Methoxy	H	Ethyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
8B	N	CH	Methoxy	H	Ethyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
9	N	CH	Ethoxy	H	Ethyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
9A	N	CH	Ethoxy	H	Ethyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
9B	N	CH	Ethoxy	H	Ethyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
10	N	CH	H	H	Ethyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
						indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
10A	N	CH	H	H	Ethyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
10B	N	CH	H	H	Ethyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
11	N	CH	H	Methoxy	Ethyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
11A	N	CH	H	Methoxy	Ethyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
11B	N	CH	H	Methoxy	Ethyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
12	N	CH	Ethoxy	Methoxy	Ethyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
12A	N	CH	Ethoxy	Methoxy	Ethyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
12B	N	CH	Ethoxy	Methoxy	Ethyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
13	N	CH	Methoxy	Methoxy	n-	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
13A	N	CH	Methoxy	Methoxy	n-	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
					Propyl	2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
13B	N	CH	Methoxy	Methoxy	n-Propyl	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
14	N	CH	Methoxy	H	n-Propyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
14A	N	CH	Methoxy	H	n-Propyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
14B	N	CH	Methoxy	H	n-Propyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
15	N	CH	Ethoxy	H	n-Propyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
15A	N	CH	Ethoxy	H	n-Propyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
15B	N	CH	Ethoxy	H	n-Propyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
16	N	CH	H	H	n-Propyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
16A	N	CH	H	H	n-Propyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
16B	N	CH	H	H	n-Propyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
					Propyl	indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
17	N	CH	H	Methoxy	n-	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
17A	N	CH	H	Methoxy	n-	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
17B	N	CH	H	Methoxy	n-	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
18	N	CH	Ethoxy	Methoxy	n-	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
18A	N	CH	Ethoxy	Methoxy	n-	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
18B	N	CH	Ethoxy	Methoxy	n-	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-propylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
19	N	CH	Methoxy	Methoxy	Isopropyl	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
19A	N	CH	Methoxy	Methoxy	Isopropyl	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
19B	N	CH	Methoxy	Methoxy	Isopropyl	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
20	N	CH	Methoxy	H	Isopropyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
20A	N	CH	Methoxy	H	Isopropyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
20B	N	CH	Methoxy	H	Isopropyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
21	N	CH	Ethoxy	H	Isopropyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
21A	N	CH	Ethoxy	H	Isopropyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
21B	N	CH	Ethoxy	H	Isopropyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
22	N	CH	H	H	Isopropyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
22A	N	CH	H	H	Isopropyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
22B	N	CH	H	H	Isopropyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
23	N	CH	H	Methoxy	Isopropyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
23A	N	CH	H	Methoxy	Isopropyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
23B	N	CH	H	Methoxy	Isopropyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
24	N	CH	Ethoxy	Methoxy	Isopropyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
24A	N	CH	Ethoxy	Methoxy	Isopropyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
24B	N	CH	Ethoxy	Methoxy	Isopropyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
25	N	CH	Methoxy	Methoxy	H	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
25A	N	CH	Methoxy	Methoxy	H	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
25B	N	CH	Methoxy	Methoxy	H	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
						2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
26	N	CH	Methoxy	H	H	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
26A	N	CH	Methoxy	H	H	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
26B	N	CH	Methoxy	H	H	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
27	N	CH	Ethoxy	H	H	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
27A	N	CH	Ethoxy	H	H	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
27B	N	CH	Ethoxy	H	H	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
28	N	CH	H	H	H	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
28A	N	CH	H	H	H	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
28B	N	CH	H	H	H	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
29	N	CH	H	Methoxy	H	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
						dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
29A	N	CH	H	Methoxy	H	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
29B	N	CH	H	Methoxy	H	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
30	N	CH	Ethoxy	Methoxy	H	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
30A	N	CH	Ethoxy	Methoxy	H	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
30B	N	CH	Ethoxy	Methoxy	H	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
31	CH	N	Methoxy	Methoxy	Methyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
31A	CH	N	Methoxy	Methoxy	Methyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
31B	CH	N	Methoxy	Methoxy	Methyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat
32	CH	N	Methoxy	H	Methyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
32A	CH	N	Methoxy	H	Methyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
						dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
32B	CH	N	Methoxy	H	Methyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
33	CH	N	Ethoxy	H	Methyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
33A	CH	N	Ethoxy	H	Methyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
33B	CH	N	Ethoxy	H	Methyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
34	CH	N	H	H	Methyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
34A	CH	N	H	H	Methyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
34B	CH	N	H	H	Methyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
35	CH	N	H	Methoxy	Methyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
35A	CH	N	H	Methoxy	Methyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
35B	CH	N	H	Methoxy	Methyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
						dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
36	CH	N	Ethoxy	Methoxy	Methyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
36A	CH	N	Ethoxy	Methoxy	Methyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
36B	CH	N	Ethoxy	Methoxy	Methyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
37	CH	N	Methoxy	Methoxy	Ethyl	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
37A	CH	N	Methoxy	Methoxy	Ethyl	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
37B	CH	N	Methoxy	Methoxy	Ethyl	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
38	CH	N	Methoxy	H	Ethyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
38A	CH	N	Methoxy	H	Ethyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
38B	CH	N	Methoxy	H	Ethyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
39	CH	N	Ethoxy	H	Ethyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
39A	CH	N	Ethoxy	H	Ethyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
39B	CH	N	Ethoxy	H	Ethyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
40	CH	N	H	H	Ethyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
40A	CH	N	H	H	Ethyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
40B	CH	N	H	H	Ethyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
41	CH	N	H	Methoxy	Ethyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
41A	CH	N	H	Methoxy	Ethyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
41B	CH	N	H	Methoxy	Ethyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
42	CH	N	Ethoxy	Methoxy	Ethyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
42A	CH	N	Ethoxy	Methoxy	Ethyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
42B	CH	N	Ethoxy	Methoxy	Ethyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
43	CH	N	Methoxy	Methoxy	n-Propyl	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
43A	CH	N	Methoxy	Methoxy	n-Propyl	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
43B	CH	N	Methoxy	Methoxy	n-Propyl	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
44	CH	N	Methoxy	H	n-Propyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
44A	CH	N	Methoxy	H	n-Propyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
44B	CH	N	Methoxy	H	n-Propyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
45	CH	N	Ethoxy	H	n-Propyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
45A	CH	N	Ethoxy	H	n-Propyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
45B	CH	N	Ethoxy	H	n-Propyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
46	CH	N	H	H	n-Propyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
46A	CH	N	H	H	n-Propyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
46B	CH	N	H	H	n-Propyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
47	CH	N	H	Methoxy	n-Propyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
47A	CH	N	H	Methoxy	n-Propyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
47B	CH	N	H	Methoxy	n-Propyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
48	CH	N	Ethoxy	Methoxy	n-Propyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
48A	CH	N	Ethoxy	Methoxy	n-Propyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
					Propyl	2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
48B	CH	N	Ethoxy	Methoxy	n-Propyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-propylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
49	CH	N	Methoxy	Methoxy	Isopropyl	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
49A	CH	N	Methoxy	Methoxy	Isopropyl	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
49B	CH	N	Methoxy	Methoxy	Isopropyl	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
50	CH	N	Methoxy	H	Isopropyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
50A	CH	N	Methoxy	H	Isopropyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
50B	CH	N	Methoxy	H	Isopropyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
51	CH	N	Ethoxy	H	Isopropyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
51A	CH	N	Ethoxy	H	Isopropyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
					pyl	dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
51B	CH	N	Ethoxy	H	Isopro- pyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
52	CH	N	H	H	Isopro- pyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
52A	CH	N	H	H	Isopro- pyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
52B	CH	N	H	H	Isopro- pyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
53	CH	N	H	Methoxy	Isopro- pyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
53A	CH	N	H	Methoxy	Isopro- pyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
53B	CH	N	H	Methoxy	Isopro- pyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
54	CH	N	Ethoxy	Methoxy	Isopro- pyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
54A	CH	N	Ethoxy	Methoxy	Isopro- pyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
						carboxylat
54B	CH	N	Ethoxy	Methoxy	Isopropyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
55	CH	N	Methoxy	Methoxy	H	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
55A	CH	N	Methoxy	Methoxy	H	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
55B	CH	N	Methoxy	Methoxy	H	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
56	CH	N	Methoxy	H	H	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
56A	CH	N	Methoxy	H	H	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
56B	CH	N	Methoxy	H	H	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
57	CH	N	Ethoxy	H	H	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
57A	CH	N	Ethoxy	H	H	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
57B	CH	N	Ethoxy	H	H	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
58	CH	N	H	H	H	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
58A	CH	N	H	H	H	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
58B	CH	N	H	H	H	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
59	CH	N	H	Methoxy	H	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
59A	CH	N	H	Methoxy	H	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
59B	CH	N	H	Methoxy	H	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
60	CH	N	Ethoxy	Methoxy	H	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
60A	CH	N	Ethoxy	Methoxy	H	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat
60B	CH	N	Ethoxy	Methoxy	H	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
61	CH	CH	Methoxy	Methoxy	Methyl	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
61A	CH	CH	Methoxy	Methoxy	Methyl	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
61B	CH	CH	Methoxy	Methoxy	Methyl	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
62	CH	CH	Methoxy	H	Methyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
62A	CH	CH	Methoxy	H	Methyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
62B	CH	CH	Methoxy	H	Methyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
63	CH	CH	Ethoxy	H	Methyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
63A	CH	CH	Ethoxy	H	Methyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
63B	CH	CH	Ethoxy	H	Methyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
64	CH	CH	H	H	Methyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
64A	CH	CH	H	H	Methyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
64B	CH	CH	H	H	Methyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
65	CH	CH	H	Methoxy	Methyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
65A	CH	CH	H	Methoxy	Methyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
65B	CH	CH	H	Methoxy	Methyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
66	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	Methyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
66A	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	Methyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
66B	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	Methyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
67	CH	CH	Methoxy	Methoxy	Ethyl	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
67A	CH	CH	Methoxy	Methoxy	Ethyl	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
67B	CH	CH	Methoxy	Methoxy	Ethyl	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
68	CH	CH	Methoxy	H	Ethyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
68A	CH	CH	Methoxy	H	Ethyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
68B	CH	CH	Methoxy	H	Ethyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
69	CH	CH	Ethoxy	H	Ethyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
69A	CH	CH	Ethoxy	H	Ethyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
69B	CH	CH	Ethoxy	H	Ethyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
70	CH	CH	H	H	Ethyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
70A	CH	CH	H	H	Ethyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
70B	CH	CH	H	H	Ethyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
71	CH	CH	H	Methoxy	Ethyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
71A	CH	CH	H	Methoxy	Ethyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
71B	CH	CH	H	Methoxy	Ethyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
72	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	Ethyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
72A	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	Ethyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
72B	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	Ethyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-ethyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
73	CH	CH	Methoxy	Methoxy	n-Propyl	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
73A	CH	CH	Methoxy	Methoxy	n-Propyl	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
73B	CH	CH	Methoxy	Methoxy	n-Propyl	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
74	CH	CH	Methoxy	H	n-Propyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
74A	CH	CH	Methoxy	H	n-Propyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
74B	CH	CH	Methoxy	H	n-Propyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
75	CH	CH	Ethoxy	H	n-Propyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
75A	CH	CH	Ethoxy	H	n-Propyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
75B	CH	CH	Ethoxy	H	n-Propyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
76	CH	CH	H	H	n-Propyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
76A	CH	CH	H	H	n-Propyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
76B	CH	CH	H	H	n-Propyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
77	CH	CH	H	Methoxy	n-Propyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
77A	CH	CH	H	Methoxy	n-Propyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
77B	CH	CH	H	Methoxy	n-Propyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
78	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	n-Propyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
78A	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	n-Propyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
78B	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	n-Propyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-propyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
79	CH	CH	Methoxy	Methoxy	Isopropyl	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
79A	CH	CH	Methoxy	Methoxy	Isopropyl	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
79B	CH	CH	Methoxy	Methoxy	Isopropyl	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
80	CH	CH	Methoxy	H	Isopropyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
80A	CH	CH	Methoxy	H	Isopropyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
80B	CH	CH	Methoxy	H	Isopropyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
81	CH	CH	Ethoxy	H	Isopropyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
81A	CH	CH	Ethoxy	H	Isopropyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
81B	CH	CH	Ethoxy	H	Isopropyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
82	CH	CH	H	H	Isopropyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
82A	CH	CH	H	H	Isopropyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
82B	CH	CH	H	H	Isopropyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
83	CH	CH	H	Methoxy	Isopropyl	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
83A	CH	CH	H	Methoxy	Isopropyl	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
83B	CH	CH	H	Methoxy	Isopropyl	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
84	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	Isopropyl	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
84A	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	Isopropyl	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
84B	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	Isopropyl	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 1'-isopropyl-4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
85	CH	CH	Methoxy	Methoxy	H	(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
85A	CH	CH	Methoxy	Methoxy	H	(+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
85B	CH	CH	Methoxy	Methoxy	H	(-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
86	CH	CH	Methoxy	H	H	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
86A	CH	CH	Methoxy	H	H	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
86B	CH	CH	Methoxy	H	H	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
87	CH	CH	Ethoxy	H	H	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
87A	CH	CH	Ethoxy	H	H	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat

Beispiel Nr.	X ¹	X ²	R ¹	R ²	R ³	IUPAC Name
87B	CH	CH	Ethoxy	H	H	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
88	CH	CH	H	H	H	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
88A	CH	CH	H	H	H	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
88B	CH	CH	H	H	H	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
89	CH	CH	H	Methoxy	H	(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
89A	CH	CH	H	Methoxy	H	(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
89B	CH	CH	H	Methoxy	H	(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
90	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	H	(±)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
90A	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	H	(+)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat
90B	CH	CH	Ethoxy	Methoxy	H	(-)-5-Cyano-1-[(2-ethoxy-4-methoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat

Hierunter besonders bevorzugt sind die Racemate (d.h. Verbindungen 1, 2, ...90) und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs. Besonders bevorzugt sind auch die (-)-Enantiomeren (d.h. Verbindungen 1B, 2B, 90B) und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs. Insbesondere werden die zuvor genannten Verbindungen in Form ihrer freien Base oder in Form ihrer Säureadditionssalze bereitgestellt.

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

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Oxindole kann auf verschiedenen Wegen erfolgen und ist in den Syntheschemata 1 und 2 skizziert. In diesen Syntheschemata besitzen die Variablen die gleichen Bedeutungen wie in der Formel I.

Die 3-Hydroxy-1,3-dihydroindol-2-one IV können durch Addition von metallierten Heterocyclen III an die 3-Ketogruppe der Isatine II erhalten werden. Die metallierten Heterocyclen, wie beispielsweise die entsprechenden Grignard- (Mg) oder Organyllithium-Verbindungen, können in üblicher Weise aus Halogen- oder Kohlenwasserstoffverbindungen erhalten werden. Beispielhafte Vorschriften sind in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 13, 1-2, Kap. Mg- bzw. Li-Verbindungen, enthalten. Die Isatine II sind entweder kommerziell erhältlich oder können in Analogie zu in der Literatur beschriebenen Methoden hergestellt werden (Advances in Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky and A.J. Boulton, Academic Press, New York, 1975, 18, 2-58; J. Brazil. Chem. Soc. 12, 273-324, 2001).

Die 3-Hydroxyoxindole IV, die im 6-Ring-Aromaten beispielsweise in der 5-Position als Rest R^a ein Iod enthalten, können mit KCN oder Zn(CN)₂ unter Pd(0)-Katalyse in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls auch unter Zusatz von Basen wie K₂CO₃ oder anderen Carbonaten oder Aminen, bei höherer Temperatur in das analoge cyanhaltige 3-Hydroxyoxindol IV überführt werden. Als Pd(0)-Salze kann man zum Beispiel Übergangsmetallkomplexe nehmen, die in situ aus PdCl₂ oder PdOAc₂ durch Zugabe von Phosphinen wie Tris(ortho-tolyl)phosphin hergestellt werden. Ebenso können kommerzielle Palladium-Komplexe wie beispielsweise der Katalysator Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und / oder Zusätze von Phosphin-Liganden eingesetzt werden.

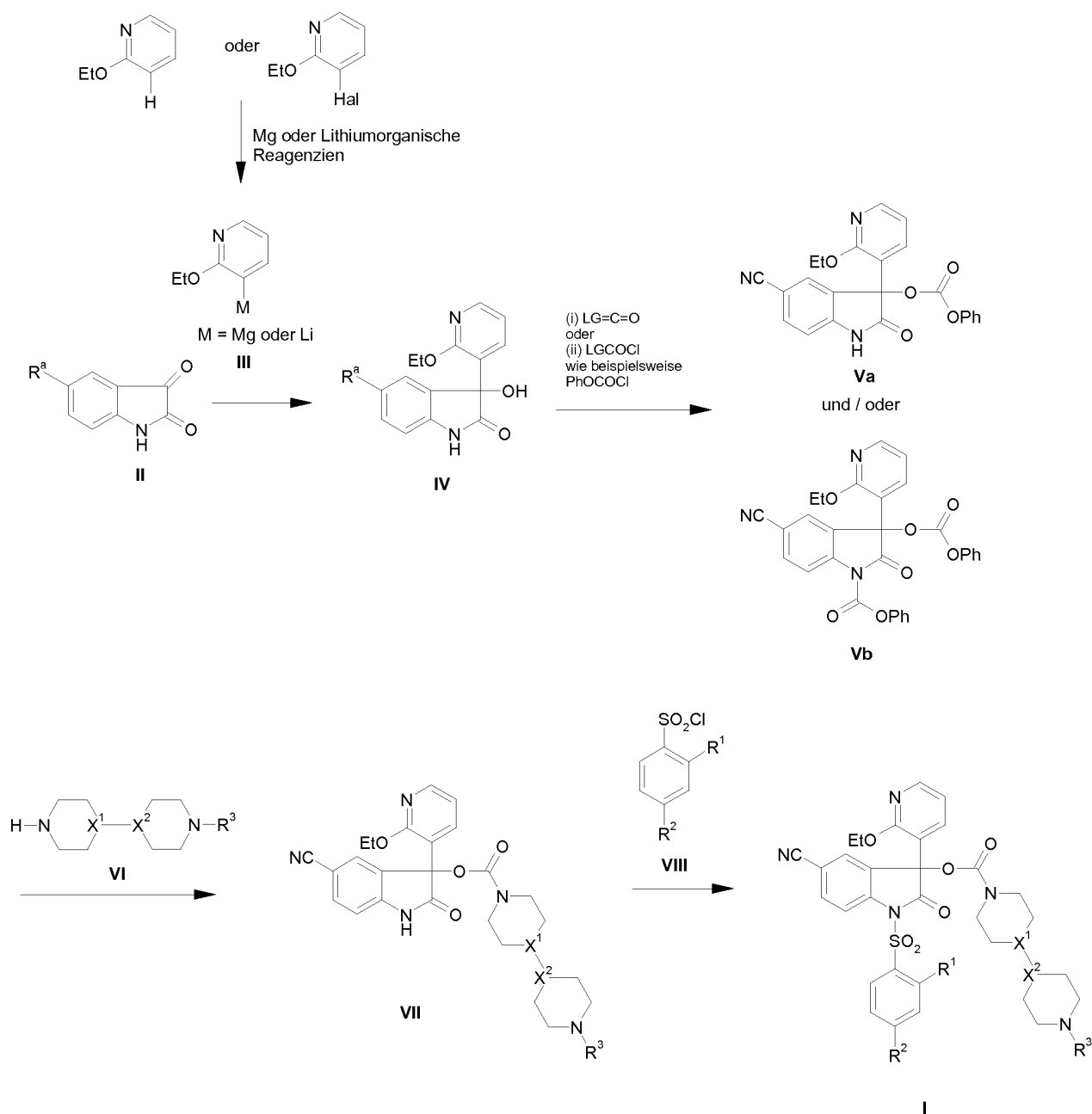
Anschließend erfolgt die Derivatisierung der Hydroxygruppe in der Verbindung IV, beispielsweise mit Chlorameisensäurephenylester, zu den Verbindungen Va und / oder Vb. Dies erfolgt folglich durch Umsetzung mit Reagenzien, wie zum Beispiel Carbonsäuren, Carbonsäurechloriden, Carbonsäureanhydriden, Chloroformaten, Isocyanaten oder Carbamoylchloriden, in die erfindungsgemäßen Verbindungen V, wobei allgemein übliche Methoden benutzt werden (siehe J. March, Advanced Organic Chemistry, 1992, 4. Auflage, Wiley, New York, Seiten 417-421; 499; 903). Beispielsweise kann LG als Fluchtgruppe OPh in den Verbindungen Va und / oder Vb tragen, die aus der Reaktion von IV mit Chlorameisensäurephenylester in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel Pyridin hervorgeht.

Die anschließende Umsetzung mit Aminen VI im Überschuss, gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur und / oder unter Zusatz von Hilfsbasen wie beispielsweise Triethylamin oder Diisopropylethylamin, führt zu den Verbindungen VII. Die Amine VI können entweder käuflich erworben oder nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen wie VII können anschließend durch Behandlung mit Sulfonsäurechloriden VIII nach Deprotonierung mit einer starken Base, wie zum Beispiel Kalium-*tert*-butylat oder Natriumhydrid, in Dimethylformamid (DMF) in die erfindungsgemäßen Verbindungen überführt werden. Die eingesetzten Sulfonsäurechloride VIII können entweder käuflich erworben oder in analoger Weise zu bekannten Verfahren (siehe z.B. J. Med. Chem. 40, 1149 (1997)) hergestellt werden.

SYNTHESESCHEMA 1

47



EtO = Ethoxy

Ph = Phenyl

R^a = CN oder Iod

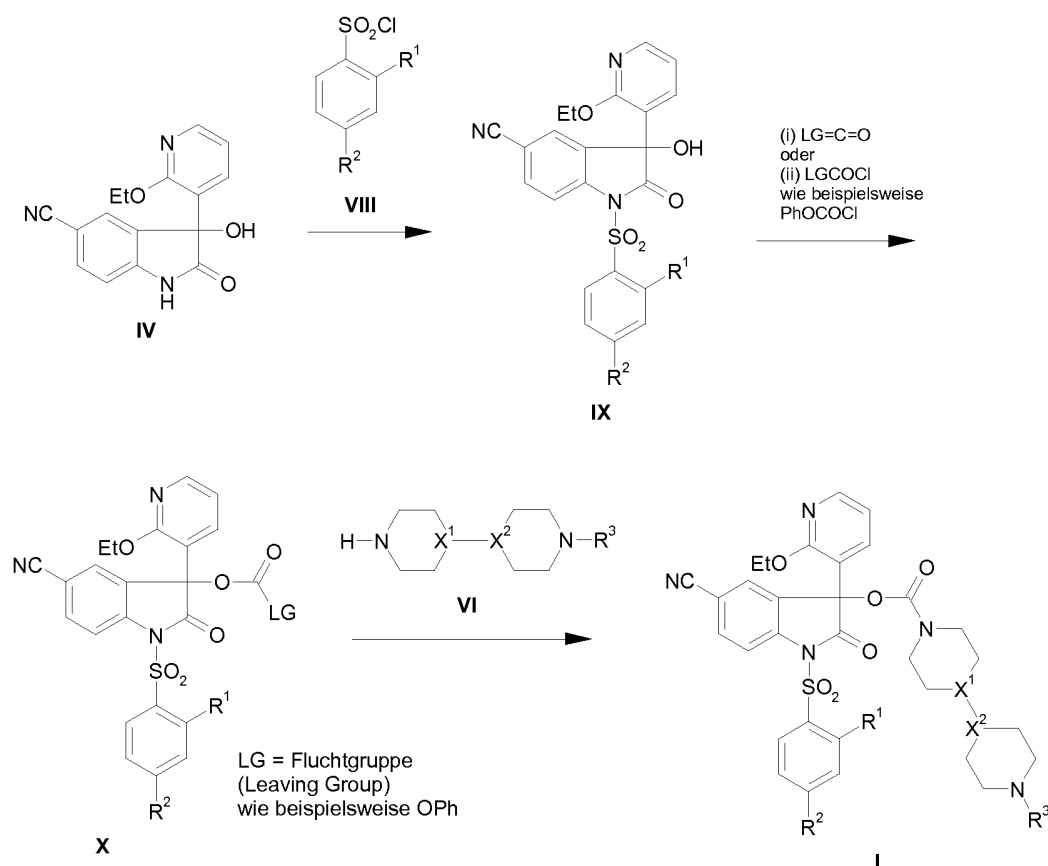
5

Alternativ können die erfindungsgemäßen Verbindung I nach Syntheschema 2 in dem zu Syntheschema 1 analogen gezeigten dreistufigen Verfahren unter Änderung der Reihenfolge hergestellt werden.

10 Hier erfolgt zunächst die Sulfonylierung der 3-Hydroxyoxindole IV durch Deprotonierung

- mit einer starken Base, wie zum Beispiel Natriumhydrid oder Kalium-*tert*-butylat, und anschließende Behandlung mit Sulfonsäurechloriden VIII in DMF. Im nächsten Schritt folgt die Derivatisierung der Hydroxygruppe in IX zur der Verbindung X durch Behandlung beispielsweise mit Chlorameisensäurephenylester. Im Überschuss von Amin VI oder auch unter Zuhilfenahme einer Hilfsbase werden letztendlich die erfindungsgemäßen Verbindungen I generiert.

SYNTHESESCHEMA 2



10 EtO = Ethoxy

Ph = Phenyl

- Eine weitere Herstellungsmöglichkeit und Derivatisierung durch R^3 im Amin VI stellt die Umsetzung von Aminen mit Aldehyden oder Ketonen in Gegenwart von Reduktionsmitteln, wie zum Beispiel Natriumcyanoborhydrid oder Natriumacetoxyborhydrid, im Sinne einer reduktiven Aminierung dar (J. March, Advanced Organic Chemistry, 1992, 4. Auflage, Wiley, New York, Seiten 411; 898).

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder eine Prodrug davon, wie vorstehend ausgeführt, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger. Geeignete Träger hängen unter anderem von der Darreichungsform des Mittels ab und sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Einige geeignete Träger sind weiter unten beschrieben.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Vasopressin-abhängigen Krankheiten.

Vasopressin-abhängige Krankheiten sind solche, bei denen der Krankheitsverlauf zumindest teilweise von Vasopressin abhängt, d.h. Krankheiten, die einen erhöhten Vasopressin-Spiegel zeigen, der unmittelbar oder indirekt zum Krankheitsbild beitragen kann. Anders ausgedrückt sind Vasopressin-abhängige Krankheiten solche, die durch Modulation des Vasopressinrezeptors, beispielsweise durch Gabe eines Vasopressinrezeptorliganden (Agonist, Antagonist, partieller Antagonist/Agonist, inverser Agonist etc.), beeinflusst werden können.

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

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Hypertonie,

pulmonaler Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, koronarem Spasmus, instabiler Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplastie), Ischämien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödemen, renalem Vasospasmus, Nekrose des renalen Cortex, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des
5 Gastrointestinaltraktes, gastritischem Vasospasmus, Hepatozirrhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretender Emesis bei der Chemotherapie, und Reisekrankheit.

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

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

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von Gedächtnisleistungsstörungen, Morbus Alzheimer, Psychosen, psychotischen Störungen, Schlafstörungen und/oder dem Cushing Syndrom sowie allen stressabhängigen Krankheiten eingesetzt werden.
25

Dementsprechend betrifft eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von affektiven Störungen.
30

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch
35

verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Angststörungen und/oder stressabhängigen Angststörungen.

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

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

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

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

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

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

35

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Drogen-, Arzneimittel- und/oder durch sonstige Faktoren vermittelten Abhängigkeiten, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Stress bedingt durch den Entzug von einem oder mehreren die Abhängigkeit vermittelnden Faktoren und/oder zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Stress-induzierten Rückfällen in die Drogen-, Arzneimittel- und/oder durch sonstige Faktoren vermittelten Abhängigkeiten.

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

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

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

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

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, die ausgewählt sind unter Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, koronarem Spasmus, instabiler Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplastie), Ischämien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödeme, renalem Vasospasmus, Nekrose

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

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

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

- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe Gedächtnisleistungsstörungen und/oder Morbus Alzheimer.
15

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

- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Cushing-Syndroms.
20

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

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

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

- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dient das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Drogen-, Arzneimittel- und/oder durch sonstige
35

Faktoren vermittelte Abhängigkeiten, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Stress bedingt durch den Entzug von einem oder mehreren die Abhängigkeit vermittelnden Faktoren und/oder zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Stress-induzierten Rückfällen in die Drogen-, Arzneimittel- und/oder durch sonstige Faktoren vermittelten Abhängigkeiten.

5

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

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

10

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

15

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

20

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

25

Die metabolische Stabilität einer Verbindung kann beispielsweise gemessen werden, indem man eine Lösung dieser Verbindung mit Lebermikrosomen von bestimmten Spezies (zum Beispiel Ratte, Hund oder Mensch) inkubiert und die Halbwertszeit der Verbindung unter diesen Bedingungen bestimmt (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). Dabei kann aus einer beobachteten größeren Halbwertszeit auf eine verbesserte metabolische Stabilität der Verbindung geschlossen werden. Die Stabilität in Gegenwart von humanen Lebermikrosomen ist von besonderem Interesse, da sie eine Vorhersage

30

35

für den metabolischen Abbau der Verbindung in der menschlichen Leber ermöglicht. Verbindungen mit erhöhter metabolischer Stabilität (gemessen in dem Lebermikrosomen-Test) werden deshalb wahrscheinlich auch in der Leber langsamer abgebaut. Der langsamere metabolische Abbau in der Leber kann zu höheren und/oder länger anhaltenden Konzentrationen (Wirkspiegel) der Verbindung im Körper führen, so dass die Eliminierungs-Halbwertszeit der erfindungsgemässen Verbindungen erhöht ist. Erhöhte und/oder länger anhaltende Wirkspiegel können zu einer besseren Wirksamkeit der Verbindung in der Behandlung oder Prophylaxe von verschiedenen Vasopressin-abhängigen Krankheiten führen. Außerdem kann eine verbesserte metabolische Stabilität zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe führen, da die Verbindung nach erfolgter Resorption im Darm einem geringeren metabolischen Abbau in der Leber (sogenannter „first pass effect“) unterliegt. Eine erhöhte orale Bioverfügbarkeit kann aufgrund erhöhter Konzentration (Wirkspiegel) der Verbindung zu einer besseren Wirksamkeit der Verbindung nach oraler Gabe führen.

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

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

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

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

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I oder gegebenenfalls geeignete Salze

dieser Verbindungen können zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur oralen, sublingualen, bukkalen, subkutanen, intramuskulären, intravenösen, topischen, intratrachealen, intranasalen, transdermalen, vaginalen oder rektalen Verabreichung verwendet werden und Tieren oder Menschen in einheitlichen Verabreichungsformen, gemischt mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägern, zur Prophylaxe oder Behandlung der obigen Störungen oder Krankheiten verabreicht werden.

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

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

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

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

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

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

Eine Zubereitung in Form von Gelatinekapseln wird durch Mischen des Wirkstoffs mit ei-

nem Streckmittel und Aufnehmen der resultierenden Mischung in weiche oder harte Gelatinekapseln erhalten.

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

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

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

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

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

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

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

35 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann über verschiedene Syntheserouten erfolgen. Die genannten Vorschriften, wie entsprechend in den Synthesesche-

mata 1 und 2 beschrieben, sind nur exemplarisch anhand der genannten Beispiele näher erläutert, ohne ausschließlich auf die genannten Synthesewege 1 oder 2 oder Analogvorschriften beschränkt zu sein.

5 EXPERIMENTELLER TEIL

Abkürzungen:

THF: Tetrahydrofuran

DMSO: Dimethylsulfoxid

TFA: Trifluoressigsäure

- 10 p: pseudo (beispielsweise pt pseudo Triplet)
b: breit (beispielsweise bs breites Singulett)
s: Singulett
d: Doublett
t: Triplet
15 m: Multiplett
dd: doppeltes Doublett
dt: doppeltes Triplet
tt: dreifaches Triplet

20

I. Herstellung der Ausgangsverbindung VI

a) 1-Ethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

- 25 a.1) *tert*-Butyl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat
29.2 g (256 mmol) *N*-Ethylpiperazin wurden mit 50.0 g (256 mmol) *tert*-Butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (entspricht 1-Boc-4-piperidon) unter Eiskühlung in 800 ml Ethanol vorgelegt. Man gab 15.4 g (256 mmol) Eisessig zu. Anschließend wurden portionsweise 16.1 g (256 mmol) Natriumacetoxyborhydrid zur gekühlten Reaktionsmischung gegeben.
30 ben. Zunächst war eine leichte Gasbildung und nach 2/3-Zugabe des Reduktionsmittels eine Schaumbildung zu beobachten. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung unter Kühlung mit 200 ml 2 *N* Natronlauge versetzt, das Lösungsmittel Ethanol abdestilliert und die übrigbleibende Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt. Es wurde mit Diethylether (2 x) extrahiert,
35 rahiert, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x) gewaschen, und die vereinigten orga-

nischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die rohe Titelverbindung wurde als gelbes Öl erhalten, das anschließend über eine mit Kieselgel gefüllte, 4 l-Nutsche mit Dichlormethan und 10 % Methanol als Elutionsmittel chromatographiert wurde. Es wurden insgesamt 40 g (135 mmol, 53 %) *tert*-Butyl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat erhalten.

a.2) 1-Ethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin als Chlorid-Salz

Zur Schutzgruppenentfernung wurden 40 g (135 mmol) *tert*-Butyl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat aus Beispiel a.1 in 200 ml Methanol und 1.8 l Dichlormethan vorgelegt und mit 100 ml 5-6 M HCl-Lösung in Isopropanol versetzt. Es entstand eine Suspension, wobei auch eine leichte Gasentwicklung zu beobachten war. Der Reaktionsansatz wurde eine Stunde bei 40 °C (Wasserbadtemperatur) gerührt und 48 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur vollständigen Entschützung wurden nochmals 50 ml der 5-6 M HCl-Lösung in Isopropanol zugegeben und die Reaktionsmischung bei 40 °C gerührt. Am Rotationsverdampfer wurde das Dichlormethan abdestilliert. Es wurden nochmals 200 ml Methanol und 30 ml der 5-6 M HCl-Lösung in Isopropanol zugesetzt. Man rührte die Reaktionsmischung eine Stunde am Rückfluss, wobei sich eine weiße Suspension mit starker Gasentwicklung bildete. Danach entstand eine dünnflüssige Suspension, die auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Methanol und Diethylether gewaschen. Nach dem Trocknen wurden 36 g (117 mmol, 87 %) des 1-Ethyl-4-piperidin-4-yl-piperazins als Chlorid-Salz isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ [ppm] = 3.74 - 3.47 (m, 11H), 3.28 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.06 (dt, 2H, $J = 2.2$ Hz, $J = 13.2$ Hz), 2.38 (m, 2H, $J = 13.6$ Hz), 1.89 (dq, 2H, $J = 4.1$ Hz, $J = 13.3$ Hz), 1.30 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

II. Herstellung der racemischen Verbindungen der Formel I

BEISPIEL 1:

(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

1.1 (±)-3-(2-Ethoxypyridin-3-yl)-3-hydroxy-5-iod-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Zu 20.86 g (76.40 mmol) 5-Iodisatin in 400 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) gab man unter Kühlung mit einem Eisbad und Rühren 3.22 g (80.50 mmol, 60%w/w) Natrium-

hydrid portionsweise zu, wobei die Temperatur zwischen 0-10 °C gehalten wurde. Die erhaltene Suspension wurde unter Kühlung mit einem Eisbad eine Stunde gerührt. Zur Herstellung des Pyridin-Grignards wurden 20 g (80.30 mmol) 2-Ethoxy-3-iod-pyridin in 400 ml wasserfreiem THF bei Raumtemperatur gelöst. Zu dieser Lösung wurden 95.6 ml (1 M Lösung in THF, 95.60 mmol) Ethylmagnesiumbromid in einem Zeitraum von 5-10 Minuten unter Kühlung bei einer Temperatur zwischen 22 und 15 °C gegeben. Die Lösung wurde 20 Minuten gerührt, wobei sie sich von farblos zu leicht gelblich färbte.

Die Lösung des Pyridin-Grignards wurde anschließend zur Eisbad-gekühlten Lösung des 5-Iodisatin-Natrium-Salzes in einem Zeitraum von 5-10 Minuten bei einer Temperatur zwischen 5 und 18 °C gegeben. Nach beendeter Zugabe des Pyridin-Grignards wurde das Eisbad entfernt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden nachgerührt. Ein Überschuss an gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wurde zugegeben, gefolgt von Ethylacetat, wobei die Mischung 5 Minuten nachgerührt wurde. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Ethylacetat (2 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 x) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei fiel aus der noch verdünnten Lösung zuerst unreaktiertes 5-Iodisatin aus und wurde abgetrennt. Nach dem weiteren Aufkonzentrieren kristallisierte schließlich auch die Titelverbindung aus. Die Suspension wurde im Kühlschrank zwei Stunden bei 5 °C gelagert. Der ausgefallene, schwach gelbe Feststoff wurde anschließend abfiltriert und mit wenig Ethylacetat nachgewaschen. Nach dem Trocknen bei 40 °C wurde (\pm)-3-(2-Ethoxypyridin-3-yl)-3-hydroxy-5-iod-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on (17.1 g, 43.16 mmol, 57 %) isoliert.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 397.05 Berechnet für $C_{15}H_{13}IN_2O_3$ = 396.19

25

1.2 (\pm)-5-Cyano-3-hydroxy-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-on
7.1 g (17.92 mmol) (\pm)-3-(2-Ethoxypyridin-3-yl)-3-hydroxy-5-iod-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on aus Beispiel 1.1 wurden in 100 ml wasserfreiem THF unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. 2.1 g (17.92 mmol) Zinkcyanid wurden zugegeben, gefolgt von 0.51 g (0.45 mmol) des Katalysators Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Die Reaktionsmischung wurde direkt in ein vorgeheiztes Ölbad mit einer Temperatur von 100 °C gestellt. Man rührte bei 100 °C (Ölbadtemperatur) und gab nach 30 Minuten weitere 0.51 g (0.45 mmol) des Katalysators zu. Insgesamt wurde 2 Stunden gerührt. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und gab einen Überschuss an Wasser zu. Anschließend extrahierte man mit Ethylacetat (3 x) und wusch die vereinigten organi-

35

schen Phasen mit Wasser (3 x). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bis zur Trockene verdampft, und der Rückstand mit kleinen Volumina an Ethylacetat aufgeschlämmt. Ein schwach gelber Feststoff konnte abfiltriert werden, der mit Ethylacetat nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet wurde. Man erhielt 3.7 g (12.44 mmol, 69.4%) 5-Cyano-3-hydroxy-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-on.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 296.05 Berechnet für $C_{16}H_{13}N_3O_3$ = 295.30

1.3 (±)-Phenyl 5-cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-3-[(phenoxy-carbonyl)oxy]-indolin-1-carboxylat

Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension aus 5.20 g (17.61 mmol) (±)-5-Cyano-3-hydroxy-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-on aus Beispiel 1.2 in 100 ml Pyridin wurden 4.63 ml (36.98 mmol) Phenylchlorformiat bei der vorgegebenen Temperatur langsam unverdünnt getropft. Nach dem Auftauen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurde 2 Stunden nachgerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol 9 : 1). Überschüssiges Pyridin wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand auf 200 ml Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat (3 x) extrahiert. Die organische Phase wurde noch mit Wasser (2 x) gewaschen. Spuren von Pyridin waren in der Phase weiterhin enthalten. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Ethylacetats im Vakuum wurde durch mehrmaliges Versetzen mit Toluol und Entfernen im Vakuum das restliche Pyridin ausgetrieben. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 8.20 g (15.31 mmol, 87 %) des Phenyl-5-cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-3-[(phenoxy-carbonyl)oxy]-indolin-1-carboxylats erhalten.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 536.25 Berechnet für $C_{30}H_{21}N_3O_7$ = 535.52

1.4 (±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Zu einer Lösung von 1.60 g (2.89 mmol) (±)-Phenyl 5-cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-3-[(phenoxy-carbonyl)oxy]-indolin-1-carboxylat aus Beispiel 1.3 in 50 ml THF wurden 2.74 g (14.94 mmol) 1-(1-Methylpiperidin-4-yl)piperazin gegeben. Dabei bildete sich zunächst eine leichte Trübung und letztendlich fiel ein Niederschlag aus. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur war die Reaktion vollständig (Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol 9 : 1)). Es wurde über Nacht nach-

gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit THF und Diethylether gewaschen. Man erhielt 0.923 g (1.829 mmol, 61 %) 5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat. Die Titelverbindung war gemäß MS und HPLC rein. Die Mutterlauge enthielt nur noch Spuren der Titelverbindung sowie das Nebenprodukt Phenyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat.

ESI-MS $[M+H^+] = 505.25$ Berechnet für $C_{27}H_{32}N_6O_4 = 504.59$

- 1.5 (±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat
- 10 Zu einer Lösung von 100 mg (0.20 mmol) (±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat in 2 ml absolutem Dimethylformamid wurden unter Kühlung bei 0 °C 24.47 mg (0.22 mmol) Kalium-*tert*-butylat in Substanz gegeben. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt.
- 15 Es bildete sich eine klare farblose Lösung. Bei 0 °C wurden 51.6 mg (0.22 mmol) 2,4-Dimethoxybenzolsulfonylchlorid zugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur auftauen und rührte über Nacht bei Raumtemperatur nach. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionsmischung auf 10 ml Eiswasser gegossen und mit 2 ml 1 N Natronlauge zunächst neutralisiert und dann auf pH 9 gestellt. Ein Niederschlag fiel
- 20 aus, der mit Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet wurde, so dass 68 mg getrockneter Feststoff erhalten wurden. Um die geringfügigen Verunreinigungen zu entfernen, wurde der Feststoff in 3 ml Diethylether ausgerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde der Feststoff erneut abfiltriert und mit wenig Diethylether nachgewaschen und getrocknet. Man erhielt 40 mg (0.06 mmol, 29 %) (±)-5-Cyano-1-[(2,4-
- 25 dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat.

ESI-MS $[M+H^+] = 705.4$ Berechnet für $C_{35}H_{40}N_6O_8S = 704.81$

- 1H -NMR ($[d_6]$ -DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8.22 – 8.10 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.65 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.67 – 6.63 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.67 – 3.45 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.74 (pd, 2H, $J = 9.4$ Hz), 2.46 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.79 (pt, 2H, $J = 10.3$ Hz), 1.61 (pd, 2H, $J = 10.2$ Hz), 1.36 (m, 2H), 0.99 (t, 3H, $J = 6.4$ Hz).

- 35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen I können auch alternativ zur Kristallisation durch

herkömmliche Säulenchromatographie über Normalphase (wie beispielsweise NP-SiO₂-Kartusche, Chromabond und Dichlormethan / Methanol als Eluenten) und / oder durch präparative HPLC (RP, Eluenten Acetonitril / Wasser, 0.1 % TFA oder 0.1 % Essigsäure) gereinigt werden. Die Verbindungen I fallen dann gegebenenfalls als Trifluoressigsäure-Salz, Bis(trifluoressigsäure)-Salz bzw. Essigsäure-Salz an.

BEISPIELE 2 bis 90:

Die Verbindungen der Formel I gemäß den Beispielen 2 bis 90 können unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsverbindungen analog zum Herstellungsverfahren des Beispiels 1 hergestellt werden.

BEISPIEL 2:

(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

ESI-MS [M+H⁺] = 675.15

Berechnet für C₃₄H₃₈N₆O₇S = 674.78

BEISPIEL 4:

(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

ESI-MS [M+H⁺] = 645.20

Berechnet für C₃₃H₃₆N₆O₆S = 644.76

¹H-NMR ([d₆]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8.18 – 8.15 (m, 2H), 8.05 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 1.7 Hz, J = 8.6 Hz), 7.79 (pt, 1H, J = 7.5 Hz), 7.70 (pd, 1H, J = 1.6 Hz), 7.66 (pt, 2H, J = 7.9 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 5.1 Hz, J = 7.5 Hz), 4.05 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.47 – 2.21 (m, 10H), 1.74 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

BEISPIEL 5:

(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

ESI-MS [M+H⁺] = 675.15

Berechnet für C₃₄H₃₈N₆O₇S = 674.78

BEISPIEL 10:

(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat, Trifluoressigsäure-Salz

Zu 50 mg (0.06 mmol) 5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat in Form des Bis(trifluoressigsäure)-Salzes aus Beispiel 28 in 5 ml Dimethylformamid wurden 4 µl (0.06 mmol) Acetaldehyd getropft. Die Mischung wurde 5 Minuten nachgerührt. Zu dieser Suspension wurden zuerst 41.3 mg (0.29 mmol) Natriumsulfat und danach 10 µl (0.12 mmol) Eisessig gegeben und eine Stunde nachgerührt. 18.5 mg (0.09 mmol) Natrium-acetoxyborhydrid wurden in einer Portion eingetragen, wobei sich bereits nach 15 Minuten eine fast klare Lösung bildete. Der Reaktionsverlauf wurde mittels LC-MS (RP, Acetonitril / Wasser als Eluenten und 0.1 % TFA) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurde mit Wasser verdünnt und mit 2 *N* Natronlauge auf pH 10 eingestellt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde nochmals die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 35 mg der rohen Titelverbindung isoliert, die über präparative HPLC auf einer Chromolith-Säule (Normalphase, Fa. Merck) mit den Eluenten Dichlormethan und Methanol (Gradient 0 – 5 Vol% Methanol innerhalb von 15 Min.) aufgereinigt wurde. Da neben der Titelverbindung noch Nebenprodukt (das desulfonylierte Analog zum Produkt) nachweisbar war, wurde nochmals über die präparative HPLC (RP, Eluenten Acetonitril / Wasser, 0.1 % TFA) aufgereinigt. Man isolierte 19 mg (0.027 mmol, 45 %) 5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(1-ethylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat, Trifluoressigsäure-Salz.

25

ESI-MS [M+H⁺] = 659.3Berechnet für C₃₄H₃₈N₆O₆S = 658.78**BEISPIEL 25:**

(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat als Bis(trifluoressigsäure)-Salz

Zu einer Lösung von 0.220 g (0.278 mmol) 5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl-4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]piperazin-1-carboxylat (hergestellt in Analogie zu Beispiel 1, Verfahrensstufe 1.1) bis 1.5)) in 3 ml Dichlormethan wurden 0.159 mg (1.391 mmol) Trifluoressigsäure getropft.

Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Um-

setzung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 9 : 1) kontrolliert wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand (304 mg) wurde anschließend über präparative HPLC (RP, Eluenten Acetonitril / Wasser, 0.1 % TFA) gereinigt, wobei 20 mg (0.022 mmol, 8 %) 5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylats als Bis(trifluoressigsäure)-Salz isoliert wurden.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 691.25Berechnet für $C_{34}H_{38}N_6O_8S$ = 690.7810 BEISPIEL 28:

(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-piperidin-4-ylpiperazin-1-carboxylat als Bis(trifluoressigsäure)-Salz

ESI-MS $[M+H]^+$ = 631.20Berechnet für $C_{32}H_{34}N_6O_6S$ = 630.73

15

BEISPIEL 31:

(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

20 ESI-MS $[M+H]^+$ = 705.25Berechnet für $C_{35}H_{40}N_6O_8S$ = 704.81BEISPIEL 32:

(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

25

ESI-MS $[M+H]^+$ = 675.15Berechnet für $C_{34}H_{36}N_6O_7S$ = 674.78BEISPIEL 34:

(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

30

ESI-MS $[M+H]^+$ = 645.15Berechnet für $C_{33}H_{36}N_6O_6S$ = 644.76BEISPIEL 35:

(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-

35

indol-3-yl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

ESI-MS $[M+H]^+$ = 675.25

Berechnet für $C_{34}H_{38}N_6O_7S$ = 674.78

5 BEISPIEL 37:

(±)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

ESI-MS $[M+H]^+$ = 719.30

Berechnet für $C_{36}H_{42}N_6O_8S$ = 718.84

- 10 1H -NMR ($[d_6]$ -DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8.19 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J = 4.9 Hz), 8.15 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz), 7.97 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.69 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 7.6 Hz), 6.72 – 6.68 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 3.08 – 2.44 (m, 11H), 1.57 (m, 3H), 1.18 (m, 3H), 1.01 (t, 3H, J = 6.8 Hz).

15

BEISPIEL 40:

(±)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

- 20 ESI-MS $[M+H]^+$ = 659.30

Berechnet für $C_{34}H_{38}N_6O_6S$ = 658.78

- 1H -NMR ($[d_6]$ -DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8.19 – 8.17 (m, 2H), 8.07 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.95 (m, 1H, J = 8.4 Hz), 7.81 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 32.5 Hz), 7.67 (pt, 2H, J = 7.8 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 7.6 Hz), 4.18 – 4.04 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 11H), 1.79 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.97 (m, 3H), 0.92 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

25

BEISPIEL 55: 5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-piperazin-1-ylpiperidin-1-carboxylat als Bis(trifluoressigsäure)-Salz

30

ESI-MS $[M+H]^+$ = 691.25

Berechnet für $C_{34}H_{38}N_6O_8S$ = 690.78

III. Herstellung von chiralen Verbindungen der allgemeinen Formel I

- 35 A.) Racemattrennung von Verbindungen der Formel I

Die Trennung von racemischen Verbindungen der Formel I kann beispielsweise durch Separation auf einer präparativen chiralen Säule erfolgen.

BEISPIEL 1A und BEISPIEL 1B:

- 5 (+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (Beispiel 1A) und (-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (Beispiel 1B)
- 10 68 mg (0.096 mmol) des racemischen 5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylats aus Beispiel 1 wurden über eine chirale präparative Säule (Chiralcell OD, Fluss 55 ml/min) mit *n*-Heptan / Ethanol (700 : 300) als Elutionsmittel getrennt. Das zuerst eluierte Enantiomer (Beispiel 1A) mit positivem Drehwert (Drehwert bestimmt in Chloroform) konnte in Ausbeute von 20 mg (0.028 mmol, 29 %) und das darauffolgende Enantiomer (Beispiel 1B) mit negativem Drehwert (Drehwert bestimmt in Chloroform) in Ausbeute von 17 mg (0.024 mmol, 25 %) isoliert werden.

BEISPIEL 1A:

- 20 (+)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

ESI-MS $[M+H]^+$ = 353.4 (1/2 Masse) Berechnet für $C_{35}H_{40}N_6O_8S$ = 704.81

HPLC (Chiracel OD 0.46 cm x 25 cm ; *n*-Heptan / Ethanol 7:3) R_f = 9.10 Min.

- 25 Drehwert α (22 °C, 589 nm, $CHCl_3$, 1 mg/ml) = plusdrehend
- 1H -NMR ($[d_6]$ -DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8.16 (dd, 1H, J = 1.7 Hz, J = 4.9 Hz), 8.12 (dd, 1H, J = 1.7 Hz, J = 7.6 Hz), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.85 (pd, 1H, J = 8.8 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 36.9 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 7.6 Hz), 6.66 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.09 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.97 (pt, 1H, J = 12.1 Hz), 2.62 (pt, 1H, J = 12.6 Hz), 2.40 – 2.25 (m, 9H), 2.11 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.37 – 1.26 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 1.00 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

BEISPIEL 1B:

- 35 (-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

ESI-MS $[M+H]^+$ = 353.45 (1/2 Masse) Berechnet für $C_{35}H_{40}N_6O_8S$ = 704.81

HPLC (Chiracel OD 0.46 cm x 25 cm ; n-Heptan / Ethanol 7:3) R_f = 15.91 Min.

Drehwert α (22 °C, 589 nm, $CHCl_3$, 1 mg/ml) = minusdrehend

- 5 1H -NMR ($[d_6]$ -DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8.17 (dd, 1H, J = 1.7 Hz, J = 4.9 Hz), 8.12 (dd, 1H, J = 1.7 Hz, J = 7.6 Hz), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.84 (pd, 1H, J = 8.5 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 37.5 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 7.6 Hz), 6.66 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.08 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.51 (s+m, 4H), 2.98 (pt, 1H, J = 12.0 Hz), 2.62 (pt, 1H, J = 11.1 Hz), 2.47 – 2.21 (m, 9H), 2.12 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.57(m, 1H), 1.40 – 1.23 (m, 1H),
10 1.04 (m, 1H), 1.00 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

In analoger Weise lassen sich die Racemate der Beispiele 2 bis 90 unter Erhalt der entsprechenden (+)-Enantiomere 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A, 8A, 9A, 10A, 11A, 12A, 13A, 14A, 15A, 16A, 17A, 18A, 19A, 20A, 21A, 22A, 23A, 24A, 25A, 26A, 27A, 28A, 29A, 30A,
15 31A, 32A, 33A, 34A, 35A, 36A, 37A, 38A, 39A, 40A, 41A, 42A, 43A, 44A, 45A, 46A, 47A, 48A, 49A, 50A, 51A, 52A, 53A, 54A, 55A, 56A, 57A, 58A, 59A, 60A, 61A, 62A, 63A, 64A, 65A, 66A, 67A, 68A, 69A, 70A, 71A, 72A, 73A, 74A, 75A, 76A, 77A, 78A, 79A, 80A, 81A, 82A, 83A, 84A, 85A, 86A, 87A, 88A, 89A und 90A

- 20 sowie der entsprechenden (-)-Enantiomere 2B, 3B, 4B, 5B, 6B, 7B, 8B, 9B, 10B, 11B, 12B, 13B, 14B, 15B, 16B, 17B, 18B, 19B, 20B, 21B, 22B, 23B, 24B, 25B, 26B, 27B, 28B, 29B, 30B, 31B, 32B, 33B, 34B, 35B, 36B, 37B, 38B, 39B, 40B, 41B, 42B, 43B, 44B, 45B, 46B, 47B, 48B, 49B, 50B, 51B, 52B, 53B, 54B, 55B, 56B, 57B, 58B, 59B, 60B, 61B, 62B, 63B, 64B, 65B, 66B, 67B, 68B, 69B, 70B, 71B, 72B, 73B, 74B, 75B, 76B, 77B, 78B, 79B,
25 80B, 81B, 82B, 83B, 84B, 85B, 86B, 87B, 88B, 89B und 90B trennen.

BEISPIEL 2A:

(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

30

ESI-MS $[M+H]^+$ = 675.20

Berechnet für $C_{34}H_{38}N_6O_7S$ = 674.78

HPLC (Chiracel OD 0.46 cm x 25 cm ; n-Heptan / Ethanol 7:3) R_f = 10.10 Min.

Drehwert α (22 °C, 589 nm, $CHCl_3$, 1 mg/ml) = plusdrehend

35 BEISPIEL 2B:

(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

ESI-MS $[M+H]^+$ = 675.20 Berechnet für $C_{34}H_{38}N_6O_7S$ = 674.78

5 HPLC (Chiracel OD 0.46 cm x 25 cm ; n-Heptan / Ethanol 7:3) R_f = 12.73 Min. (ee = 80 %)

Drehwert α (22 °C, 589 nm, $CHCl_3$, 1 mg/ml) = minusdrehend

10 B.) Synthese der (+)- und (-)-Enantiomere der Verbindung der Formel I unter Verwendung von enantiomerenreinen Vor- und Zwischenstufen

Die Herstellung des (+)-Enantiomers der Formel I und des (-)-Enantiomers der Formel I kann auch unter Verwendung enantiomerenreiner Vor- und Zwischenstufen beispielsweise in Analogie zu Syntheschema 1 oder 2 erfolgen, vorzugsweise gemäß Syntheschema 2. Anhand der Zwischenverbindung IV, racemisches 5-Cyano-3-hydroxy-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-on, soll die Enantiomerentrennung näher erläutert werden, ohne auf dieses beschränkt zu sein. Die Trennung des Racemats in die Enantiomere kann über eine chirale präparative Chromatographie erfolgen.

20 Trennung von racemischem 5-Cyano-3-hydroxy-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-on:

Von 10.0 g (33.86 mmol) des racemischen 5-Cyano-3-hydroxy-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-ons aus Beispiel 1.2 wurden nach chromatographischer Trennung 4.85 g (16.42 mmol) des zuerst eluierenden 5-Cyano-3-hydroxy-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-ons (minusdrehend, Drehwert bestimmt in Chloroform) mit einem Enantiomerenüberschuss (e.e.) von >99 % und 4.66 g (15.78 mmol) des zuletzt eluierenden 5-Cyano-3-hydroxy-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-ons (plusdrehend, Drehwert bestimmt in Chloroform) mit einem Enantiomerenüberschuss (e.e.) von 99 % isoliert. Die Bedingungen der Enantiomerenseparation waren eine präparative chirale Säule (Chiralpak AD 20 micron 5 cm ID x 500 cm) mit den Eluenten Hexan / Ethanol / Methanol im Verhältnis 80 / 10 / 10 und einer Flussrate von 80 ml/min.

Enantiomer 1 von 5-Cyano-3-hydroxy-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-on:

35 ESI-MS $[M+H]^+$ = 296.15 Berechnet für $C_{16}H_{13}N_3O_3$ = 295.30

HPLC (Chiralpak AD 4.6 mmID x 25 cm; Hexan / Ethanol / Methanol 80 / 10 / 10) R_f = 4.61 Min.

Drehwert α (22 °C, 589 nm, CHCl_3 , 1 mg/ml) = minusdrehend

5 Enantiomer 2 von 5-Cyano-3-hydroxy-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-on:

ESI-MS $[M+H]^+$ = 296.15

Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ = 295.30

HPLC (Chiralpak AD 4.6 mmID x 25 cm; Hexan / Ethanol / Methanol 80 / 10 / 10) R_f = 6.43 Min.

Drehwert α (22 °C, 589 nm, CHCl_3 , 1 mg/ml) = plusdrehend

10

Beispielhaft wird an Beispiel 4B die Syntheseroute in Analogie zum Syntheschema 2 erläutert.

BEISPIEL 4B:

15 (-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

4B.1) 3-(2-Ethoxypyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)indolin-5-carbonitril

2.50 g (7.79 mmol) (-)-5-Cyano-3-hydroxy-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-ons

20 (hergestellt gemäß Beispiel 1.2 und Trennung des Racemats in die entsprechenden Enantiomere wie zuvor beschrieben) wurden in 30 ml Dimethylformamid gelöst, wobei eine gelbe Lösung entstand. Nach Kühlung auf 0 °C gab man 1.00 g (8.94 mmol) Kalium-*tert.*-butylat portionsweise zu, so dass die Temperatur zwischen 0 °C und 5 °C gehalten wurde. Die Lösung änderte die Farbe von gelb zu dunkelgelb. Man rührte 30 Minuten

25 nach und tropfte bei 0 °C langsam 1.07 ml (8.20 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid zu. Die Lösung trübte sich und färbte sich schwach orange. Man rührte eine Stunde unter Eiskühlung nach. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 9 : 1) verfolgt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung in Eiswasser getropft. Dabei fiel ein Niederschlag aus, der nach 5 Minuten Rühren abfiltriert

30 und mit Wasser nachgewaschen wurde. Die Titelverbindung (2.65 g, 6.09 mmol, 78 %) wurde im Vakuumtrockenschrank bei 40 °C getrocknet und ohne weitere Aufreinigung für die Folgeumsetzung verwendet.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 436.05

Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ = 435.46

35

4B.2) 5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phenyl carbonat

2.65 g (6.09 mmol) optisch aktives 3-(2-Ethoxypyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)indolin-5-carbonitril aus Beispiel 4B.1 wurden unter Eiskühlung bei 0 °C vorgelegt und in 4.9 ml Pyridin und 6.0 ml Dichlormethan gelöst, wobei sich die Lösung braun färbte. Bei dieser Temperatur wurden langsam 1.24 g (7.91 mmol) Chlorameisensäurephenylester zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde im Eisbad 2 Stunden nachgerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan weiter verdünnt und in Eiswasser gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase nochmals mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x) und Wasser (1 x) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft, und das überschüssige Pyridin durch Kodestillation mit Toluol entfernt. 50 ml Diisopropylether wurden zum Ausfällen des Produkts zugegeben, wobei nach Absaugen des Feststoffs und Nachwaschen mit Diisopropylether insgesamt 2.16 g (3.89 mmol, 64 %) des optisch aktiven 5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phenyl carbonats isoliert wurden. Aus der Mutterlauge ließen sich nach weiterer Reinigung durch Chromatographie über Normalphase mit Dichlormethan als Laufmittel 800 mg des optisch aktiven 5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phenyl-carbonats erhalten.

20

ESI-MS $[M+H]^+$ = 556.15

Berechnet für $C_{29}H_{21}N_3O_7S$ = 555.57

4B.3) (-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

25

Zu einer Lösung von 1.30 g (2.34 mmol) optisch aktivem 5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phenyl carbonats aus Beispiel 4B.2 in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran (getrocknet über Molekularsieb) gab man 1.29 g (7.02 mmol) 1-(1-Methylpiperidin-4-yl)-piperazin. Die Reaktionsmischung wurde zunächst eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann nochmals auf 40 °C erwärmt, bis vollständiger Reaktionsumsatz erreicht war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde erneut in 100 ml Dichlormethan gelöst und mit Wasser (4 x) extrahiert. Zur besseren Phasentrennung wurde gesättigte Natriumchlorid-Lösung tropfenweise hinzugefügt. Die vereinigte organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 1.5 g eines gelb-braunen

35

Schaums, der nochmals mit 1 ml Dichlormethan und 30 ml Diethylether versetzt wurde. Nach Rühren erhielt man einen festen Niederschlag, der abgesaugt wurde. Das Kristallisat wurde durch Säulenchromatographie an einer präparativen MPLC (ISCO Companion, 12 g NP-Kartusche) mit Dichlormethan / Methanol als Elutionsmittel aufgereinigt. Insgesamt wurden 0.547 g (0.848 mmol, 36 %) (-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylats gewonnen. Die Mutterlauge enthielt ebenfalls Produkt, das auch durch Kristallisation und Chromatographie aufgereinigt wurde.

- 10 Um das Produkt auch als Mesylat-Salz zu erhalten, wurden zu einer Lösung von 130 mg (0.20 mmol) (-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat in 5 ml Dichlormethan 18.41 mg (0.19 mmol) Methansulfonsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand wurde über
15 Stickstoffatmosphäre getrocknet. Letzte Lösungsmittelsuren wurden durch Trocknung im Vakuumtrockenschrank bei 35 °C entfernt. Insgesamt wurden 142 mg (0.19 mmol) des optisch aktiven 5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat Mesylats erhalten.

- 20 ESI-MS $[M+H]^+$ = 645.25 Berechnet für $C_{33}H_{36}N_6O_6S$ = 644.76
Drehwert α (22 °C, 589 nm, $CHCl_3$, 1 mg/ml) = minusdrehend
 1H -NMR ($[d_6]$ -DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8.18 (m, 2H), 8.07 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 1.7 Hz, J = 8.6 Hz), 7.79 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.66 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 5.6 Hz, J = 7.0 Hz), 4.06 (m, 1H),
25 3.91 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.78 (pd, 2H, J = 11.3 Hz), 2.47 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.85 (pt, 2H, J = 11.3 Hz), 1.64 (pd, 2H, J = 11.7 Hz), 1.39 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

- Die Verbindungen gemäß den Beispielen 37B und 40 B können unter Verwendung der
30 entsprechenden Ausgangsverbindungen analog zum Herstellungsverfahren des Beispiels 4B hergestellt werden.

BEISPIEL 37B:

- (-)-5-Cyano-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-
35 1H-indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

ESI-MS $[M+H]^+$ = 719.25Berechnet für $C_{36}H_{42}N_6O_8S$ = 718.84HPLC (Chiracel OD 0.46 cm x 25 cm ; n-Heptan / Ethanol 7:3) R_f = 11.65 Min. (ee = 80%)5 BEISPIEL 40B:

(-)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

ESI-MS $[M+H]^+$ = 659.25Berechnet für $C_{34}H_{38}N_6O_6S$ = 658.78

10 1H -NMR ($[d_6]$ -DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8.24 – 8.19 (m, 2H), 8.10 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.97 (m, 1H, J = 8.5 Hz), 7.83 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 31.6 Hz), 7.70 (pt, 2H, J = 7.9 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 5.1 Hz, J = 7.5 Hz), 4.21 – 4.08 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.48 – 2.28 (m, 11H), 1.83 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.01 (m, 3H), 0.97 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

15

(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat, Beispiel 4A, kann analog zu dem Beispiel 4B ausgehend von dem enantiomerenreinen (+)-5-Cyano-3-hydroxy-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-on (plusdrehendes Enantiomer [Drehwert bestimmt in Chloroform])
20 und gemäß den Verfahrensstufen 4B.1) bis 4B.3) als das Enantiomer 4A erhalten werden.

BEISPIEL 4A:

(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat als Trifluoressigsäure-Salz

25

ESI-MS $[M+H]^+$ = 645.25Berechnet für $C_{33}H_{36}N_6O_6S$ = 644.76

Die Verbindung gemäß dem Beispiel 40A kann unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsverbindungen analog zum Herstellungsverfahren des Beispiels 4A hergestellt
30 werden.

BEISPIEL 40A:

(+)-5-Cyano-3-(2-ethoxypyridin-3-yl)-2-oxo-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat als Trifluoressigsäure-Salz

35

ESI-MS $[M+H]^+$ = 659.25Berechnet für $C_{34}H_{38}N_6O_6S$ = 658.78

IV. BESTIMMUNG DER BIOLOGISCHEN AKTIVITÄT

5

1. Vasopressin V1b Rezeptorbindungstest:

Substanzen:

Die Testsubstanzen wurden in einer Konzentration von 10^{-2} M in DMSO gelöst und in
10 DMSO auf 5×10^{-4} M bis 5×10^{-9} M weiter verdünnt. Diese DMSO-Vorverdünnungsreihe wurde mit Testpuffer 1:10 verdünnt. Im Testansatz wurde die Substanzkonzentration nochmals 1:5 verdünnt (2 % DMSO im Ansatz).

Membran-Präparation:

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

Bindungstest:

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

Inkubationspuffer war: 50 mM Tris, 10 mM MgCl_2 , 0.1% BSA, pH 7.4.

Im Testansatz (250 μl) wurden Membranen (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Protein in Inkubationspuffer) von CHO-K1-Zellen mit stabil exprimierten humanen V1b Rezeptoren (Zelllinie hV1b_3H2_CHO) mit 1,5 nM ^3H -AVP (8-Arg-Vasopressin, PerkinElmer #18479) in Inku-
30 bationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl_2 , 0.1% BSA, pH 7.4) (totale Bindung) oder zusätzlich mit steigenden Konzentrationen an Testsubstanz (Verdrängungsexperiment) inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 1 μM AVP (Bachem # H1780) bestimmt. Alle Bestimmungen wurden als Dreifachbestimmungen durchgeführt. Nach Inkubation (60 Minuten bei Raumtemperatur), wurde der freie Radioligand mittels Vakuumfiltration
35 (Skatron cell harvester 7000) über Wathman GF/B Glasfaserfiltermatten abfiltriert und die

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

5 **Auswertung:**

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

2. Vasopressin V1a Rezeptorbindungstest:

Substanzen:

15 Die Testsubstanzen wurden in einer Konzentration von 10⁻² M in DMSO gelöst. Die weitere Verdünnung dieser DMSO-Lösungen erfolgte in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.1 % BSA, pH 7,4).

Membran-Präparation:

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

Bindungstest:

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

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

Im Testansatz (250 µl) wurden Membranen (20 µg/ml Protein in Inkubationspuffer) von CHO-K1-Zellen mit stabil exprimierten humanen V1a Rezeptoren (Zelllinie hV1a_5_CHO) mit 0.04 nM ¹²⁵I-AVP (8-Arg-Vasopressin, NEX 128) in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10
35 mM MgCl₂, 0.1% BSA, pH 7.4) (totale Bindung) oder zusätzlich mit steigenden Konzentra-

tionen an Testsubstanz (Verdrängungsexperiment) inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 1 μ M AVP (Bachem # H1780) bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden durchgeführt.

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

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

10

Auswertung:

Die Bindungsparameter wurden durch nichtlineare Regression in SAS berechnet. Die Algorithmen des Programms arbeiten analog zum LIGAND Auswerteprogramm (Munson PJ und Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). Der K_d-Wert von ¹²⁵I-AVP zu
15 den rekombinanten hV1a-Rezeptoren wurde in Sättigungsexperimenten bestimmt. Ein K_d-Wert von 1,33 nM wurde zur Bestimmung des K_i-Wertes herangezogen.

3. Vasopressin V2 Rezeptorbindungstest:

20 Substanzen:

Die Testsubstanzen wurden in einer Konzentration von 10⁻² M in DMSO gelöst. Die weitere Verdünnung dieser DMSO-Lösung erfolgte in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.1 % BSA, pH 7,4).

25 Membran-Präparation:

CHO-K1 Zellen mit stabil exprimiertem humanem Vasopressin V2 Rezeptor (Klon 23) wurden abgeerntet und in 50 mM Tris-HCl und in Gegenwart von Proteaseinhibitoren (Roche complete Mini # 1836170) mit einem Polytron Homogenizer auf mittlerer Stellung 2x10 Sekunden homogenisiert und anschließend 1h bei 40.000 x g abzentrifugiert. Das
30 Membranpellet wurde nochmals wie beschrieben homogenisiert und zentrifugiert und anschließend in 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 aufgenommen, homogenisiert und in Aliquots bei -190°C in flüssigem Stickstoff eingefroren aufbewahrt.

Bindungstest:

35 Der Bindungstest wurde in Anlehnung an die Methode von Tahara et al. (Tahara A et al.,

Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)) durchgeführt.

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

Im Testansatz (250 µl) wurden Membranen (50 µg/ml Protein in Inkubationspuffer) von CHO-K1-Zellen mit stabil exprimierten humanen V2 Rezeptoren (Zelllinie hV2_23_CHO)

5 mit 1-2 nM ³H-AVP (8-Arg-Vasopressin, PerkinElmer #18479) in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, pH 7.4) (totale Bindung) oder zusätzlich mit steigenden Konzentrationen an Testsubstanz (Verdrängungsexperiment) inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 1 µM AVP (Bachem # H1780) bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden durchgeführt.

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

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

15 Standardquenchreihe durchgeführt.

Auswertung:

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

4. Oxytozin-Rezeptorbindungstest

25

Substanzen:

Die Substanzen wurden in einer Konzentration von 10⁻² M in DMSO gelöst und mit Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, pH 7,4) verdünnt.

30 Zellpräparation:

Konfluente HEK-293 Zellen mit transient exprimierenden rekombinanten humanen Oxytozinrezeptoren wurden bei 750 x g für 5 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der Rückstand wurde in eiskaltem Lysispuffer (50 mM Tris-HCl, 10 % Glycerin, pH 7,4 und Roche Complete Protease-Inhibitor) aufgenommen und 20 Minuten bei 4 °C einem osmotischen Schock unterworfen. Danach wurden die lysierten Zellen bei 750 x g für 20 Minu-

35

ten bei 4°C zentrifugiert, der Rückstand in Inkubationspuffer aufgenommen und Aliquots von 10^7 Zellen/ml hergestellt. Die Aliquots wurden bis zur Verwendung bei -80°C eingefroren.

5 Bindungstest:

Am Tag des Versuches wurden die Zellen aufgetaut, mit Inkubationspuffer verdünnt und mit einer Multipette Combitip (Eppendorf, Hamburg) homogenisiert. Der Reaktionsansatz von 0,250 ml setzte sich zusammen aus 2 bis 5×10^4 rekombinante Zellen, 3-4 nM ^3H -Oxytozin (PerkinElmer, NET 858) in Anwesenheit von Testsubstanz (Hemmkurve) oder
10 nur Inkubationspuffer (totale Bindung). Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-6} M Oxytozin (Bachem AG, H2510) bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden angesetzt. Gebundener und freier Radioligand wurden getrennt durch Filtration unter Vakuum mit Whatman GF/B Glasfaserfilter mit Hilfe eines Skatron Cell Harvester 7000. Die gebundene Radioaktivität wurde durch Flüssigkeitszintillationsmessung in einem Tricarb Beta-Zählgerät, Modell 2000 oder 2200CA (Packard) bestimmt.
15

Auswertung:

Die Bindungsparameter wurden durch nicht-lineare Regressionsanalyse berechnet (SAS), analog zum Programm LIGAND von Munson und Rodbard (Analytical Biochem 1980;
20 107: 220-239). Der K_d -Wert von ^3H -Oxytozin zu den rekombinanten hOT-Rezeptoren beträgt 7.6 nM und wurde zur Bestimmung des K_i -Wertes herangezogen.

5. Bestimmung der mikrosomalen Halbwertszeit:

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

Die Testsubstanzen werden in einer Konzentration von 0.5 μM wie folgt inkubiert:
In Mikrotiterplatten werden 0.5 μM Testsubstanz zusammen mit Lebermikrosomen verschiedener Spezies (von Ratte, Mensch oder andere Spezies) (0.25 mg mikrosomales Protein/ml) in 0.05M Kalium-Phosphatpuffer pH 7,4 bei 37 °C für 5 min vorinkubiert. Der
30 Start der Reaktion erfolgt durch die Zugabe von NADPH (1 mg/mL). Nach 0, 5, 10, 15, 20 und 30 min werden 50 μl Aliquots entnommen und die Reaktion wird sofort mit dem gleichen Volumen an Acetonitril abgestoppt und runtergekühlt. Die Proben werden bis zur
35 Analyse eingefroren. Mittels MSMS wird die verbliebene Konzentration an nicht abgebauten

ter Testsubstanz bestimmt. Aus der Steigung der Kurve Signal Testsubstanz/Zeiteinheit wird die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) ermittelt, wobei die Halbwertszeit der Testsubstanz unter Annahme einer Kinetik erster Ordnung aus der zeitlichen Abnahme der Konzentration der Verbindung berechnet werden kann. Die mikrosomale Clearance (mCl) berechnet sich aus $mCl = \ln 2 / T_{1/2} / (\text{Gehalt an mikrosomalem Protein in mg/ml}) \times 1000 \text{ [ml/min/mg]}$ (modifiziert nach Literaturstellen: Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462; Obach, DMD, 1999 vol 27. N 11, 1350-1359).

6. Bestimmung der Plasmaproteinbindung (PPB) durch Gleichgewichtsdialyse:

10

150 μ l Ratten- bzw Humanplasma, dem 1 bzw 10 μ M an Testsubstanz hinzugefügt wurde, wird auf die eine Seite der 96 Well-Dialysekammern pipettiert, auf die andere Seite werden 150 μ l PPS-Buffer pipettiert. Die Kammern sind durch eine Dialysemembran mit einem Cut-off von 6-8000 Dalton getrennt. Die 96 Well-Dialysekammern werden zugedeckt und über Nacht leicht geschüttelt. Am nächsten Morgen werden 10 μ l Plasma entnommen mit 90 μ l PPS –Puffer verdünnt und das Protein wird mit 200 μ l Acetonitril gefällt. Das gefällte Eiweiß wird abzentrifugiert und 100 μ l des Überstandes wird für die MSMS-Analytik verwendet. Von der Pufferseite werden 100 μ l für die MSMS-Analytik entnommen. Siehe auch die folgende Literaturstelle: Banker, Journal of Pharmaceutical Sciences Vol, 92, 5, 967-974, 2003.

20

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

Lumineszenzsubstrate für 2C9 und 3A4:

25 0.4 mg/ml humane Lebermikrosomen werden 10 min mit den zu untersuchenden Testsubstanzen (0-20 μ M), den CYP-spezifischen Substraten, in 0.05 M Kaliumphosphatpuffer pH 7,4 bei 37 °C vorinkubiert. Das Cyp-spezifische Substrat für CYP 2C9 ist Luciferin H, für CYP 3A4 Luciferin BE. Die Reaktion wird durch Hinzufügen von NADPH gestartet. Nach 30 min Inkubation bei RT wird das Luciferin Detektionsreagenz hinzugefügt, und das entstandene Lumineszenzsignal gemessen (modifiziert nach Literaturstelle: Promega, Technical Bulletin P450-GLO™ Assays).

30

Midazolam CYP 3A4 Time dependent Inhibition

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

5 **Prä-Inkubation:**

0.05 mg/ml mikrosomales Protein (humane Lebermikrosomen) werden mit 0-10 μ M (bzw 50 μ M) Testsubstanz in 50 mM Kaliumphosphatpuffer 5 Min vorinkubiert. Die Reaktion wird mit NADPH gestartet. Nach 30 min werden 4 μ M Midazolam (Endkonzentration) hinzugefügt und für weitere 10 Min inkubiert. 75 μ l der Reaktionslösung werden nach 10 min entnommen und mit 150 μ l Acetonitrillösung abgestoppt.

Co-Inkubation:

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

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

Die Wasserlöslichkeit der erfindungsgemässen Verbindungen kann zum Beispiel nach der sogenannten "shake flask" Methode bestimmt werden (gemäss *ASTM International: E 1148-02, Standard test methods for measurement of aqueous solubility, Book of Standards Volume 11.05.*). Dabei wird ein Überschuss der festen Verbindung in eine Pufferlösung mit einem bestimmten pH-Wert (zum Beispiel Phosphatpuffer pH 7.4) gegeben und die entstehende Mischung geschüttelt oder gerührt, bis sich das Gleichgewicht eingestellt hat (typischerweise 24 oder 48 Stunden, manchmal auch bis zu 7 Tage). Anschließend wird der ungelöste Feststoff durch Filtrieren oder Zentrifugieren abgetrennt und die Konzentration der gelösten Verbindung durch UV-Spektroskopie oder Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (HPLC) anhand einer entsprechenden Kalibrierkurve bestimmt.

9. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Rezeptor-Bindungsuntersuchungen sind als Rezeptorbindungskonstanten [$K_i(V1b)$, $K_i(V1a)$, $K_i(V2)$, $K_i(OT)$] ausgedrückt. Die Ergebnisse der Untersuchung der metabolischen Stabilität sind als mikrosomale Clearance (mCl) angegeben.

- 5 In diesen Tests zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr hohe Affinitäten für den V1b-Rezeptor höchstens 100 nM, oder höchstens 50 nM, häufig < 10 nM). Außerdem zeigen die Verbindungen auch hohe Selektivitäten gegenüber dem V1a-, V2- und/oder OT-Rezeptor und eine gute metabolische Stabilität, gemessen als mikrosomale Clearance.

10

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3

Bsp.	$K_i(h-V1b)^*$ [nM]	$K_i(h-V1a) /$ $K_i(h-V1b)^*$	$K_i(h-OT) /$ $K_i(h-V1b)^*$	Humane mikrosomale Clearance [$\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$]
1	+++	+++	+++	+
2	+++	+++	+++	+
2B	+++	+++	+++	+
4	+++	+++	+++	+++
4B	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	++	+
10	+++	+++	+++	+++
25	+++	+++	+	++
28	++	++	+++	+++
32	++	++	+++	+
35	+++	++	++	+
37	+++	+++	+++	+
40	+++	++	+++	++
55	+++	++	+	+

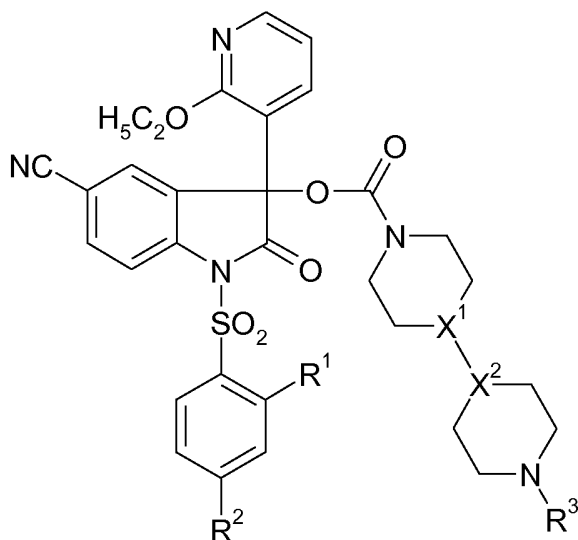
15 * h = human

Schlüssel:	$K_i(V1b)$	$K_i(V1a)/K_i(V1b)$	$K_i(OT)/K_i(V1b)$	Humane mikrosomale Clearance
------------	------------	---------------------	--------------------	---------------------------------

Schlüssel:	$K_i(V1b)$	$K_i(V1a)/K_i(V1b)$	$K_i(OT)/K_i(V1b)$	Humane mikrosomale Clearance
+	> 50 - 100 nM	15 - 25	15 - 25	> 75 - 200 $\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$
++	10 - 50 nM	> 25 - 75	> 25 - 45	50 - 75 $\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$
+++	< 10 nM	> 75	> 45	< 50 $\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



(I)

5

worin

R¹ für Wasserstoff, Methoxy oder Ethoxy steht;R² für Wasserstoff oder Methoxy steht;R³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl steht;

10

X¹ und X² für N oder CH stehen, unter der Maßgabe, dass X¹ und X² nicht gleichzeitig für N stehen;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Prodrugs davon.

15

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R¹ für Wasserstoff oder Methoxy steht.3. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht.

20

4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin X¹ für N steht und X² für CH.5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin X¹ für CH steht und X² für N.

25

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin X¹ für CH steht und X² für CH.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5, worin
R¹ für Methoxy steht;
R² für Methoxy steht;
R³ für Methyl oder Ethyl steht;
5 X¹ für CH steht; und
X² für N steht.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5, worin
R¹ für Methoxy steht;
10 R² für H steht;
R³ für Methyl oder Ethyl steht;
X¹ für CH steht; und
X² für N steht.
- 15 9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5, worin
R¹ für H steht;
R² für Methoxy steht;
R³ für Methyl oder Ethyl steht;
X¹ für CH steht; und
20 X² für N steht.
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5, worin
R¹ für H steht;
R² für H steht;
25 R³ für Methyl oder Ethyl steht;
X¹ für CH steht; und
X² für N steht.
11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin
30 R¹ für Methoxy steht;
R² für Methoxy steht;
R³ für Methyl oder Ethyl steht;
X¹ für N steht; und
X² für CH steht.
35
12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin
R¹ für Methoxy steht;
R² für H steht;
R³ für Methyl oder Ethyl steht;
40 X¹ für N steht; und
X² für CH steht.

13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin
R¹ für H steht;
R² für Methoxy steht;
R³ für Methyl oder Ethyl steht;
5 X¹ für N steht; und
X² für CH steht.
14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin
R¹ für H steht;
10 R² für H steht;
R³ für Methyl oder Ethyl steht;
X¹ für N steht; und
X² für CH steht.
- 15 15. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es sich um
das (-)-Enantiomer in einer Enantiomerenreinheit von wenigstens 50 % ee han-
delt.
16. Verbindungen nach Anspruch 15, wobei es sich um das (-)-Enantiomer in einer
20 Enantiomerenreinheit von wenigstens 90 % ee handelt.
17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei es sich um das Racemat
handelt.
- 25 18. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel I
gemäß der Definition in einem der vorhergehenden Ansprüche und/oder wenig-
stens ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Prodrug davon und wenigstens
einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
- 30 19. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der
Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs
davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe
von Vasopressin-abhängigen Krankheiten.
- 35 20. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der
Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs
davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe
von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Diabetes, Insulin-Resistenz, Enuresis
nocturna, Inkontinenz und Krankheiten, bei denen Blutgerinnungsstörungen auf-
40 treten, und/oder zur Verzögerung der Miktion.

21. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, koronarem Spasmus, instabiler Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplastie), Ischämien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödemen, renalem Vasospasmus, Nekrose des renalen Cortex, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des Gastrointestinaltraktes, gastritischem Vasospasmus, Hepatozirrhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretender Emesis bei der Chemotherapie, und Reisekrankheit.
22. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter affektiven Störungen.
23. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Angststörungen und stressabhängigen Angststörungen.
24. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Gedächtnisleistungsstörungen und Morbus Alzheimer.
25. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Psychosen und psychotischen Störungen.
26. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter dem Cushing-Syndrom und sonstigen stress-abhängigen Krankheiten.

27. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Schlafstörungen.
- 5
28. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter depressiven Erkrankungen.
- 10
29. Verwendung nach Anspruch 28, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von childhood onset mood disorders.
- 15
30. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von vasomotorischen Symptomen und/oder thermoregulatorischen Fehlfunktionen.
- 20
31. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Drogen-, Arzneimittel- und/oder durch sonstige Faktoren vermittelten Abhängigkeiten; von Stress bedingt durch den Entzug von einem oder mehreren die Abhängigkeit vermittelnden Faktoren; und/oder von Stress-induzierten Rückfällen in die Drogen-, Arzneimittel- und/oder durch sonstige Faktoren vermittelte Abhängigkeiten.
- 25
32. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 17 oder von pharmazeutisch verträglichen Salzen oder Prodrugs davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die ausgewählt sind unter Schizophrenie und Psychose.
- 30
33. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die wie in einem der Ansprüche 19 bis 32 definiert sind, bei dem man einem Patienten eine wirksame Menge wenigstens einer Verbindung der Formel I gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 17 oder wenigstens eines pharmazeutisch verträglichen Salzes oder einer Prodrug davon oder eines pharmazeutischen Mittels gemäß Anspruch 18 verabreicht.
- 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/066933

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 A61K31/496 A61K31/4545 A61P3/10 A61P7/02
A61P9/00 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/005609 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; LUBISCH WILFRIED [DE]; OOST THORSTEN [DE]; W) 19 January 2006 (2006-01-19) cited in the application abstract; claims 1-19 examples 15,62,63,65,129-132,143,145-147 examples 160,162,166,167,170-172,174,175,177,185 examples 190-192,206	1-33
X	WO 2005/030755 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; LUBISCH WILFRIED [DE]; HORNBERGER WILFRIED []) 7 April 2005 (2005-04-07) cited in the application abstract; claims 1-17 examples 76,103-107,111-123 examples 239,318,355	1-33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2009

Date of mailing of the international search report

12/05/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Papathoma, Sofia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/066933

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2008/080973 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; NETZ ASTRID [DE]; OOST THORSTEN [DE]; GENEST) 10 July 2008 (2008-07-10) abstract; claims 1-51; examples 1,31,37,7,40,61,67,91; tables 1-4 -----	1-33
P,X	WO 2008/080970 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; NETZ ASTRID [DE]; OOST THORSTEN [DE]; GENEST) 10 July 2008 (2008-07-10) abstract; claims 1-43; examples 1,1A,1B -----	1-33
P,X	WO 2008/080971 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; NETZ ASTRID [DE]; OOST THORSTEN [DE]; GENEST) 10 July 2008 (2008-07-10) abstract; claims 1-43; examples 1,1A,1B -----	1-33
P,X	WO 2008/080972 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; NETZ ASTRID [DE]; OOST THORSTEN [DE]; GENEST) 10 July 2008 (2008-07-10) abstract; claims 1-43; examples 1,1A,1B -----	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/066933

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006005609	A	19-01-2006	AT 377595 T	15-11-2007
			AU 2005261867 A1	19-01-2006
			BR PI0513281 A	06-05-2008
			CA 2573404 A1	19-01-2006
			CN 101018778 A	15-08-2007
			DE 102004033834 A1	02-02-2006
			EP 1773814 A2	18-04-2007
			ES 2297755 T3	01-05-2008
			HK 1100175 A1	11-04-2008
			JP 2008506647 T	06-03-2008
			KR 20070051273 A	17-05-2007
			US 2009005397 A1	01-01-2009
WO 2005030755	A	07-04-2005	CA 2537598 A1	07-04-2005
			EP 1667993 A1	14-06-2006
			JP 2007507456 T	29-03-2007
			MX PA06003558 A	31-08-2006
			US 2007021607 A1	25-01-2007
			US 2005070718 A1	31-03-2005
WO 2008080973	A	10-07-2008	UY 30846 A1	31-07-2008
WO 2008080970	A	10-07-2008	NONE	
WO 2008080971	A	10-07-2008	NONE	
WO 2008080972	A	10-07-2008	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/066933

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D401/14 A61K31/496 A61K31/4545 A61P3/10 A61P7/02
A61P9/00 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2006/005609 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; LUBISCH WILFRIED [DE]; OOST THORSTEN [DE]; W) 19. Januar 2006 (2006-01-19) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche 1-19 Beispiele 15,62,63,65,129-132,143,145-147 Beispiele 160,162,166,167,170-172,174,175,177,185 Beispiele 190-192,206	1-33
X	WO 2005/030755 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; LUBISCH WILFRIED [DE]; HORNBERGER WILFRIED []) 7. April 2005 (2005-04-07) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche 1-17 Beispiele 76,103-107,111-123 Beispiele 239,318,355 ----- -/--	1-33

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. April 2009

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12/05/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Papathoma, Sofia

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 2008/080973 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; NETZ ASTRID [DE]; OOST THORSTEN [DE]; GENEST) 10. Juli 2008 (2008-07-10) Zusammenfassung; Ansprüche 1-51; Beispiele 1,31,37,7,40,61,67,91; Tabellen 1-4 -----	1-33
P,X	WO 2008/080970 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; NETZ ASTRID [DE]; OOST THORSTEN [DE]; GENEST) 10. Juli 2008 (2008-07-10) Zusammenfassung; Ansprüche 1-43; Beispiele 1,1A,1B -----	1-33
P,X	WO 2008/080971 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; NETZ ASTRID [DE]; OOST THORSTEN [DE]; GENEST) 10. Juli 2008 (2008-07-10) Zusammenfassung; Ansprüche 1-43; Beispiele 1,1A,1B -----	1-33
P,X	WO 2008/080972 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; NETZ ASTRID [DE]; OOST THORSTEN [DE]; GENEST) 10. Juli 2008 (2008-07-10) Zusammenfassung; Ansprüche 1-43; Beispiele 1,1A,1B -----	1-33

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/066933

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006005609 A	19-01-2006	AT 377595 T	15-11-2007
		AU 2005261867 A1	19-01-2006
		BR PI0513281 A	06-05-2008
		CA 2573404 A1	19-01-2006
		CN 101018778 A	15-08-2007
		DE 102004033834 A1	02-02-2006
		EP 1773814 A2	18-04-2007
		ES 2297755 T3	01-05-2008
		HK 1100175 A1	11-04-2008
		JP 2008506647 T	06-03-2008
		KR 20070051273 A	17-05-2007
		US 2009005397 A1	01-01-2009
WO 2005030755 A	07-04-2005	CA 2537598 A1	07-04-2005
		EP 1667993 A1	14-06-2006
		JP 2007507456 T	29-03-2007
		MX PA06003558 A	31-08-2006
		US 2007021607 A1	25-01-2007
		US 2005070718 A1	31-03-2005
WO 2008080973 A	10-07-2008	UY 30846 A1	31-07-2008
WO 2008080970 A	10-07-2008	KEINE	
WO 2008080971 A	10-07-2008	KEINE	
WO 2008080972 A	10-07-2008	KEINE	