

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 898 922**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 209/36 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2016 PCT/US2016/029726**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16176420**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2016 E 16787128 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.10.2021 EP 3288933**

54 Título: **Compuestos de oxindol y composiciones farmacéuticas de los mismos**

30 Prioridad:

30.04.2015 US 201562155019 P

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

09.03.2022

73 Titular/es:

**MUSC FOUNDATION FOR RESEARCH
DEVELOPMENT (50.0%)
135 Cannon Street, Suite 101L
Charleston, SC 29425, US y
U.S. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**BEESON, CRAIG C.;
LINDSEY, CHRISTOPHER C.;
ROHRER, BAERBEL y
PETERSON, YURI KARL**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 898 922 T3

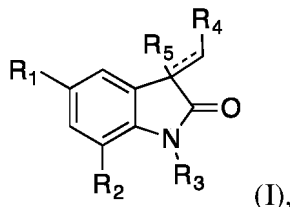
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de oxindol y composiciones farmacéuticas de los mismos

5 **Sector de la técnica**

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



10

a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y a los métodos de uso de los compuestos. Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento protegen contra el daño de las funciones mitocondriales mediado por estrés oxidativo y por calcio y son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos degenerativos.

15

Estado de la técnica

Las mitocondrias son orgánulos celulares presentes en la mayoría de las células eucariotas. Una de sus funciones principales es la fosforilación oxidativa, un proceso mediante el cual la energía derivada del metabolismo de combustibles como la glucosa o los ácidos grasos se convierte en ATP, que se usa a continuación para impulsar diversas reacciones biosintéticas que requieren energía y otras actividades metabólicas. Las mitocondrias tienen sus propios genomas, separados del ADN nuclear, que comprenden anillos de ADN con aproximadamente 16.000 pares de bases en las células humanas. Cada mitocondria puede tener múltiples copias de su genoma y las células individuales pueden tener cientos de mitocondrias. Además de suministrar energía celular, las mitocondrias están implicadas en un abanico de otros procesos, tales como señalización, diferenciación celular, muerte celular, así como el control del ciclo celular y el crecimiento celular (McBride *et al.*, Curr. Biol., 2006, 16 (14): R551).

Como las mitocondrias producen ATP, simultáneamente producen especies reactivas de oxígeno (ROS), que son radicales libres dañinos que circulan a través de la célula, las mitocondrias y el cuerpo, provocando más daño. La circulación de ROS conduce a la activación de compuestos de nitrógeno reactivos, que a su vez inducen, o activan, genes en el ADN que están asociados a muchas enfermedades degenerativas. El ADN de cada mitocondria (ADNmt) permanece desprotegido dentro de la membrana de la propia mitocondria. En comparación con el ADN en el núcleo de la célula (ADNn), el ADNmt se daña fácilmente por los radicales libres y las ROS que produce. El ADNmt que flota libremente carece de medidas de protección asociadas al ADNn y, por lo tanto, padece múltiples mutaciones. Se ha estimado que la falta de medidas de protección da como resultado que las mutaciones en el ADNmt se produzcan de 10 a 20 veces más frecuentemente que las mutaciones en el ADNn.

El daño y/o disfunción mitocondriales contribuyen a diversos estados de enfermedad. Algunas enfermedades se deben a mutaciones o eliminaciones en el genoma mitocondrial. Las mitocondrias se dividen y proliferan con una tasa de renovación más rápida que sus células hospedadoras, y su replicación está bajo el control del genoma nuclear. Si una proporción umbral de mitocondrias en una célula es defectuosa, y si una proporción umbral de dichas células dentro de un tejido tiene mitocondrias defectuosas, pueden producirse síntomas de disfunción de tejidos u órganos. Prácticamente cualquier tejido puede verse afectado y pueden presentarse una gran diversidad de síntomas, dependiendo de la medida en que estén implicados los diferentes tejidos.

45

Un óvulo fertilizado puede contener mitocondrias tanto normales como genéticamente defectuosas. La segregación de mitocondrias defectuosas en diferentes tejidos durante la división de este óvulo es un proceso estocástico, como será la proporción de mitocondrias defectuosas a normales dentro de un tejido o célula dado (aunque puede haber una selección positiva o negativa de genomas mitocondriales defectuosos durante la renovación mitocondrial dentro de las células). Por lo tanto, una diversidad de fenotipos patológicos diferentes pueden emerger de una mutación puntual particular en el ADN mitocondrial. Por el contrario, fenotipos similares pueden emerger de mutaciones o deleciones que afectan a diferentes genes dentro del ADN mitocondrial. Los síntomas clínicos en las enfermedades mitocondriales congénitas a menudo se manifiestan en tejidos postmitóticos con altas demandas de energía como el cerebro, músculo, nervio óptico y miocardio, pero otros tejidos incluyendo glándulas endocrinas, hígado, tracto gastrointestinal, riñón y tejido hematopoyético también están implicados, nuevamente dependiendo en parte de la segregación de las mitocondrias durante el desarrollo y de la dinámica de la renovación mitocondrial a lo largo del tiempo.

55

Además de los trastornos congénitos que implican mitocondrias defectuosas heredadas, el daño y/o la disfunción

mitocondrial adquiridos contribuyen a enfermedades, particularmente los trastornos neurodegenerativos asociados al envejecimiento como las enfermedades de Parkinson, de Alzheimer, de Huntington. La incidencia de mutaciones somáticas en el ADN mitocondrial aumenta exponencialmente con la edad; y la actividad disminuida de la cadena respiratoria se encuentra universalmente en personas de edad avanzada. La disfunción mitocondrial también está implicada en la lesión neuronal excitotóxica, tales como aquella asociada a convulsiones o isquemia.

Otras patologías con etiología que implican daño y/o disfunción mitocondriales incluyen esquizofrenia, trastorno bipolar, demencia, epilepsia, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, enfermedad degenerativa de la retina (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Stargardt, glaucoma, retinosis pigmentaria y degeneración del nervio óptico) y diabetes mellitus. Un hilo común que se cree que vincula estas afecciones aparentemente no relacionadas es el daño celular que provoca estrés oxidativo. El estrés oxidativo está provocado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad de un sistema biológico para detoxificar fácilmente los intermedios reactivos o reparar fácilmente el daño resultante. Todas las formas de vida mantienen un ambiente reductor dentro de sus células. Este ambiente reductor está preservado por enzimas que mantienen el estado reducido mediante un aporte constante de energía metabólica. Las alteraciones en este estado redox normal pueden provocar efectos tóxicos a través de la producción de peróxidos y radicales libres que dañan todos los componentes de la célula, incluyendo proteínas, lípidos y ADN.

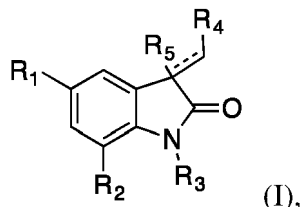
El daño y/o disfunción mitocondriales contribuyen particularmente a las enfermedades degenerativas. Las enfermedades degenerativas son enfermedades en las que la función o estructura de los tejidos u órganos afectados se deteriorarán progresivamente con el tiempo. Algunos ejemplos de enfermedades degenerativas son la enfermedad degenerativa de la retina, por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Stargardt, glaucoma, retinosis pigmentaria y degeneración del nervio óptico; Esclerosis lateral amiotrófica (ELA), por ejemplo, enfermedad de Lou Gehrig; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; Atrofia multisistémica; enfermedad de Niemann Pick; Aterosclerosis; Parálisis supranuclear progresiva; Cáncer; Enfermedad de Tay-Sachs; Diabetes; Cardiopatía; Queratocono; Enfermedad inflamatoria intestinal (EII); Prostatitis; Osteoartritis; Osteoporosis; Artritis reumatoide; y enfermedad de Huntington.

El tratamiento de enfermedades degenerativas que implican daño y/o disfunción mitocondrial ha implicado hasta ahora la administración de vitaminas y cofactores usados por elementos particulares de la cadena respiratoria mitocondrial. La coenzima Q (ubiquinona), nicotinamida, riboflavina, carnitina, biotina y ácido lipoico se usan en pacientes con beneficios ocasionales, especialmente en los trastornos que derivan directamente de las deficiencias primarias de uno de estos cofactores. La solicitud de patente WO 2014/160143 devela compuestos de isatina y su uso en el contexto de enfermedades degenerativas. Sin embargo, aunque son útiles en casos aislados, no se ha demostrado que tales cofactores metabólicos o vitaminas tengan utilidad general en la práctica clínica para tratar enfermedades degenerativas que implican daño y/o disfunción mitocondrial.

Por lo tanto, existe una necesidad de nuevas terapias con fármacos para el tratamiento de sujetos que padecen o son susceptibles a los trastornos o afecciones anteriores asociados a daño y/o disfunción mitocondriales. En particular, existe una necesidad de nuevos fármacos que tengan una o más propiedades mejoradas (tales como perfil de seguridad, efectividad o propiedades físicas) en relación con los disponibles actualmente.

Objeto de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



en donde:

- R₁ y R₂ son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;
 R₃ es alquilo inferior, ramificado o sin ramificar, opcionalmente sustituido con -CF₃ o piperidina;
 R₄ es: (i) fenilo, opcionalmente mono, bi o trisustituido independientemente con alcoxi, hidroxi, -OC(O)CH₃, -OC(O)CH₂OCH₃, -OC(O)-alquilo inferior, -OC(O)NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -OSO₂N(CH₃)₂ u -OC(O)N(CH₃)₂;
 (ii) metil-1*H*-indazolilo,
 (iii) benzo[*d*][1,3]dioxolilo,
 (iv) benzo[*d*]imidazolilo,
 (v) benzoil-1*H*-indolilo,

- (vi) benzo[d]oxazolilo,
- (vii) oxazol[4,5-*b*]piridinilo o
- (viii) un grupo heteroarilo de 6 miembros que tiene uno o más carbonos del anillo reemplazados por N;

5 R₅ es -OR₆;
 R₆ es -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)-O-1,3-dioxolan-4-il)metilo; y
 el símbolo --- indica un enlace sencillo o doble, indica un enlace sencillo o doble,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores y a los compuestos anteriores para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos degenerativos.

Descripción detallada de la invención

15 Debe entenderse que la terminología empleada en este documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante. Además, aunque cualquier método, dispositivo y material similar o equivalente a los descritos en este documento puede usarse en la práctica o prueba de la invención, ahora se describen ciertos métodos, dispositivos y materiales.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", solo o junto con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, en una realización de uno a dieciséis átomos de carbono, en otra realización, de uno a diez átomos de carbono.

25 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno", solo o junto con otros grupos, se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un enlace olefínico.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical monovalente mono o policarbocíclico de tres a diez, en una realización de tres a seis, átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, indanilo y similares. En una realización, los
 30 restos "cicloalquilo" pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes. Cada sustituyente puede ser independientemente, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, hidroxilo u oxígeno a menos que se indique específicamente lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclopentenilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, ciclohexileno opcionalmente sustituido, cicloheptilo
 35 opcionalmente sustituido y similares o aquellos que se ejemplifican específicamente en el presente documento.

El término "heterocicloalquilo" denota un anillo de alquilo mono o policíclico, en donde uno, dos o tres de los átomos del anillo de carbono están reemplazados por un heteroátomo, tal como N, O o S. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo,
 40 tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxanilo y similares. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos y la unión puede ser a través de su estructura de carbono o a través de su heteroátomo o heteroátomos cuando sea apropiado.

La expresión "alquilo inferior", solo o junto con otros grupos, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a nueve átomos de carbono, en otra realización de uno a seis átomos de carbono, en una realización adicional, de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares.

El término "arilo" se refiere a un radical aromático mono o policarbocíclico de 6 a 12 átomos de carbono que tiene al menos un anillo aromático. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 1,2-dihidronaftaleno, indanilo, 1*H*-indenilo y similares.

Los grupos alquilo, alquilo inferior y arilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Cuando está sustituido, generalmente habrá, por ejemplo, de 1 a 4 sustituyentes presentes. Estos sustituyentes pueden formar opcionalmente un anillo con el grupo alquilo, alquilo inferior o arilo con el que están conectados. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo:
 55 grupos que contienen carbono tales como alquilo, arilo, arilalquilo (por ejemplo, fenilo sustituido y sin sustituir, bencilo sustituido y sin sustituir); átomos de halógeno y grupos que contienen halógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); grupos que contienen oxígeno, tales como alcoholes (por ejemplo, hidroxilo, hidroxialquilo, aril(hidroxil)alquilo), éteres (por ejemplo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, ariloxialquilo, en otra realización, por ejemplo, metoxi y etoxi), aldehídos (por ejemplo, carboxialdehído), cetonas (por ejemplo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilalquilo), ácidos (por ejemplo, carboxi, carboxialquilo), derivados de ácido, tales como ésteres (por ejemplo, alcocarbonilo, alcocarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo), amidas (por ejemplo, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, mono o dialquilaminocarbonilalquilo, arilaminocarbonilo), carbamatos (por ejemplo, alcocarbonilamino, ariloxicarbonilamino, aminocarboniloxi, mono o dialquilaminocarboniloxi, arilaminocarboniloxi) y ureas (por ejemplo, mono o dialquilaminocarbonilamino o arilaminocarbonilamino); grupos que contienen nitrógeno, tales como aminas (por
 65

ejemplo, amino, mono o dialquilamino, aminoalquilo, mono o dialquilaminoalquilo), azidas, nitrilos (por ejemplo, ciano, cianoalquilo), nitro; grupos que contienen azufre, tales como tioles, tioéteres, sulfóxidos y sulfonas (por ejemplo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, ariltio, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ariltioalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo); y grupos heterocíclicos que contienen uno o más heteroátomos, (por ejemplo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pironilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, morfolinilo, tianaftilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, oxiindolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, 7-azaindolilo, benzopiranilo, cumarinilo, isocoumarinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, piridopiridilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, ftalazinilo y carbolinilo).

El término "heteroarilo", se refiere a un radical aromático mono o policíclico de 5 a 12 átomos que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo C. Uno o dos anillos los átomos de carbono del grupo heteroarilo se pueden reemplazar con un grupo carbonilo.

El grupo heteroarilo descrito anteriormente puede estar sustituido independientemente con uno, dos o tres sustituyentes. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo: grupos que contienen carbono tales como alquilo, arilo, arilalquilo (por ejemplo, fenilo sustituido y sin sustituir, bencilo sustituido y sin sustituir); átomos de halógeno y grupos que contienen halógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); grupos que contienen oxígeno, tales como alcoholes (por ejemplo, hidroxilo, hidroxialquilo, aril(hidroxil)alquilo), éteres (por ejemplo, alcoxi, ariloxi, alcóxialquilo, ariloxialquilo), aldehídos (por ejemplo, carboxaldehído), cetonas (por ejemplo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilalquilo), ácidos (por ejemplo, carboxi, carboxialquilo), derivados de ácido, tales como ésteres (por ejemplo, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo), amidas (por ejemplo, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, mono o dialquilaminocarbonilalquilo, arilaminocarbonilo), carbamatos (por ejemplo, alcóxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, aminocarboniloxi, mono o dialquilaminocarboniloxi, arilaminocarboniloxi) y ureas (por ejemplo, mono o dialquilaminocarbonilamino o arilaminocarbonilamino); grupos que contienen nitrógeno, tales como aminas (por ejemplo, amino, mono o dialquilamino, aminoalquilo, mono o dialquilaminoalquilo), azidas, nitrilos (por ejemplo, ciano, cianoalquilo), nitro; grupos que contienen azufre, tales como tioles, tioéteres, sulfóxidos y sulfonas (por ejemplo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, ariltio, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ariltioalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo); y grupos heterocíclicos que contienen uno o más heteroátomos, (por ejemplo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pironilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, morfolinilo, tianaftilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, oxiindolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, 7-azaindolilo, benzopiranilo, cumarinilo, isocoumarinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, piridopiridilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, ftalazinilo, benzotiazolilo y carbolinilo).

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" significa alquil-O--; y "alcoílo" significa alquil-CO--. Los grupos sustituyentes alcoxi o los grupos sustituyentes que contienen alcoxi pueden estar sustituidos por, por ejemplo, uno o más grupos alquilo.

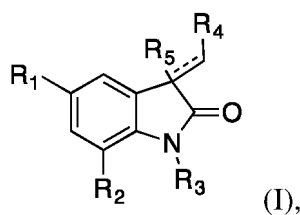
Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" significa un radical de flúor, cloro, bromo o yodo, en otra realización, un radical de flúor, cloro o bromo, y en una realización adicional, un radical de bromo o cloro.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas se pueden obtener, por ejemplo, por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con adsorbentes quirales o eluyente). La invención abarca todas estas formas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). Las sales se pueden preparar a partir de ácidos y bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos ácidos y bases inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares. Las realizaciones representativas incluyen los ácidos fumárico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, succínico, sulfúrico y metanosulfónico. Las sales de base aceptables incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio, magnesio) y aluminio.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):

65



en donde:

- 5 R₁ y R₂ son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;
 R₃ es alquilo inferior, ramificado o sin ramificar, opcionalmente sustituido con -CF₃ o piperidina;
 R₄ es: (i) fenilo, opcionalmente mono, bi o trisustituido independientemente con alcoxi, hidroxi, -OC(O)CH₃, -OC(O)CH₂OCH₃, -OC(O)-alquilo inferior, -OC(O)NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -OSO₂N(CH₃)₂ u -OC(O)N(CH₃)₂;
- 10 (ii) metil-1*H*-indazolilo,
 (iii) benzo[*d*][1,3]dioxolilo,
 (iv) benzo[*d*]imidazolilo,
 (v) benzoil-1*H*-indolilo,
 (vi) benzo[*d*]oxazolilo,
 15 (vii) oxazolo[4,5-*b*]piridinilo o
 (viii) un grupo heteroarilo de 6 miembros que tiene uno o más carbonos del anillo reemplazados por N;
- R₅ es -OR₆;
 R₆ es -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)-O-1,3-dioxolan-4-il)metilo; y
 20 el símbolo $\overset{\sim}{\sim}$ indica un enlace sencillo o doble,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₁ es hidrógeno.

- 25 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₁ es alquilo inferior o halógeno.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₁ es metilo o cloro.

- 30 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₂ es hidrógeno.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₃ es alquilo inferior sin sustituir.

- 35 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₃ es metilo, etilo, pentilo, butilo, isobutilo, isopentilo o metilpentilo.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₃ es trifluoroetilo.

- 40 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₄ es fenilo sin sustituir.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₄ es fenilo mono, bi o trisustituido independientemente con alcoxi o hidroxi.

- 45 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₄ es fenilo bisustituido independientemente con alcoxi, hidroxi, -OC(O)CH₃, -OC(O)CH₂OCH₃, -OC(O)-alquilo inferior, -OC(O)NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -OSO₂N(CH₃)₂ u -OC(O)N(CH₃)₂.

- 50 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₄ es metil-1*H*-indazolilo, benzo[*d*][1,3]dioxolilo, benzo[*d*]imidazolilo, benzoil-1*H*-indolilo, benzo[*d*]oxazolilo u oxazolo[4,5-*b*]piridinilo.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en la que R₄ es un grupo heteroarilo de 6 miembros que tiene uno o más carbonos del anillo reemplazados por N.

- 55 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₄ es pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o piridinilo.

La presente descripción también desvela un compuesto de fórmula I en donde R₅ es hidrógeno o hidroxi.

La presente descripción también desvela un compuesto de fórmula I en donde R₅ es -OR₆ o -NHR₆.

La presente descripción también desvela un compuesto de fórmula I en donde R₆ es -C(O)-piridinilo o -C(O)-fenilo.

- 5 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₆ es -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)-O-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

La presente descripción también desvela un compuesto de fórmula I en donde R₆ es -P(O)(OCH₂CH₃)₂.

- 10 En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I en donde el compuesto es:

2-metoxiacetato de 2-((5-cloro-1-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)metil)-6-metoxifenilo;
 dimetilcarbamato de 5-cloro-1-etil-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo;
 carbonato de (1,3-dioxolan-4-il)metil (5-cloro-1-etil-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo);
 15 dimetilcarbamato de 1-etil-3-(2-hidroxi-3,4-dimetoxibencil)-5-metil-2-oxoindolin-3-ilo;
 dimetilcarbamato de 3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-2-oxo-1-propilindolin-3-ilo;
 dimetilcarbamato de 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)metil)-5-cloro-1-metil-2-oxoindolin-3-ilo;
 dimetilcarbamato de 5-cloro-2-oxo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-3-(piridin-2-ilmetil)indolin-3-ilo;

- 20 La presente descripción también desvela un compuesto de fórmula I en donde el compuesto es:

- 3-hidroxi-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(3,4,5-trimetoxibencil)indolin-2-ona;
 isonicotinato de 2-((3-hidroxi-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-il)metil)-5-metoxifenilo;
 acetato de 2-((3-hidroxi-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-il)metil)-5-metoxifenilo;
 25 2-metoxiacetato de 2-((3-hidroxi-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-il)metil)-5-metoxifenilo;
 isonicotinato de 5-cloro-1-etil-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo;
 picolinato de 5-cloro-1-etil-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo;
 dietil fosfato de 5-cloro-1-etil-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo;
 butirato de 2-((5-cloro-1-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)metil)-6-metoxifenilo;
 30 benzoato de 5-cloro-1-etil-3-(2-((2-(2-hidroxi)etoxi)etil)carbamoil)oxi)-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo;
 dimetilcarbamato de 2-((5-cloro-1-etil-2-oxoindolin-3-il)metil)-6-metoxifenilo;
 3-hidroxi-1,5-dimetil-3-((1-metil-1*H*-indazol-4-il)metil)indolin-2-ona;
 benzoato de 1-butil-3-((1-metil-1*H*-indazol-4-il)metil)-2-oxoindolin-3-ilo;
 benzoato de 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilo;
 35 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-etil-3-hidroxi-5-metilindolin-2-ona;
 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-butil-3-hidroxiindolin-2-ona;
 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-3-hidroxi-1-isobutilindolin-2-ona;
 benzoato de 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-isopentil-2-oxoindolin-3-ilo;
 benzoato de 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-isobutil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilo;
 40 benzoato de 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-isopentil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilo;
 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)metil)-5-cloro-1-etil-3-hidroxiindolin-2-ona,
 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona;
 5-metil-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetileno)indolin-2-ona;
 5-cloro-1-etil-3-hidroxi-3-(pirazin-2-ilmetil)indolin-2-ona;
 45 1-etil-5-metil-3-(pirazin-2-ilmetileno)indolin-2-ona;
 1-propil-3-(piridazin-3-ilmetileno)indolin-2-ona;
 1-propil-3-(piridazin-3-ilmetil)indolin-2-ona;
 1,5-dimetil-3-(piridazin-3-ilmetil)indolin-2-ona;
N-(5-cloro-2-oxo-1-propil-3-(piridazin-3-ilmetil)indolin-3-il)nicotinamida;
 50 1-metil-3-(piridazin-3-ilmetileno)indolin-2-ona;
 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metileno)-5-cloro-1-etilindolin-2-ona;
 5-cloro-3-hidroxi-1-propil-3-(pirazin-2-ilmetil)indolin-2-ona;
 5-cloro-3-hidroxi-1-metil-3-(piridin-4-ilmetil)indolin-2-ona;
 5-cloro-3-hidroxi-1-propil-3-(piridazin-4-ilmetil)indolin-2-ona;
 55 3-hidroxi-1-metil-3-(piridin-4-ilmetil)indolin-2-ona;
 (*E*)-3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metileno)-5-cloro-1-metilindolin-2-ona;
N-(3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-1-metil-2-oxoindolin-3-il)nicotinamida;
 1-etil-3-hidroxi-3-(piridazin-3-ilmetil)indolin-2-ona;
 1-etil-5-metil-3,3-bis(piridazin-4-ilmetil)indolin-2-ona;
 60 1-propil-3,3-bis(piridazin-4-ilmetil)indolin-2-ona;
 1-etil-3-hidroxi-5-metil-3-(piridazin-3-ilmetil)indolin-2-ona;
N-(3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-5-cloro-1-etil-2-oxoindolin-3-il)isonicotinamida;
 3-(benzo[*d*]oxazol-2-ilmetileno)-5-cloro-1-metilindolin-2-ona;
N-(3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-il)benzamida;
 65 1-metil-3-(oxazol[4,5-*b*]piridin-2-ilmetileno)indolin-2-ona;
N-(3-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-oxo-1-propilindolin-3-il)benzamida;

- N-(5-cloro-1-etil-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)indolin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida;
 3-(1-etil-5-metil-3-((1-metil-1*H*-indazol-4-il)metil)-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea;
 1,1-dimetil-3-(3-((1-metil-1*H*-indazol-4-il)metil)-2-oxo-1-propilindolin-3-il)urea;
 3-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea;
 5 3-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-5-cloro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea;
 3-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea;
 3-(1,5-dimetil-2-oxo-3-(3,4,5-trimetoxibencil)indolin-3-il)-1,1-dimetilurea;
 3-(1-etil-2-oxo-3-(3,4,5-trimetoxibencil)indolin-3-il)-1,1-dimetilurea;
 3-(3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-1-etil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea;
 10 3-(3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-1-metil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea;
 3-(3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea;
 3-(3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-5-metil-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea; o
 dimetilsulfamato de 2-((5-cloro-1-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)metil)-6-metoxifenilo.
- 15 En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 En otra realización de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno degenerativo, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable a un paciente que lo necesite. En una realización adicional, la enfermedad o trastorno degenerativo es retinosis pigmentaria.
- 25 En otra realización de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad degenerativa de la retina, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable a un paciente que lo necesite.
- 30 En otra realización de la invención, se proporciona un método para prevenir el daño mitocondrial inducido por calcio o por oxidante o la pérdida de la capacidad respiratoria mitocondrial en una célula susceptible del mismo en donde el daño mitocondrial inducido por calcio o inducido por oxidante o la pérdida de la capacidad respiratoria mitocondrial comprende un exceso de GMPc que aumenta el número de canales catiónicos activados por GMPc en una configuración abierta, permitiendo un flujo de Ca²⁺ en la célula, comprendiendo dicho método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la
 35 fórmula I.
- 40 En la práctica del método de la presente invención, una cantidad eficaz de uno cualquiera de los compuestos de esta invención o una combinación de cualquiera de los compuestos de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra a través de cualquiera de los métodos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea individualmente o en combinación. Los compuestos o composiciones pueden por lo tanto administrarse, por ejemplo, por vía ocular, por vía oral (por ejemplo, cavidad bucal), por vía sublingual, por vía parenteral (por ejemplo, por vía intramuscular, por vía intravenosa o por vía subcutánea), por vía rectal (por ejemplo, mediante supositorios o lavados), por vía transdérmica (por ejemplo, electroporación cutánea) o por inhalación (por ejemplo, mediante aerosol), y en forma de dosificaciones sólidas, líquidas o gaseosas, incluyendo comprimidos y
 45 suspensiones. La administración puede realizarse en una forma de dosificación unitaria con terapia continua o en una terapia de dosis única a voluntad. La composición terapéutica también puede estar en forma de una emulsión de aceite o dispersión junto con una sal lipófila tal como ácido pamoico, o en forma de una composición biodegradable de liberación sostenida para administración subcutánea o intramuscular.
- 50 Los vehículos farmacéuticos útiles para la preparación de las composiciones de la presente memoria, pueden ser sólidos, líquidos o gases. Por lo tanto, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones con recubrimiento entérico u otras formulaciones protegidas (por ejemplo, unión en resinas de intercambio iónico o empaquetamiento en vesículas de lípido-proteína), formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y similares. El vehículo puede seleccionarse de los diversos
 55 aceites incluyendo aquellos de origen petroquímico, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles son vehículos líquidos representativos, particularmente (cuando son isotónicos con la sangre) para soluciones inyectables. Por ejemplo, las formulaciones para administración intravenosa comprenden soluciones acuosas estériles del principio o principios activos que se preparan disolviendo el principio o principios activos sólidos en agua para producir una
 60 solución acuosa y haciendo la solución estéril. Algunos excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, talco, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las composiciones pueden someterse a aditivos farmacéuticos convencionales tales como conservantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y similares. Los vehículos farmacéuticos adecuados y su formulación se describen en Remington's Pharmaceutical
 65 Sciences por E. W. Martin. Tales composiciones contendrán, en cualquier caso, una cantidad eficaz del compuesto

activo junto con un vehículo adecuado para preparar la forma de dosificación apropiada para la administración apropiada al receptor.

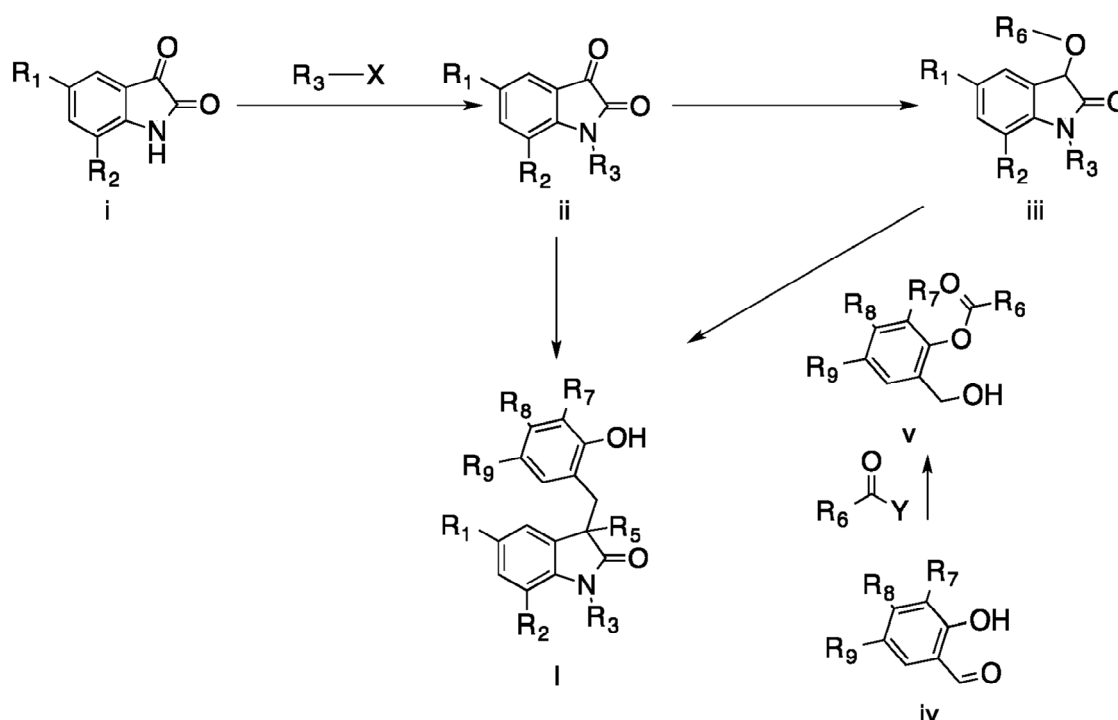
5 La dosis de un compuesto de la presente invención depende de varios factores, tales como, por ejemplo, la forma de administración, la edad y el peso corporal del sujeto, y la condición del sujeto a tratar, y en última instancia se decidirá por el médico o veterinario a cargo. Se hace referencia a una cantidad tal del compuesto activo como se determina por el médico o veterinario que lo atiende en el presente documento, y en las reivindicaciones, como una "cantidad terapéuticamente eficaz". Por ejemplo, la dosis de un compuesto de la presente invención está normalmente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg por día. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz está en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg por día.

10 Se apreciará, que los compuestos de fórmula general I en esta invención pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de volver a convertirse en el compuesto parental *in vivo*. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos parentales de fórmula general I *en vivo* también se desvelan en el presente documento.

15 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse comenzando con materiales de partida disponibles en el mercado y utilizando técnicas y procedimientos sintéticos generales conocidos por los expertos en la materia. Los productos químicos pueden obtenerse de empresas tales como, por ejemplo, Aldrich, Argonaut Technologies, VWR y Lancaster. Los suministros y equipos de cromatografía pueden obtenerse de tales empresas como, por ejemplo, AnaLogix, Inc, Burlington, Wis.; Biotage AB, Charlottesville, Va.; Analytical Sales and Services, Inc., Pompton Plains, N.J.; Teledyne Isco, Lincoln, Nebr.; VWR International, Bridgeport, N.J.; Varian Inc., Palo Alto, Calif. y Multigram II Mettler Toledo Instrument Newark, Del. Las columnas de Biotage, ISCO y Analogix son columnas de gel de sílice preempaquetadas que se usan en cromatografía convencional.

20 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas:

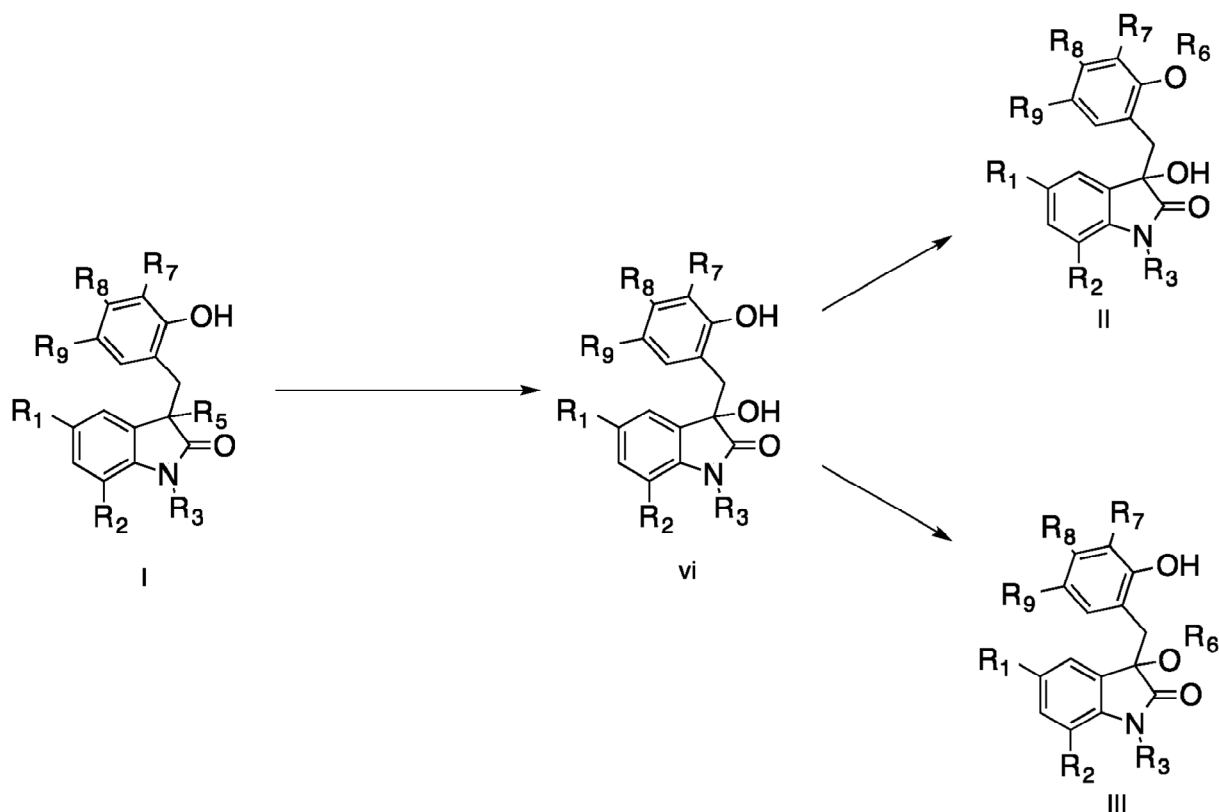
Esquema 1



30 Como se muestra en el esquema 1, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar la isatina de partida (i), que tiene el patrón de sustitución de R₁ y R₂ donde R₁ y R₂ pueden ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, cloro-, bromo-, yodo o cualquier alquilo o haluro y se puede comprar a proveedores comerciales comunes (tal como Fisher Scientific, VWR, Aldrich, Ryan Scientific), con R₃-X en condiciones básicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico, hidróxido potásico, hidróxido sódico en presencia de una cantidad catalítica de yoduro sódico, yoduro potásico o cualquier sal inorgánica que pueda facilitar esta transformación. R₃ puede definirse, por ejemplo, como alquilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, isohexilo, 3-azidopropilo, pent-4-in-1-ilo, 3-morfolinopropilo (véase Sun, Connie L.; Li, Xiaoyuan; Zhu, Yan From PCT Int. Appl.

(2009), WO 2009139834 A1 20091119), piperidin-1-il)etilo, fenetilo, o cualquier otro compuesto común de una cadena de hidrocarburo. Esta reacción se puede llevar a cabo en acetonitrilo anhidro o N,N-dimetilformamida anhidra (adquirido de fuentes comerciales). En el caso del intermedio ii donde R3 es pent-4-in-1-ilo, se puede realizar una reacción separada para preparar el grupo saliente X necesario. Esto se puede hacer convirtiendo el pent-4-in-1-ol disponible comercialmente en 4-metilbencenosulfonato de pent-4-in-1-ilo usando cloruro de tosilo disponible comercialmente en condiciones básicas (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente tal como diclorometano. Los compuestos de fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar el intermedio ii con cualquier cetona en presencia de una base amina, tal como dietilamina, dimetilamina, di-isopropil amina, prolina o cualquier sustitución en la misma. R4 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, arilo, fenilo, indolina, 2-piridinilo, 2-piridilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 6-etinilpiridin-2-ilo o cualquier otro derivado aromático en la misma. R5 puede ser, por ejemplo, hidroxilo, amina, hidrógeno, benzoato, carbonato de metilo o carbonato de *tert*-butilo, N,N-dimetilcarbamato o un carbamato donde el nitrógeno se alquila individualmente, o se alquila doblemente o se sulfamato donde el nitrógeno se alquila individualmente o se alquila doblemente. Esto se hace de manera similar a los protocolos descritos en Allu, Suresh *et al.*, Tetrahedron Letters (2011), 52(32), 4080-4083; Pandeya, S. *et al.*, Acta Ciencia Indica, Chemistry (2007), 33(4), 549-561; Macaev, F. Z. *et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds (Nueva York, Nueva York, Estados Unidos) (2007), 43(3), 298-305; y Lopez-Alvarado, Pilar and Avendano, Carmen Synthesis (2002), (1), 104-110. R6 puede definirse como -C(O)-piridinilo, -P(O)(OCH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)-O-1,3-dioxolan-4-il)metilo y -C(O)-fenilo.

Esquema 2



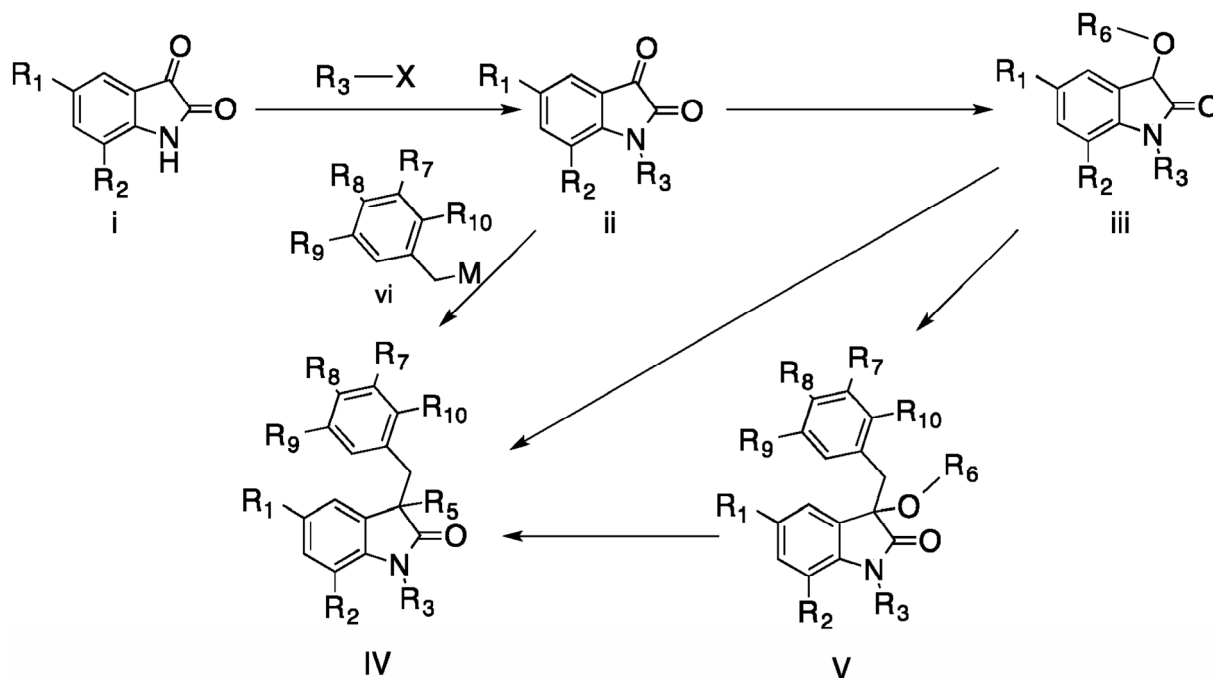
20

Como se muestra en el esquema 2, los compuestos de fórmula II pueden prepararse haciendo reaccionar la isatina de partida (i), que tiene el patrón de sustitución de R1 y R2 que puede ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, cloro-, bromo-, yodo o cualquier otro alquilo o haluro y se puede comprar a proveedores comerciales comunes, con R3-X en condiciones básicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico, hidróxido potásico, hidróxido sódico en presencia de una cantidad catalítica de yoduro sódico, yoduro potásico o cualquier sal inorgánica que pueda facilitar esta transformación. Esta reacción se puede llevar a cabo en acetonitrilo anhidro o N,N-dimetilformamida anhidra. R3 puede definirse como alquilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, isohexilo, 3-azidopropilo, pent-4-in-1-ilo, 3-morfolinopropilo (véase Sun, Connie L.; Li, Xiaoyuan; Zhu, Yan From PCT Int. Appl. (2009), WO 2009139834 A1 20091119), piperidin-1-il)etilo, fenetilo, o cualquier otro compuesto común de una cadena de hidrocarburo. En el caso de, pent-4-in-1-ilo para el intermedio ii, se puede realizar una reacción separada para preparar el grupo saliente X necesario. Esto se puede hacer convirtiendo el pent-4-in-1-ol disponible de manera comercial comúnmente en 4-metilbencenosulfonato de pent-4-in-1-ilo usando cloruro de tosilo disponible comercialmente en condiciones básicas (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente tal como diclorometano. El intermedio iii se puede preparar reduciendo el intermedio ii usando agentes reductores comunes (por ejemplo, NaBH₄,

35

BH₃, DIBAL) y su protección posterior donde R6 puede definirse como un grupo metilo, isobutilo, *terc*-butilo, fenilo, éter metílico, éter etílico, dimetil amina o cualquier otro éter, amina polisustituida, alquilo o arilo. Esta protección se puede realizar en condiciones básicas (por ejemplo, NEt₃ DIPEA, DMAP) en disolventes como diclorometano anhidro (adquirido de Fisher Scientific almacenado en tamices moleculares de 4 angstrom) o THF anhidro (adquirido de proveedores comunes). El compuesto de fórmula II se puede preparar haciendo reaccionar el intermedio iii con el intermedio v. El intermedio v se puede preparar a partir del intermedio iv. El intermedio iv puede ser variantes disponibles comercialmente en la cadena principal de benzaldehído donde R7, R8, y R9 puede ser hidrógeno, éter metílico, alquil éter o derivado del mismo. La protección del motivo fenólico del intermedio iv se puede realizar en condiciones básicas (por ejemplo, NaH, NEt₃, DMAP, DIPEA) que pueden dar como resultado un formato donde R6 puede ser alquilo, metilo, isopropilo, fenilo, *t*-butilo, oxi-metilo u oxi-*terc*-butilo que se pueden obtener a partir de fuentes comerciales. Y puede ser, por ejemplo, cloruro, bromuro y carbonato de *terc*-butilo. La reducción del aldehído para producir el intermedio iv se puede realizar usando reactivos reductores comunes tales como NaBH₄, DIBAL, BH₃ o cualquier otro agente reductor común. La reacción puede ocurrir en mezclas de THF/agua para producir el intermedio v. La fórmula del compuesto II puede ocurrir haciendo reaccionar el intermedio iii con una base fuerte (por ejemplo, LiHMDS, KHMDS, LDA) seguido de exposición al intermedio v. Esta reacción puede tener lugar en disolventes como THF, tolueno y DMF.

Esquema 3



De acuerdo con el Esquema 3, los compuestos de fórmula III se pueden preparar de la siguiente manera: haciendo reaccionar la isatina (i), que tiene el patrón de sustitución de R₁ y R₂ que puede ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, cloro-, bromo-, yodo o cualquier otro alquilo o haluro y se puede comprar a proveedores comerciales comunes, con R₃-X en condiciones básicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico, hidróxido potásico, hidróxido sódico en presencia de una cantidad catalítica de yoduro sódico, yoduro potásico o cualquier sal inorgánica que pueda facilitar esta transformación. Esta reacción se puede llevar a cabo en acetonitrilo anhidro o N,N-dimetil formamida anhidra. R₃ puede definirse como alquilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, isohexilo, 3-azidopropilo, pent-4-in-1-ilo, 3-morfolinopropilo (véase Sun, Connie L.; Li, Xiaoyuan; Zhu, Yan From PCT Int. Appl. (2009), WO 2009139834 A1 20091119), piperidin-1-il)etilo, fenetilo, o cualquier otro compuesto común de una cadena de hidrocarburo. En el caso de pent-4-in-1-ilo para el intermedio ii, se puede realizar una reacción separada para preparar el grupo saliente X necesario. Esto se puede hacer convirtiendo el pent-4-in-1-ol disponible de manera comercial comúnmente en 4-metilbencenosulfonato de pent-4-in-1-ilo usando cloruro de tosilo disponible comercialmente en condiciones básicas (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente tal como diclorometano. El intermedio iii se puede preparar reduciendo el intermedio ii usando agentes reductores comunes (por ejemplo, NaBH₄, BH₃, DIBAL) y su protección posterior donde R6 puede definirse como un grupo metilo, isobutilo, *terc*-butilo, fenilo, éter metílico, éter etílico, dimetil amina o cualquier otro éter, amina polisustituida, alquilo o arilo. Esta reacción se puede realizar en condiciones básicas (por ejemplo, NEt₃ DIPEA, DMAP) en disolventes como diclorometano anhidro (adquirido de Fisher Scientific almacenado en tamices moleculares de 4 angstrom). Después, el intermedio iii se puede hacer reaccionar con una base, como LiHMDS, y combinado con comercialmente disponible (de, por ejemplo, Fisher Scientific o Aldrich) haluros bencílicos (por ejemplo, cloruro de 2-metoxibencilo, cloruro de 3-metoxibencilo, cloruro de 4-metoxibencilo, cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo, bromuro de 3,5 dimetoxibencilo) para

formar el compuesto III final. En algunos casos, puede usarse bromuro de 3,4 dimetoxibencilo. Para estos casos, la conversión del alcohol 3,4 dimetoxibencílico disponible comercialmente adquirido de Fisher Scientific, en el correspondiente bromuro de bencilo se puede realizar usando PBr3 en un disolvente como diclorometano anhidro.

5 El compuesto de fórmula IV se puede preparar haciendo reaccionar el intermedio iii con cualquier haluro bencílico comercial. El intermedio iii se puede preparar reduciendo el intermedio ii usando agentes reductores comunes (por ejemplo, NaBH₄, BH₃, DIBAL) y su posterior protección, donde R6 puede ser, por ejemplo, metilo, isobutilo, *tert*-butilo, fenilo, éter metílico, éter etílico, dimetil amina o cualquier otro éter, amina polisustituida, grupo arilo o alquilo. Esta reacción se puede realizar en condiciones básicas (por ejemplo, NEt₃ DIPEA, DMAP) en disolventes como
10 diclorometano anhidro (adquirido de Fisher Scientific almacenado en tamices moleculares de 4 angstrom). Después, el intermedio iii se puede hacer reaccionar con una base, como LiHMDS, y combinarse con haluros bencílicos disponibles comercialmente (de Fisher Scientific o Aldrich) (por ejemplo, cloruro de 2-metoxil bencilo, cloruro de 3-metoxibencilo, cloruro de 4-metoxibencilo, cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo, bromuro de 3,5 dimetoxibencilo) para formar el compuesto III final, donde R7, R8, R9, y R10 pueden definirse como hidrógeno, éter metílico, haluro o cualquier múltiplo o derivado del mismo. En algunos casos, puede usarse bromuro de 3,4 dimetoxibencilo. Para estos
15 casos, la conversión del alcohol 3,4 dimetoxibencílico comercialmente disponible adquirido de Fisher Scientific, en el bromuro de bencilo correspondiente puede realizarse usando PBr3. Este tipo de transformación también se puede realizar usando trifenilfosfina cualquier tetrahaluro de carbono en un solvente tal como diclorometano anhidro (disponible comercialmente de fuentes comunes).

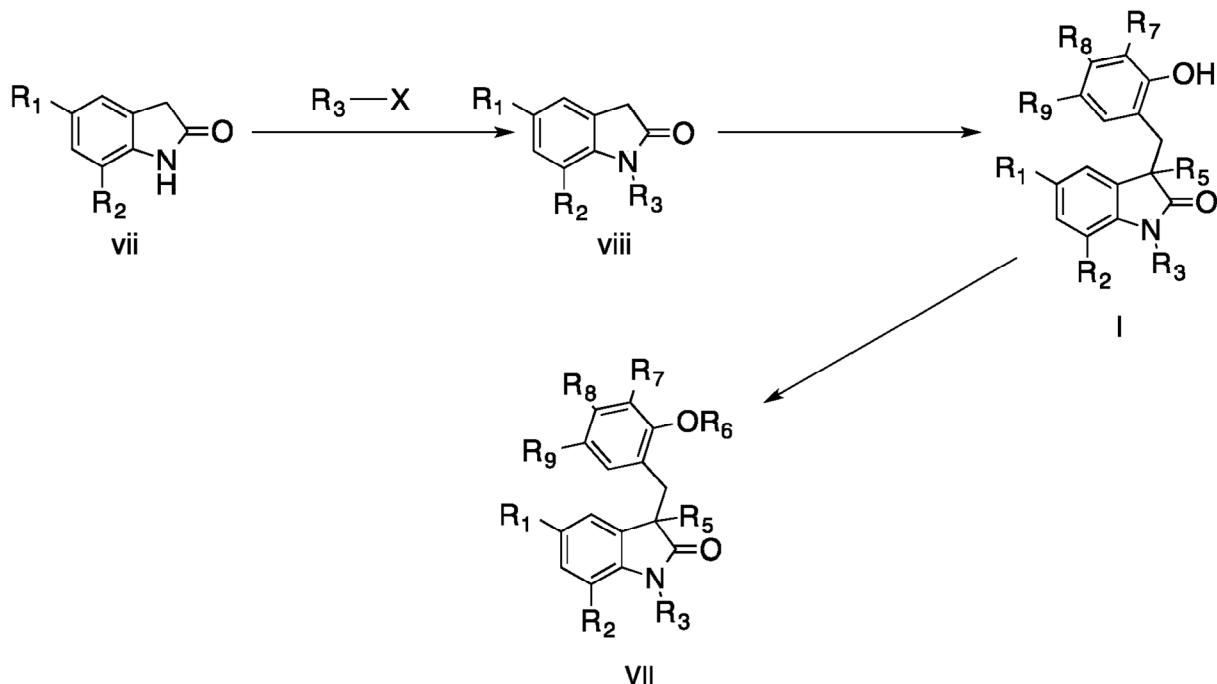
20 Los compuestos de fórmula IV también se pueden preparar mediante los compuestos de reacción de fórmula III en condiciones básicas. Esta reacción se puede realizar en condiciones básicas (por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido de sodio, carbonato potásico, carbonato sódico) en un disolvente como metanol, metanol con agua, etanol, etanol con agua o agua. Esta reacción puede acelerarse mediante el uso de un microondas u otro calentamiento o
25 reflujo convencional. Esto puede formar compuestos de fórmula IV con una sustitución R5.

Los compuestos de fórmula IV también se pueden preparar mediante la exposición del compuesto III a un agente reductor común (por ejemplo, NaBH₄) u organometálico (alquil Grignard o alquil litio) usando un disolvente anhidro común como THF.

30 Los compuestos de fórmula IV también se pueden preparar formando el reactivo de Grignard o cualquier otro reactivo organometálico usando el intermedio vi. El intermedio vi se puede preparar a partir de haluros bencílicos disponibles comercialmente (por ejemplo, cloruro de 2-metoxibencilo, cloruro de 3-metoxibencilo, cloruro de 4-metoxibencilo, cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo, bromuro de 3,5 dimetoxibencilo). M puede ser litio, cloruro de magnesio, bromuro de
35 magnesio, yoduro de magnesio, sodio o cualquier otro reactivo metálico para formar el compuesto III final, donde R7, R8, R9, y R10 pueden definirse como hidrógeno, éter metílico, haluro o cualquier múltiplo o derivado del mismo. En algunos casos, puede usarse bromuro de 3,4 dimetoxibencilo. Para estos casos, la conversión del alcohol 3,4 dimetoxibencílico comercialmente disponible adquirido de Fisher Scientific, en el bromuro de bencilo correspondiente puede realizarse usando PBr3.

40

Esquema 4



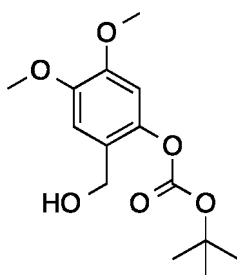
Como se ve en el Esquema 4, los compuestos de fórmula V se pueden preparar haciendo reaccionar la isatina de partida (i), que tiene el patrón de sustitución de R₁ y R₂ que puede ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, cloro-, bromo-, yodo o cualquier otro alquilo o haluro y se puede comprar a proveedores comerciales comunes, con R₃-X en condiciones básicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico, hidróxido potásico, hidróxido sódico en presencia de una cantidad catalítica de yoduro sódico, yoduro potásico o cualquier sal inorgánica que pueda facilitar esta transformación. Esta reacción se puede llevar a cabo en acetonitrilo anhidro o N,N-dimetilformamida anhidra. R₃ puede ser, por ejemplo, alquilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, isohexilo, 3-azidopropilo, pent-4-in-1-ilo, 3-morfolinopropilo (véase Sun, Connie L.; Li, Xiaoyuan; Zhu, Yan From PCT Int. Appl. (2009), WO 2009139834 A1 20091119), piperidin-1-il)etilo, fenitilo, o cualquier otro compuesto común de una cadena de hidrocarburo. En el caso de, pent-4-in-1-ilo para el intermedio ii, se puede realizar una reacción separada para preparar el grupo saliente X necesario. Esto se puede hacer convirtiendo el pent-4-in-1-ol disponible comercialmente en condiciones básicas (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente tal como diclorometano. El intermedio iii se puede preparar reduciendo el intermedio ii usando agentes reductores comunes (por ejemplo, NaBH₄, BH₃, DIBAL) y su protección posterior donde R₆ puede definirse como metilo, isobutilo, *tert*-butilo, fenilo, éter metílico, éter etílico, dimetil amina o cualquier otro éter, amina polisustituida, grupo arilo o alquilo. Esta reacción se puede realizar en condiciones básicas (por ejemplo, NEt₃ DIPEA, DMAP) en disolventes como diclorometano anhidro (adquirido de Fisher Scientific almacenado en tamices moleculares de 4 angstrom). El intermedio vii se puede preparar haciendo reaccionar (1*H*-indol-3-il)metanol comercialmente disponible con cloruro de benzoilo en presencia de trietilamina y N,N-dimetilaminapiridina para producir un producto, donde R₁₁ puede ser hidrógeno o la correspondiente benzamida (PhCO). Esta reacción puede tener lugar en un disolvente, tal como diclorometano anhidro. Después, el intermedio iii se puede hacer reaccionar con una base, como LiHMDS o KHMDS, con el intermedio vii para formar compuestos de fórmula V. Esta reacción puede ocurrir en disolventes como tolueno y DMF.

La invención se describirá ahora con más detalle en los Ejemplos a continuación, que se pretende que sean solo una ilustración y no limitan el alcance de la invención.

30 Ejemplos

I. Preparación de determinados intermedios

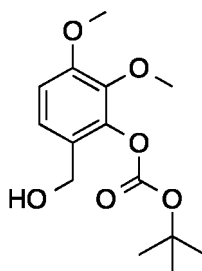
35 (2-(hidroximetil)-4,5-dimetoxifenil)carbonato de *tert*-butilo



Se cargó a un matraz con 1,5 mmol de fenol en buro, se añadieron DMAP (0,018 gramos, 0,15 mmol) y 3,0 ml de THF. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,327 gramos, 1,5 mmol). Una vez completada, la reacción se concentró y se purificó usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) proporcionando el compuesto deseado. (0,316 gramos, rendimiento del 75 % a partir del trimetoxibenzaldehído).

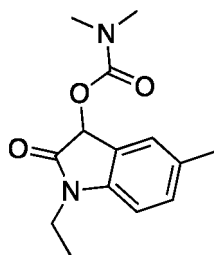
A un matraz cargado con el aldehído (0,326 gramos, 1,12 mmol) se le añadieron 5,0 ml de THF. La solución en agitación se enfrió a 0 °C. En un matraz separado, se recogió NaBH₄ (0,0466 gramos, 1,23 mmol) en 1,0 ml de agua. Después, se añadió la solución de NaBH₄ al aldehído. Después de 30 segundos, la reacción se interrumpió con HCl 1,0 M. El material orgánico se extrajo usando acetato de etilo. Se separó por sal la capa acuosa y se lavó con acetato de etilo dos veces. La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Una vez completada, la reacción se concentró y se purificó usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo), proporcionando el compuesto deseado. (0,19 gramos, rendimiento del 54 %). RMN 1H (CDCl₃) δ 6,97 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,75 (BS, OH), 1,57 (s, 9H).

(6-(hidroximetil)-2,3-dimetoxifenil)carbonato de *tert*-butilo



Este se preparó de un modo similar a (2-(hidroximetil)-4,5-dimetoxifenil)carbonato de *tert*-butilo usando el protocolo de desmetilación conocido. RMN 1H (CDCl₃) δ 7,11 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,60 (BS, OH), 1,57 (s, 9H).

Dimetilcarbamato de 1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilo

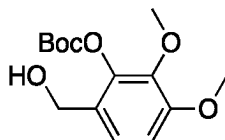


A un matraz transparente se le añadieron 5-metil-1-etilindolin-2,3-diona (5,0 gramos, 26,4 mmol) y 99,0 ml de THF. En un matraz separado cargado con NaBH₄ (1,1 gramos, 29,1 mmol) se añadieron 33,0 ml de H₂O. Después, se añadió la solución de NaBH₄ a la solución de 5-metil-1-etilindolin-2,3-diona a temperatura ambiente. La reacción se controló por CLEM. Una vez que se consumió todo el material de partida, aproximadamente 2 minutos, la reacción se interrumpió usando HCl 1,0 M. La solución se separó por sal y se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo y el material orgánico se combinó. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Después se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

A un matraz cargado con 5-metil-1-etilindolin-2,3-diona reducida (26,4 mmol) se le añadió DMAP (0,3259 gramos, 2,64 mmol). Este se recogió en CH₂Cl₂ anhidro (120 ml). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (5,5 ml, 39,6 mmol) seguido de cloruro de dimetilcarbamilo (2,4 ml, 26,4 mmol). La reacción se controló por CLEM.

Una vez completa, la reacción se diluyó con agua. El material orgánico se extrajo usando diclorometano. La capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) proporcionó el compuesto deseado. (3,3 gramos, 48% en 2 etapas) Masa calculada para fórmula química, C₁₄H₁₈N₂O₃, 262,13 observada 263,1 (M+1, MM APCI/IEN)

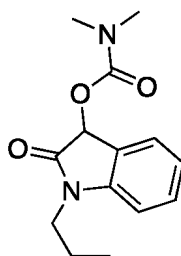
(6-(hidroximetil)-2,3-dimetoxifenil)carbonato de *tert*-butilo



10 A un matraz cargado con 2-hidroxi-3,4-dimetoxibenzaldehído en bruto (4,55 gramos, 25,5 mmol) se le añadió DMAP (0,311 gramos, 2,55 mmol). Este se recogió en 25,0 ml de THF. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (26,0 ml, 25,5 mmol, 1,0 M en THF). La reacción se controló por CLEM. Una vez completa, el disolvente se retiró usando un evaporador rotatorio. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) proporcionó el compuesto deseado.

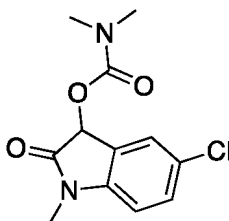
15 A un matraz cargado con (6-formil-2,3-dimetoxifenil)carbonato de *tert*-butilo (1,10 gramos, 3,9 mmol) se le añadieron 10,0 ml de THF. La solución orgánica se enfrió a 0 °C. En un recipiente separado cargado con NaBH₄ (0,163 gramos, 4,3 mmol) se añadieron 3,0 ml de H₂O. Después, se añadió la solución de NaBH₄ a la solución de (6-formil-2,3-dimetoxifenil)carbonato de *tert*-butilo a 0 °C. La reacción se controló mediante CLEM. Una vez que se consumió todo el material de partida, aproximadamente 30 segundos, la reacción se interrumpió usando HCl 1,0 M. La solución se separó por sal y se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo y el material orgánico se combinó. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) proporcionó el compuesto deseado. (0,61 gramos, rendimiento del 55 %). Masa calculada para fórmula química: C₁₄H₂₀O₆, 284,13, observada.

Dimetilcarbamato de 2-oxo-1-propilindolin-3-ilo



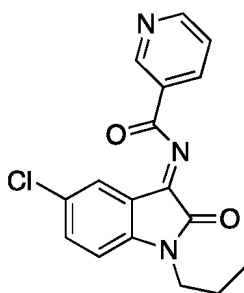
30 Este intermedio se preparó usando un método similar al dimetilcarbamato de 1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilo. Fórmula química: C₁₄H₁₈N₂O₃, 262,13; observada 263,1 (M+1, MM API/IEN).

35 **Dimetilcarbamato de 5-cloro-1-metil-2-oxoindolin-3-ilo**



40 Este intermedio se preparó usando un método similar al dimetilcarbamato de 1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilo Masa calculada para fórmula química: C₁₂H₁₃ClN₂O₃, 268,06, observada 269,1 (M+1, MM API/IEN).

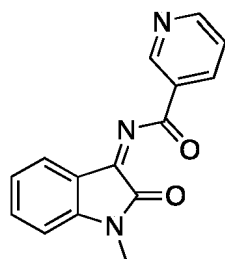
(5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilideno)nicotinamida



5 A un matraz secado al horno que se enfrió en argón se le añadieron 5-cloro-1-propilindolin-2,3-diona (0,50 gramos, 2,24 mmol) y nicotinamida (0,343 gramos, 2,69 mmol). Este se recogió en 4,5 ml de diclorometano. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió $Ti(OiPr)_4$ (0,73 ml, 2,46 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera inerte durante la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, la solución se concentró sobre un soporte de celite. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos p/NEt3 al 0,1 %/acetato de etilo) proporcionó el compuesto deseado (0,508 gramos, rendimiento del 69 %). Masa calculada para fórmula química: $C_{17}H_{14}ClN_3O_2$, 327,08, observada, 328,2 (M+1, MM API/IEN).

10

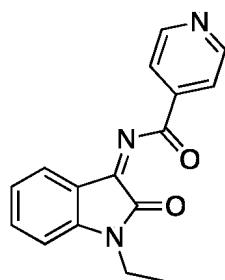
N-(1-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)nicotinamida



15 Este compuesto puede prepararse usando un método similar a N-(5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilideno)nicotinamida. (1,36 gramos, rendimiento del 83 %). Masa calculada para fórmula química: $C_{15}H_{11}N_3O_2$, 265,09, observada 266,1 (M+1, MM API/IEN).

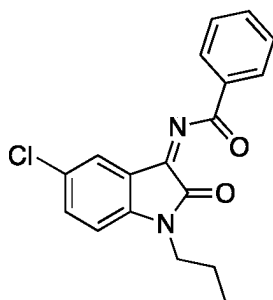
20

N-(1-etil-2-oxoindolin-3-ilideno)isonicotinamida



25 Este compuesto puede prepararse usando un método similar a N-(5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilideno)nicotinamida. (0,33 gramos, rendimiento del 23 %). Masa calculada para fórmula química: $C_{16}H_{13}N_3O_2$, 279,10, observada 280,2 (M+1, MM API/IEN).

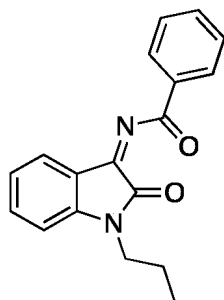
N-(5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilideno)benzamida



Este compuesto puede prepararse usando un método similar a *N*-(5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilideno)nicotinamida. (0,5676, rendimiento del 39 %). Masa calculada para fórmula química: C₁₈H₁₅ClN₂O₂, 326,08, observada 327,1 (M+1, MM API/IEN).

5

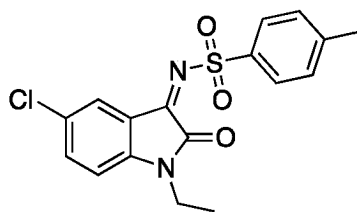
***N*-(2-oxo-1-propilindolin-3-ilideno)benzamida**



10 Este compuesto puede prepararse usando un método similar a *N*-(5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilideno)nicotinamida. (0,7889 gramos, rendimiento del 51 %). Masa calculada para fórmula química: C₁₈H₁₆N₂O₂, 292,12, observada 293,2 (M+1, MM API/IEN).

15

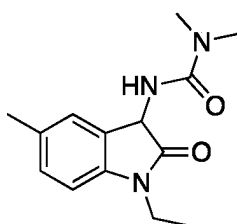
***N*-(5-cloro-1-etil-2-oxoindolin-3-ylidene)-4-metilbencenosulfonamida**



20 A un vial secado al horno enfriado en argón equipado con una barra de agitación se le añadió 5-cloro-1-etilindolin-2,3-diona (500 mg, 2,39 mmol; WO 2014160143) y para-tolueno sulfonamida (491 mg, 2,87 mmol). Después se añadió THF (4,8 ml). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió tetraisopropóxido de titanio (780 µl, 2,63 mmol) y la solución resultante se dejó agitar durante una noche. La reacción se concentró sobre celite y la purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos con trietilamina al 0,1 %/acetato de etilo). El material deseado se aisló con un rendimiento del 44 % (381 mg). Masa calculada para fórmula química: C₁₇H₁₅ClN₂O₃S 362,05, observada, 363,0. (MM:IEN+APCI, M+1).

25

3-(1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea



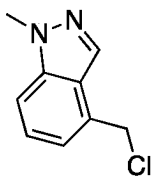
30 A un matraz de fondo redondo secado al horno enfriado en argón equipado con una barra de agitación se le añadieron 1-etil-5-metilindolina-2,3-diona (2,0 g, 10,5 mmol; documento WO 2014160143) y 1,1-dimetilurea (1,11 g, 12,6 mmol). Se añadió THF (20 ml). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió tetraisopropóxido de titanio (3,5 ml, 11,6 mmol) y se dejó agitar la reacción durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación. Masa calculada para fórmula química: C₁₄H₁₇N₃O₂ 259,13, observada, 260,1. (MM:IEN+APCI, M+1).

35

40 La mezcla de reacción en bruto of 3-(1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-1,1-dimetilurea se enfrió a 0 °C. Mientras se agitaba, se añadió lentamente una solución de borohidruro sódico (437 mg, 11,55 mmol) en metanol (60 ml). La reacción se agitó hasta que se consumió el material de partida. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 M (46 ml) a 0 °C. La reacción se concentró hasta que fueron visibles dos capas. La mezcla se separó por sal y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y acetonitrilo. El material orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne

ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de acetonitrilo) para producir el material deseado con un rendimiento del 32% (877 mg). Masa calculada para fórmula química: C₁₄H₁₉N₃O₂ 261,15, observada, 262,1. (MM: IEN+APCI, M+1).

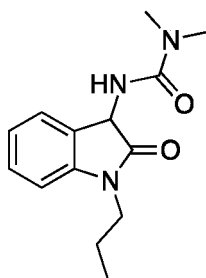
5 **4-(clorometil)-1-metil-1*H*-indazol**



Este compuesto se preparó usando el procedimiento conocido en US9018210.

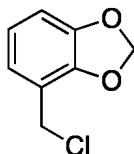
10

1,1-dimetil-3-(2-oxo-1-propilindolin-3-il)urea



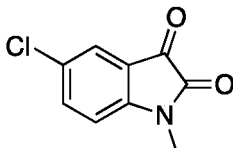
15 Se preparó 1,1-dimetil-3-(2-oxo-1-propilindolin-3-ilideno)urea de una manera similar a 3-(1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-1,1-dimetilurea, usando 1-propilindolin-2,3-diona (US9079853) y 1,1-dimetilurea como los materiales de partida. Masa calculada para fórmula química: C₁₄H₁₉N₃O₂ 261,15, observada, 262,1. (MM: IEN+APCI, M+1).

20 **4-(clorometil)benzo[d][1,3]dioxol**



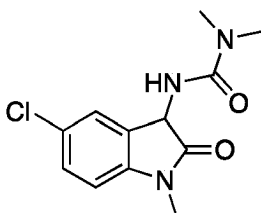
Este se preparó usando el procedimiento conocido en US 8022062.

25 **5-cloro-1-metilindolin-2,3-diona**



30 Se preparó 5-cloro-1-metilindolin-2,3-diona de una manera similar a 5-cloro-1-etilindolin-2,3-diona. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color rojo con un rendimiento del 91%.

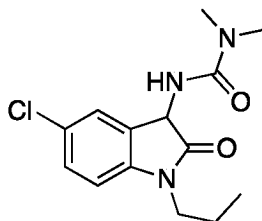
3-(5-cloro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea



35

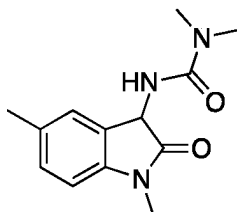
Se preparó 3-(5-cloro-1-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-1,1-dimetilurea de un modo similar a 3-(1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-1,1-dimetilurea, usando 5-cloro-1-metilindolin-2,3-diona (Damgaard, Maria; Al-Khawaja, Anas; Vogensen, Stine B.; Jurik, Andreas; Sijm, Maarten; Lie, Maria E. K.; Baek, Matias I.; Rosenthal, Emil; de Jensen, Anders A.; Ecker, Gerhard F.; et al ACS Chemical Neuroscience (2015), 6(9), 1591-1599) y 1,1-dimetilurea como los materiales de partida. El material de reacción en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación alguna. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado con acetonitrilo) para proporcionar el material deseado con un rendimiento del 48 %. Masa calculada para fórmula química: C₁₂H₁₄ClN₃O₂ 267,08, observada, 268,1. (MM: IEN+APCI, M+1).

10 **3-(5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea**



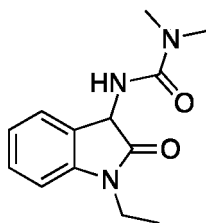
15 Se preparó 3-(5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilideno)-1,1-dimetilurea de un modo similar a 3-(1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-1,1-dimetilurea, usando 5-cloro-1-propilindolin-2,3-diona y 1,1-dimetilurea como los materiales de partida. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado con acetonitrilo) para proporcionar el material deseado con un rendimiento del 30 %. Masa calculada para fórmula química: C₁₄H₁₈ClN₃O₂ 295,11, observada, 296,1. (MM: IEN+APCI, M+1).

20 **3-(1,5-dimetil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea**



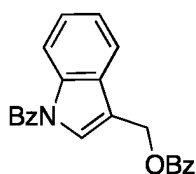
25 Se preparó 3-(1,5-dimetil-2-oxoindolin-3-ilideno)-1,1-dimetilurea de un modo similar a 3-(1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-1,1-dimetilurea, usando 1,5-dimetilindolin-2,3-diona (Boechat, Nubia; Kover, W. Bruce; Bongertz, Vera; Bastos, Monica M.; Romeiro, Nelilma C.; Azevedo, Maria L. G.; Wollinger, Wagner Medicinal Chemistry (2007), 3(6), 533-542) y 1,1-dimetilurea como los materiales de partida. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado con acetonitrilo) para proporcionar el material deseado con un rendimiento del 57 %. Masa calculada para fórmula química: C₁₃H₁₇N₃O₂ 247,13, observada, 248,2. (MM: IEN+APCI, M+1).

3-(1-etil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea



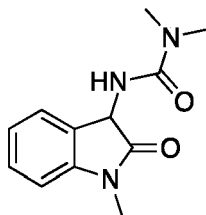
35 Se preparó 3-(1-etil-2-oxoindolin-3-ilideno)-1,1-dimetilurea de un modo similar a 3-(1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-1,1-dimetilurea, usando 1-etilindolin-2,3-diona¹ y 1,1-dimetilurea como los materiales de partida. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado con acetonitrilo) para proporcionar el material deseado con un rendimiento del 52 %. Masa calculada para fórmula química: C₁₃H₁₇N₃O₂ 247,13, observada, 248,2. (MM: IEN+APCI, M+1).

Benzoato de (1-benzoil-1H-indol-3-il)metilo



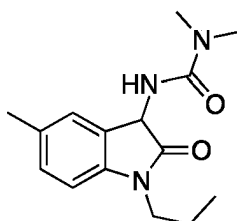
Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito previamente en US9079853.

5 **1,1-dimetil-3-(1-metil-2-oxoindolin-3-il)urea**



10 Se preparó 1,1-dimetil-3-(1-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)urea de un modo similar a 3-(1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-1,1-dimetilurea, usando 1-metilindolin-2,3-diona (Cao, Shu-Hua; Zhang, Xiu-Chun; Wei, Yin; Shi, Min European Journal of Organic Chemistry (2011), (14), 2668-2672, S2668/1-S2668/65) y 1,1-dimetilurea como los materiales de partida. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado con acetonitrilo) para proporcionar el material deseado con un rendimiento del 55 %. Masa calculada para fórmula química: C₁₂H₁₅N₃O₂ 233,12, observada, 234,1. (MM: IEN+APCI, M+1).

15 **1,1-dimetil-3-(5-metil-2-oxo-1-propilindolin-3-il)urea**

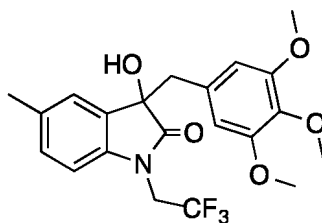


20 Se preparó 1,1-dimetil-3-(5-metil-2-oxo-1-propilindolin-3-ilideno)urea de un modo similar a 3-(1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-1,1-dimetilurea, usando 5-metil-1-propilindolin-2,3-diona y 1,1-dimetilurea como el material de partida. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne I SCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado con acetonitrilo) para proporcionar el material deseado con un rendimiento del 37 %. Masa calculada para fórmula química: C₁₅H₂₁N₃O₂ 275,16, observada, 276,2. (MM: IEN+APCI, M+1).

II. Preparación de determinadas realizaciones de la invención

30 **Ejemplo 1**

3-hidroxi-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(3,4,5-trimetoxibencil)indolin-2-ona



35 A un vial de reacción de microondas Biotage secado al horno equipado con una barra de agitación, enfriado en una atmósfera inerte, se le añadió 5-metil-isatina (0,29 gramos, 1,8 mmol) y K₂CO₃ (0,249 gramos, 1,8 mmol). Después, se recogió la mezcla en 18 ml de DMF anhidra. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió 2,2,2-trifluoro-1-yodo-etano (0,35 ml, 3,6 mmol). Después, se colocó el vial en un microondas Biotage Initiator y se calentó a 150 °C durante 8 horas en un ajuste Bajo (Low). Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución

40

se concentró, se recogió en diclorometano y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se enjuagó con varios lavados de diclorometano hasta que no salió más color a través del filtro. Después, la solución se concentró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) proporcionó el compuesto deseado. (0,438 gramos, rendimiento del 57 %).

5 A un matraz limpio cargado con isatina (0,498 gramos, 2,05 mmol) se le añadieron 7,7 ml de THF. En un matraz separado se recogió NaBH₄ (0,085 gramos, 2,25 mmol) en 2,6 ml de H₂O. La solución de NaBH₄ se añadió a la solución de isatina a temperatura ambiente. Después de aproximadamente un minuto, la reacción se interrumpió tras la adición de HCl 1,0 M. El material orgánico se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó por sal y se lavó dos veces con acetato de etilo. El material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

15 A un matraz limpio cargado con el oxindol (2,05 mmol) se le añadió DMAP (0,025 gramos, 0,21 mmol). La mezcla se recogió en diclorometano (21 ml). Se añadió trietilamina (0,43 ml, 3,07 mmol) seguido de la adición cuidadosa de cloruro de benzoilo (0,26 ml, 2,25 mmol). Una vez que se completó la reacción, aproximadamente 30 minutos, se añadió agua y se retiró el material orgánico. La capa acuosa se lavó con diclorometano. El material orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) proporcionó el compuesto deseado. (0,211 gramos, rendimiento del 30 %).

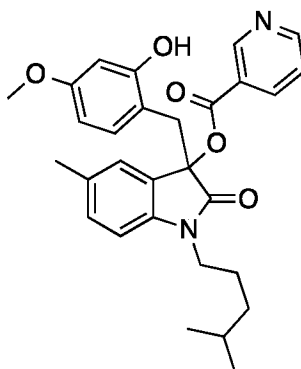
20 A un matraz secado al horno equipado con una barra de agitación, enfriado en una atmósfera inerte se le añadió el benzoato (0,07 gramos, 0,19 mmol, 0,5 M en tolueno). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió una solución de LiHMDS (0,3 ml, 1,0 M en THF). Después de agitar durante aproximadamente 10 minutos, se añadió una solución de cloruro de 3,4,5-trimetoxi-bencilo (0,061 gramos, 0,28 mmol, 0,5 M en DMF). La solución continuó agitando a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 M y se extrajo usando acetato de etilo. La capa acuosa se separó por sal y se lavó con acetato de etilo seguido de acetonitrilo. Después, la solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) proporcionó el compuesto deseado. (0,0334 gramos, rendimiento del 34 %).

30 A un matraz limpio se le añadieron el benzoato (0,0334 gramos, 0,064 mmol), 0,35 ml de metanol y 0,35 ml de H₂O. Se añadió una solución de KOH (129 ul, 2,0 M en H₂O) y la solución se calentó en un microondas Biotage initiator usando un ajuste de Baja durante 1 hora a 140 °C. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución se acidificó usando 15 ul de ácido acético glacial. Después, el disolvente se retiró usando un rotoevaporador. La purificación se realizó usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo) para producir el alcohol deseado. 0,004 gramos recogidos, rendimiento del 15 %. RMN 1H (CD₃OD) δ 7,29 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,06 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,63 (m, 3H), 3,56 (m, 6H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,38 (m, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₁H₂₂F₃NO₅, 425,15, observada 461,3 (M+2Na).

40

Ejemplo 2

Isonicotinato de 2-((3-hidroxi-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-il)metil)-5-metoxifenilo



45

A un vial de microondas biotage cargado con el benzoato de 3-(2-hidroxi-4-metoxibencil)-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-ilo (0,20 gramos, 0,41 mmol) se le añadieron 2,0 ml de metanol y 2,0 ml de H₂O. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió KOH (0,8 ml, 1,6 mmol, 2,0 M en H₂O). Después, se cerró herméticamente el vial y se calentó a 60 °C durante la noche. Al día siguiente, la solución se acidificó usando HCl 1,0 M y la solución se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen. Después se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Después, la capa acuosa se separó por sal y se lavó con acetato de etilo. Después, el material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice

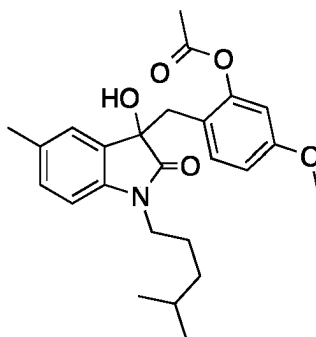
50

(gradiente de hexanos/acetato de etilo) proporcionó el compuesto deseado. (0,153 gramos, rendimiento del 97 %).

A un matraz secado a la llama equipado con un agitador que se enfrió en argón se le añadió ácido nicotínico (0,02 gramos, 0,15 mmol, 0,2 M en diclorometano anhidro). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió cloruro de oxalilo (14,0 ul, 0,17 mmol) seguido de 1,0 ul de DMF. La solución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 minutos. Se añadió una solución del diol (0,03 gramos, 0,078 mmol), trietilamina (56 ul) y DMAP (0,0017 gramos) en 1,3 ml de diclorometano anhidro. Una vez completa, la reacción se neutralizó usando metanol y la solución se concentró. Purificación usando un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) seguido de soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo) para producir el compuesto deseado (0,06 gramos, rendimiento del 16%). RMN 1H (CDCl₃) δ 9,17 (s, 1H), 8,85 (m, 2H), 8,39 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,43 (m, 3H), 1,09 (m, 2H), 0,82 (dd, 6H). Masa calculada para C₂₉H₃₂N₂O₅ 488,23, observada, 489,2. (IEN, M+1).

15 Ejemplo 3

Acetato de 2-((3-hidroxi-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-il)metil)-5-metoxifenilo

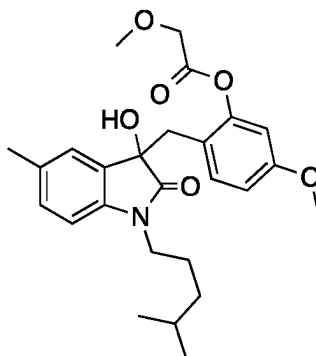


A un vial de microondas Biotage cargado con benzoato de 3-(2-hidroxi-4-metoxibencil)-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-ilo (0,200 gramos, 0,41 mmol) se le añadieron 2,05 ml de metanol y 2,05 ml de agua. Esto fue seguido de 0,8 ml de KOH 2,0 M. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó en un microondas Biotage Initiator a 140 °C en un ajuste de Baja. Una vez completa, la reacción se acidificó con ácido acético glacial. Después, el disolvente se retiró. La purificación usando un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto deseado (0,133 gramos, rendimiento del 85%).

A un matraz cargado con diol (020 gramos, 0,5 mmol) se le añadieron DMAP (0,001 gramos, 0,008 mmol) y 0,5 ml de diclorometano anhidro. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (11 ul, 0,078 mmol) seguida de cloruro de acetilo (3,3 ul, 0,057 mmol). La reacción se siguió de CLEM. Una vez completa, la reacción se interrumpió con metanol y se concentró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) seguido de soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para producir el compuesto deseado. (0,006 gramos, rendimiento del 27 %). RMN 1H (CDCl₃) δ 7,06 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,58 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,85 (BS, OH), 1,48 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 0,85 (dd, 6H). Masa calculada para C₂₅H₃₁NO₅ 425,22, observada, 448,2. (IEN, M+Na).

Ejemplo 4

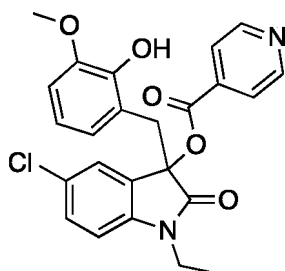
40 2-metoxiacetato de 2-((3-hidroxi-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-il)metil)-5-metoxifenilo



Este compuesto se preparó de una manera similar a acetato de 2-((3-hidroxi-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-il)metil)-5-metoxifenilo: RMN 1H (CDCl₃) δ 7,06 (dd, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,61 (m, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,59 (s, a, OH), 1,47 (m, 3H), 1,15 (m, 2H), 0,86 (dd, 6H). Masa calculada para fórmula química: C₂₆H₃₃NO₆ 455,6, observada, 478,2 (IEN, M+Na).

Ejemplo 5

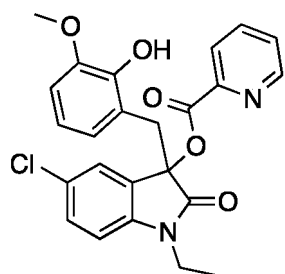
Isonicotinato de 5-cloro-1-etil-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo



Este compuesto se preparó de una manera similar a isonicotinato de 2-((3-hidroxi-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-il)metil)-5-metoxifenilo: RMN 1H (CDCl₃) δ 8,81 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,72 (s, 3H), 6,71 (d, 1H), 5,65 (BS, OH), 3,86 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,67 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 1,21 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₄H₂₁ClN₂O₅ 452,11, observada, 453,1 (IEN, M+1).

Ejemplo 6

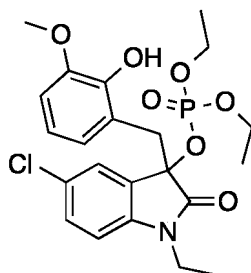
Picolinato de 5-cloro-1-etil-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo



Este compuesto se preparó de una manera similar a isonicotinato de 2-((3-hidroxi-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-il)metil)-5-metoxifenilo: RMN 1H (CDCl₃) δ 8,80 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 6,04 (BS, OH), 3,84 (s, 3H), 3,80 (d, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,29 (d, 1H), 1,20 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₄H₂₁ClN₂O₅ 452,11 observada, 475,1. (IEN, M+Na).

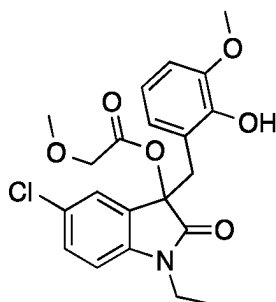
Ejemplo 7

Dietil fosfato de 5-cloro-1-etil-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo



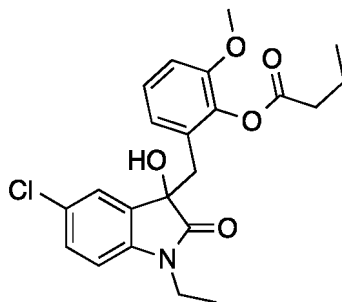
Este compuesto se preparó de una manera similar a acetato de 2-((3-hidroxi-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-il)metil)-5-metoxifenilo: RMN 1H (CDCl₃) δ 7,22 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,59 (d, 1H), 5,53 (OH), 4,16 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 1,30 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,10 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₂H₂₇ClNO₇P 483,12, observada, 506,1 (IEN, M+Na).

Ejemplo 8

2-metoxiacetato de 2-((5-cloro-1-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)metil)-6-metoxifenilo

5 Este compuesto se preparó de una manera similar a acetato de 2-((3-hidroxi-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-il)metil)-5-metoxifenilo: RMN 1H (CDCl₃) δ 7,24 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,25 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 1,95 (s a, OH), 1,09 (m, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₁H₂₂ClNO₆ 419,11, observada, 442,1. (IEN, M+Na).

10

Ejemplo 9**Butirato de 2-((5-cloro-1-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)metil)-6-metoxifenilo**

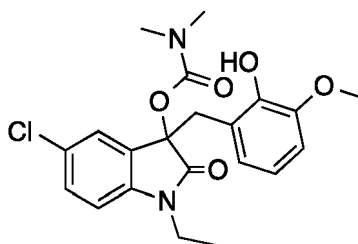
15

Este compuesto se preparó de una manera similar a acetato de 2-((3-hidroxi-5-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxoindolin-3-il)metil)-5-metoxifenilo: RMN 1H (CDCl₃) δ 7,24 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,66 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,26 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,58 (t, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,56 (BS, OH), 1,11 (t, 3H), 1,07 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₂H₂₄ClNO₅ 417,89, observada, 440,1 (IEN, M+Na).

20

Ejemplo 10**Dimetilcarbamato de 5-cloro-1-etil-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo**

25



30

A un matraz transparente equipado con una barra de agitación se le añadió 5-cloro-etil isatina (29,5 gramos, 140 mmol). Este se recogió en 500 ml de THF. Se añadió una solución de NaBH₄ (5,827 gramos, 154 mmol, en 200 ml de H₂O). Después de 1 minuto la reacción se interrumpió con HCl 2,0 M (aproximadamente 500 ml). La solución se separó por sal. Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. El material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Después, el material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

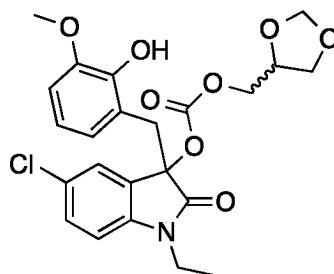
A un matraz cargado con isatina reducida (1,0 gramos, 4,7 mmol), se le añadieron DMAP (0,057 gramos, 0,47 mmol) y 23 ml de diclorometano anhidro. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (0,71 ml, 5,2 mmol) seguido de N,N-dimetilclorocarbamato (0,43 ml, 4,7 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, la solución se inactivó con agua y se separaron las dos capas. La capa acuosa se lavó

con diclorometano dos veces. El material orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) proporcionó el compuesto deseado. (0,716 gramos, rendimiento del 54 %).

- 5 A un matraz secado a la llama equipado con una barra de agitación, enfriado en argón, se le añadió el carbamato (0,5266 gramos, 1,86 mmol, 0,5 M en tolueno anhidro). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió LiHMDS (2,4 ml, 2,4 mmol, 1,0 M en THF). Después de diez minutos, se añadió una solución de carbonato de 3-metoxi-2-*terc*-butilo-alcohol 1-bencílico (0,215 gramos, 0,85 mmol, 0,5 M en THF). Una vez completa la reacción, la mezcla se acidificó usando HCl 1,0 M y las capas se separaron. Después, la capa acuosa se separó por sal y se lavó con acetato de etilo. Después, la capa acuosa se lavó con acetonitrilo. El material orgánico combinado se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) seguido de soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para producir el compuesto deseado. (0,155 gramos, rendimiento del 44 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,16 (dd, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 5,51 (s, OH), 3,82 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5$ 418,13, observada, 441,1. (IEN, M+Na).

Ejemplo 11

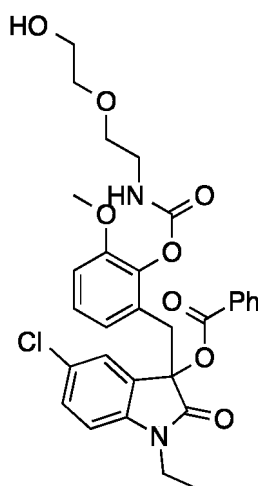
- 20 **(5-cloro-1-etil-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-il)carbonato de (1,3-dioxolan-4-il)metilo**



- 25 Este compuesto se preparó de una manera similar de morfolin-4-carboxilato de 2-((5-cloro-1-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)metil)-6-metoxifenilo: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,20 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,69 (m, 3H), 6,60 (d, 1H), 5,48 (BS, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,8 (m, 3H), 3,72 (m, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,26 (d, 1H), 1,09 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}_8$ 477,12, observada, 330,0 (IEN, M - carbonato+1).

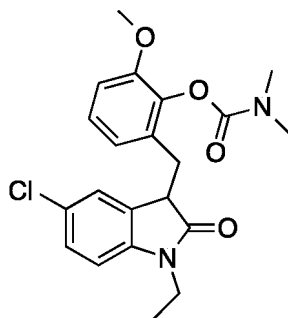
Ejemplo 12

- 30 **Benzoato de 5-cloro-1-etil-3-(2-(((2-(2-hidroxi)etil)carbamoil)oxi)-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo**



- 35 Este compuesto se preparó de una manera similar de morfolin-4-carboxilato de 2-((5-cloro-1-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)metil)-6-metoxifenilo: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,05 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 5,63 (t a, 1H), 3,82 - 3,46 (m, 12 H), 3,46 (m, 3H), 3,38 (d, 1H), 1,09 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_8$ 582,18, observada, 583,2. (IEN, M+Na).

- 40 **Ejemplo 13**

Dimetilcarbamato de 2-((5-cloro-1-etil-2-oxoindolin-3-il)metil)-6-metoxifenilo

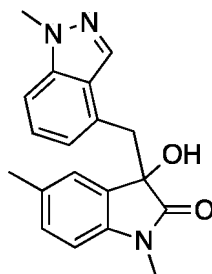
5 A un matraz secado al horno equipado con una barra de agitación y un condensador de aire a aire se le añadieron 5-cloro-oxindol (8,38 gramos, 50,0 mmol), K₂CO₃ (7,6 gramos, 55 mmol) y 500 ml de acetonitrilo anhidro. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió bromuro de etilo (4,8 ml, 65,0 mmol). La solución se calentó a 100 °C y se agitó durante 72 horas. Después, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. Purificación usando un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto deseado (3,1 gramos, rendimiento del 32 %).

10 A un matraz secado al horno equipado con una barra de agitación se le añadió 5-cloro-N-etil-oxindol (0,75 gramos, 3,83 mmol, 0,5 M en tolueno anhidro). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió LiHMDS (4,2 ml, 4,2 mmol, 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente diez minutos, se añadió una solución de (2-(hidroximetil)-6-metoxi-fenil)carbonato de *tert*-butilo (0,464 gramos, 1,83 mmol, 0,5 M en THF anhidro). La reacción se continuó agitando hasta que se consumió el material de partida (controlado por CLEM). Después, la reacción se interrumpió usando HCl 1,0 M y la solución orgánica se extrajo usando acetato de etilo. La capa acuosa se separó por sal, se lavó con acetato de etilo seguido de acetonitrilo. El material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Purificación usando un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto deseado (0,231 gramos, rendimiento del 38 %).

15 A un matraz transparente cargado con el fenol (0,159 gramos, 0,48 mmol) se le añadieron DMAP (0,001 gramos) y 4,0 ml de diclorometano anhidro. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (79 µl, 0,58 mmol) seguido de N,N-dimetilclorocarbamato (48 µl, 0,53 mmol). La reacción se controló por CLEM. Una vez completa, la reacción se diluyó con agua y se extrajo el material orgánico. La capa acuosa se lavó con clorometano dos veces. El material orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Purificación usando un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto deseado (0,058 gramos, rendimiento del 30 %). RMN 1H (CDCl₃) δ 7,30 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (dd, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,72 (dd, 1H), 1,34 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₁H₂₃ClN₂O₄, 402,1 observada 403,1 (IEN, M+1).

Ejemplo 14

35 **3-hidroxi-1,5-dimetil-3-((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)indolin-2-ona**



40 A un vial de microondas que se almacenó en un horno a 150 °C equipado con una barra de agitación, enfriado en argón, se le añadieron 5-metilisatina (0,645 gramos, 4,0 mmol) y K₂CO₃ (0,607 gramos, 4,4 mmol). Este se recogió en DMF (20,0 ml) y se añadió yoduro de metilo (0,27 ml, 4,4 mmol). Después, la solución se calentó en un reactor de microondas Biotage a 100 °C en un ajuste de baja. Después la solución se concentró, se recogió en diclorometano, se filtró y se concentró de nuevo. Después, se usó el intermedio para la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

45 A un matraz cargado con N-metil-5-metil isatina (8,0 mmol) se le añadieron 60 ml de THF. En un matraz separado, se

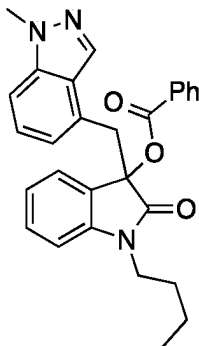
recogió NaBH₄ (0,341 gramos, 8,80 mmol) en 20,0 ml de H₂O. Después, se añadió la solución de NaBH₄ a la isatina. Después de aproximadamente 30 segundos, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado. El material orgánico se extrajo usando diclorometano. La capa acuosa se lavó con diclorometano tres veces. El material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Después, se usó el intermedio para la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

A un matraz cargado con N-metil-5-metil-3hidroxi-oxindol (8,0 mmol) se le añadió DMAP (0,097 gramos, 0,8 mmol) seguido de 80 ml de diclorometano anhidro. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (1,70 ml, 12,0 mmol) seguida de cloruro de benzoilo (0,97 ml, 8,40 mmol). La reacción se continuó agitando a temperatura ambiente. Una vez completa, la reacción se diluyó con agua y se extrajo el material orgánico. La capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. El material orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Purificación usando un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) para producir el compuesto deseado. (1,215 gramos, rendimiento del 54 %).

A un matraz secado al horno equipado con una barra de agitación enfriada en argón, se le añadió el benzoato (0,07 gramos, 0,25 mmol, 0,5 M en tolueno). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió LiHMDS (0,4 ml, 0,4 mmol, 1,0 M en THF). Después de diez minutos, se añadió una solución de 1*H*-Indazol, 4-(clorometil)-1-metilo (0,067 gramos, 0,37 mmol, en 0,5 ml de DMF). La reacción se continuó agitando a temperatura ambiente hasta que se completó. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 M y el material orgánico se extrajo usando acetato de etilo. La capa acuosa se separó por sal, se lavó con acetato de etilo, seguido de acetonitrilo. Después, el material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Purificación usando un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) seguido de soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para proporcionar 0,003 gramos del compuesto deseado. RMN 1H (CDCl₃) δ 7,83 (BS, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,59 (d, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) 1,6 (BS, 1H). Masa calculada para fórmula química: C₁₉H₁₉N₃O₂ 321,15, observada, 322,2. (IEN, M+1). El producto principal, el benzoato, también se aisló de esta manera, 0,015 gramos. Rendimiento combinado, 14 %.

Ejemplo 15

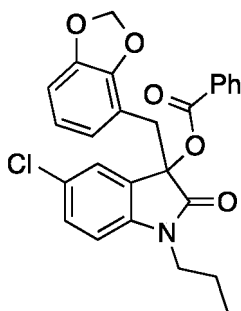
Benzoato de 1-butil-3-((1-metil-1*H*-indazol-4-il)metil)-2-oxoindolin-3-ilo



Este compuesto se preparó de una manera similar a 3-hidroxi-1,5-dimetil-3-((1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)metil)indolin-2-ona. RMN 1H (CDCl₃) δ 7,99 (m, 2H), 7,83 (BS, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 6,95 (dd, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,87 (d, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,59 (d, 1H), 3,45 (m, 1H), 1,32 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,86 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₅H₂₇N₃O₃ 453,21, observada, 454,2. (IEN, M+1).

Ejemplo 16

Benzoato de 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilo

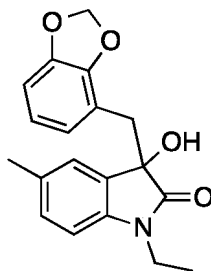


5 A un matraz secado al horno enfriado en argón equipado con una barra de agitación se le añadió benzoato de 5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilo (0,065 gramos, 0,2 mmol, 0,5 M en tolueno). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió LiHMDS (0,3 ml, 0,3 mmol, 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante diez minutos, se añadió una solución de 1,3-benzodioxol, 4-(clorometilo) (0,05 gramos, 0,3 mmol, en 0,45 ml de DMF anhidra). La reacción se continuó agitando hasta que se consumió el material de partida. Después, la reacción se interrumpió con HCL 1,0 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó por sal y se lavó con acetato de etilo, seguido de acetonitrilo. Después, el material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Purificación usando un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) seguido de soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para proporcionar 0,032 gramos del compuesto deseado. (rendimiento del 33 %). RMN 1H (CDCl₃) δ 8,05 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,70 (m, 4H), 5,81 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 3,69 - 3,54 (m, 3H), 3,20 (d, 1H), 1,63 (m, 2H), 0,93 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₆H₂₂ClNO₅ 463,91, observada, 342,1 (IEN, M - OBz).

15

Ejemplo 17

3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-etil-3-hidroxi-5-metilindolin-2-ona



20

25 A un matraz secado al horno enfriado bajo argón equipado con una barra de agitación se le añadió benzoato de 5-metil-2-oxo-1-etilindolin-3-ilo (0,05 gramos, 0,17 mmol, 0,5 M en tolueno). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió LiHMDS (0,3 ml, 0,3 mmol, 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante diez minutos, se añadió una solución de 1,3-benzodioxol, 4-(clorometilo) (0,043 gramos, 0,25 mmol, en 0,3 ml de DMF anhidra). La reacción se continuó agitando hasta que se consumió el material de partida. Después, la reacción se interrumpió con HCL 1,0 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó por sal y se lavó con acetato de etilo, seguido de acetonitrilo. Después, el material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación se realizó usando un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo). (0,044 gramos recogidos, rendimiento del 60 %)

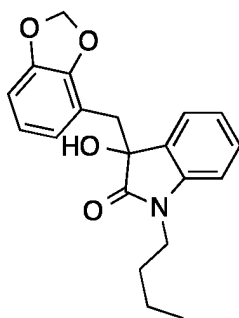
30

35 A un matraz transparente cargado con el benzoato (0,044 gramos, 0,1 mmol) se le añadieron 0,5 ml de metanol y 0,5 ml de agua. Se añadió KOH (0,21 ml, 0,4 mmol, 2,0 M en agua) y después la mezcla se calentó usando un reactor de microondas Biotage en un ajuste de Baja a 140 °C durante una hora. Después, la solución se acidificó usando ácido acético glacial y el disolvente se retiró. Purificación usando un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo) para proporcionar 0,016 gramos del compuesto deseado. RMN 1H (CDCl₃) δ 7,05 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,05 (d, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,6 (BS, 1H), 1,09 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₉H₁₉NO₄ 325,36, observada, 326,1. (IEN, M+1).

40

Ejemplo 18

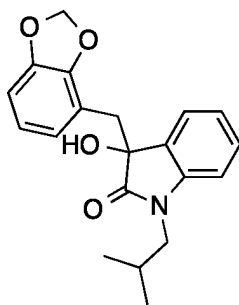
3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-butil-3-hidroxiindolin-2-ona



5 Este compuesto se preparó de una manera similar a 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-etil-3-hidroxi-5-metilindolin-2-ona. RMN 1H (CDCl₃) δ 7,24 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,51 (m, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,9 (BS, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₀H₂₁NO₄ 339,15, observada, 363,2 (IEN, M+Na+1).

Ejemplo 19

10 **3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-3-hidroxi-1-isobutilindolin-2-ona**

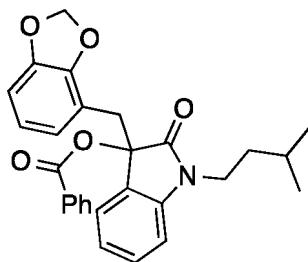


15 Este compuesto se preparó de una manera similar a 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-etil-3-hidroxi-5-metilindolin-2-ona. RMN 1H (CDCl₃) δ 7,23 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,53 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,96 (BS, 1H), 2,03 (m, 1H), 0,85 (dd, 6H). Masa calculada para fórmula química: C₂₀H₂₁NO₄ 339,15, observada, 340,1. (IEN, M+1).

Ejemplo 20

20

Benzoato de 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-isopentil-2-oxoindolin-3-ilo

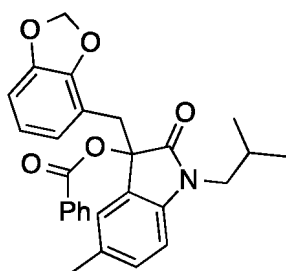


25 Este compuesto se preparó de una manera similar a benzoato de 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilo. RMN 1H (CDCl₃) δ 8,05 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 4H), 5,77 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,58 (d, 1H), 2,21 (d, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 0,98 (dd, 6H). Masa calculada para fórmula química: C₂₈H₂₇NO₅ 457,19, observada, 377,2. (IEN, M-OBz + H₂O).

30

Ejemplo 21

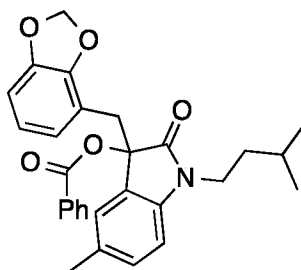
Benzoato de 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-isobutil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilo



5 Este compuesto se preparó de una manera similar a benzoato de 3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)-5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilo. RMN 1H (CDCl₃) δ 8,05 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (m, 4H), 5,76 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,19 (d, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 0,93 (dd, 6H). Masa calculada para fórmula química: C₂₈H₂₇NO₅ 457,19, observada, 377,3 (IEN, M-OBz + H₂O).

Ejemplo 22

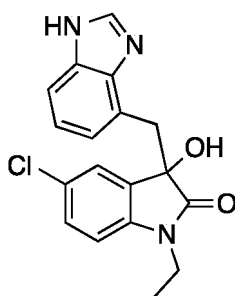
10 **Benzoato de 3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-isopentil-5-metil-2-oxoindolin-3-ilo**



15 Este compuesto se preparó de una manera similar a benzoato de 3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)-5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilo. RMN 1H (CDCl₃) δ 8,05 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 4H), 5,79 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 0,97 (dd, 6H). Masa calculada para fórmula química: C₂₉H₂₉NO₅ 471,20, observada, 391,2. (IEN, M-OBz + H₂O).

20 Ejemplo 23

3-((1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-5-cloro-1-etil-3-hidroxiindolin-2-ona

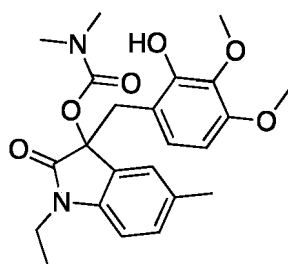


25 Esta se preparó en un método similar a 3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)-1-etil-3-hidroxi-5-metilindolin-2-ona usando 1H-Bencimidazol, 7-(clorometilo) RMN 1H (CD₃OD) δ 8,33 (BS, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 0,85 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₈H₁₆ClN₃O₂ 341,09, observada, 342,1. (IEN, M+1).

30

Ejemplo 24

Dimetilcarbamato de 1-etil-3-(2-hidroxi-3,4-dimetoxibencil)-5-metil-2-oxoindolin-3-ilo

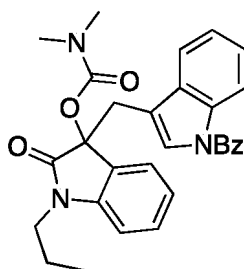


5 A un matraz cargado con 1-etil-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-3,4-dimetoxibencil)-5-metilindolin-2-ona (0,05 gramos, 0,14 mmol), se le añadieron DMAP (0,002 gramos, 0,014 mmol) y 1,4 ml de diclorometano. Se añadió trietilamina (0,038 ml, 0,28 mmol) seguido de cloruro de dimetilcarbamoilo (0,020 ml, 0,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se diluyó con metanol y se concentró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) seguido de soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para producir el compuesto deseado. 0,018 gramos, rendimiento del 30 %.

10 RMN 1H (CDCl₃) δ 6,99 (d, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,65 (s, 1H), 3,84 - 3,63 (m, 7H), 3,61 (m, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,13 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₃H₂₈N₂O₆, 428,19, observada 340,1 (M-Me₂NCOO, IEN)

Ejemplo 25

15 **Dimetilcarbamato de 3-((1-benzoil-1H-indol-3-il)metil)-2-oxo-1-propilindolin-3-ilo**



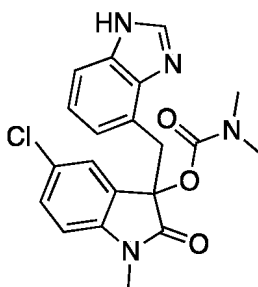
20 A un matraz secado al horno que se enfrió en argón, se le añadió dimetilcarbamato de 2-oxo-1-propilindolin-3-ilo (0,052 gramos, 0,2 mmol, en 0,4 ml de tolueno). Se añadió LiHMDS (0,3 ml, 1,0 M). Después de diez minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió una solución de benzoato de (1-benzoil-1H-indol-3-il)metilo (0,92 gramos, 0,26 mmol) en 0,3 ml de DMF. La reacción se controló por CLEM. Una vez que se consumió todo el material de partida, la reacción se inactivó con HCl 1,0 M, se separó por sal y se extrajo usando acetato de etilo. Después, la solución acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. El material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) seguido de soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para producir el compuesto deseado. (0,029 gramos, rendimiento del 30 %).

25 RMN 1H (CDCl₃) δ 8,34 (d, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 6H), 7,35 - 7,24 (3H), 7,11 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,59 (m, 1H) 3,40 (dd, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,65 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₃₀H₂₉N₃O₄, 495,22, observada, 518,1 (M+Na, IEN).

30

Ejemplo 26

35 **Dimetilcarbamato de 3-((1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-5-cloro-1-metil-2-oxoindolin-3-ilo**



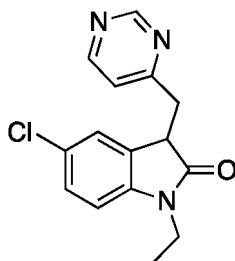
40 Este compuesto se preparó de una manera similar a dimetilcarbamato de 3-((1-benzoil-1H-indol-3-il)metil)-2-oxo-1-propilindolin-3-ilo usando dimetilcarbamato de 5-cloro-1-metil-2-oxoindolin-3-ilo y el 4-(clorometil)-1H-benzo[d]imidazol conocido. (rendimiento del 20 %). RMN 1H (CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,73 (dd,

1H), 6,66 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,75 (s, 3H). Masa calculada para $C_{20}H_{19}ClN_4O_3$, 398,11, observada 399,1 (M+1, MM API/IEN).

Ejemplo 27

5

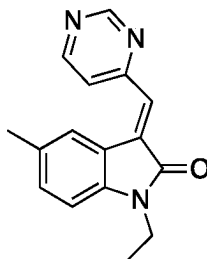
5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona



10 A un vial de microondas Biotage que se almacenó en el horno a 150 °C y se enfrió en argón, se le añadió 5-cloro-N-etil-oxindol (0,1258 gramos, 0,6 mmol, 0,3 M en 1,4-dioxano). Se añadió 4-metilpirimidina (164 ul, 1,8 mmol) seguido de 16 ul de ácido trifluorometansulfónico. Después, el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C usando un Biotage Initiator durante 12 horas. Después, el disolvente se retiró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) seguido de soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para producir el compuesto deseado. (0,034 gramos, rendimiento del 20 %). RMN 1H (CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 2H) 3,50 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 1,25 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: $C_{15}H_{14}ClN_3O$, 287,08. observada 288,1 (M+1, MM API/IEN).

Ejemplo 28

5-metil-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetileno)indolin-2-ona

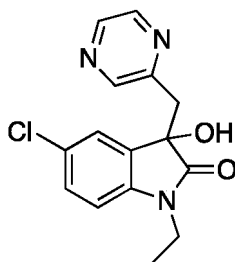


25

Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona. Rendimiento, 20 % RMN 1H (CDCl₃) δ 9,46 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,82 (c, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química: $C_{16}H_{15}N_3O$, 265,12, observada 266,2 (M+1, API).

Ejemplo 29

5-cloro-1-etil-3-hidroxi-3-(pirazin-2-ilmetil)indolin-2-ona

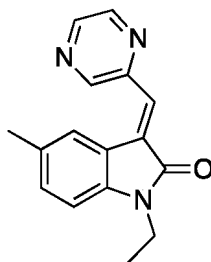


35

Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 5-cloro-1-etilindolin-2,3-diona y 2-metilpirazina. (rendimiento del 25 %). RMN 1H (CDCl₃) δ 8,49 (dd, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,66 (m, 2H) 3,30 (dd, 2H), 2,0 (s a, OH), 1,19 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: $C_{15}H_{14}ClN_3O_2$ 303,08 observada 304,1 (M+1, MM API/IEN).

40

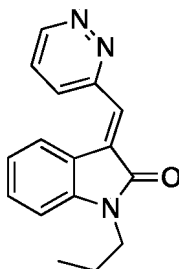
Ejemplo 30

1-etil-5-metil-3-(pirazin-2-ilmetileno)indolin-2-ona

5

Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 5-cloro-1-etilindolin-2,3-diona y 2-metilpirazina. (rendimiento del 10 %). RMN 1H (CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,75 (d, 1H) 3,83 (c, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,30 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₆H₁₅N₃O, 265,12, observada 266,2 (M+1, IEN).

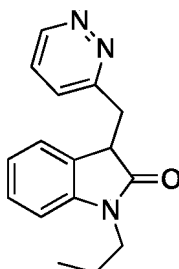
10

Ejemplo 31**1-propil-3-(piridazin-3-ilmetileno)indolin-2-ona**

15

Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 1-propilindolin-2,3-diona y 3-metilpiridazina. (rendimiento del 7 %). RMN 1H (CDCl₃) δ 9,22 (m, 1H), 8,97 (t, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H) 3,78 (t, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,02 (t, 3H). Fórmula química: C₁₆H₁₅N₃O 265,12, observada 266,1 (M+1, IEN).

20

Ejemplo 32**1-propil-3-(piridazin-3-ilmetil)indolin-2-ona**

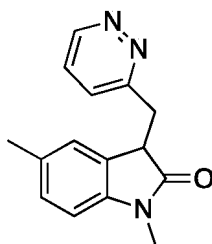
25

Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 1-propilindolin-2,3-diona y 3-metilpiridazina. Rendimiento, 15 %. RMN 1H (CDCl₃) δ 9,09 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,14 (t, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,47 (dd, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,0 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₆H₁₇N₃O, 267,14, observada 268,1 (M+1, MM API/IEN).

30

Ejemplo 33**1,5-dimetil-3-(piridazin-3-ilmetil)indolin-2-ona**

35

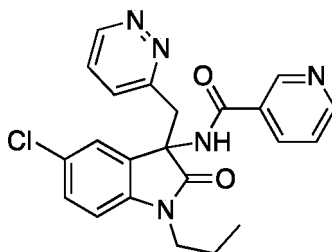


Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 5-metil-1-metilindolin-2,3-diona y 3-metilpiridazina. Rendimiento, 5 %. RMN 1H (CDCl₃) δ 9,12, (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,14 (t, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₅H₁₅N₃O

Masa exacta: 253,12, observada 254,2 (M+1, IEN).

Ejemplo 34

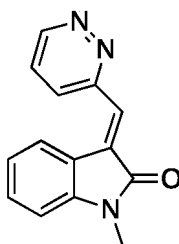
N-(5-cloro-2-oxo-1-propil-3-(piridazm-3-ilmetil)indolin-3-il)nicotinamida



Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando *N*-(5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-ilideno)nicotinamida y 3-metilpiridazina. Rendimiento, 5 %. RMN 1H (CDCl₃) δ 9,5 (s, 1H), 9,25 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,17 (dt, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,79 (t, 2H), 3,58 (d, 1H), 1,16 (d, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,04 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₂H₂₀ClN₅O₂, 421,13, observada 422,1 (M+1, API).

Ejemplo 35

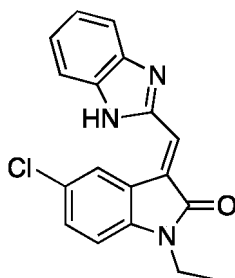
1-metil-3-(piridazin-3-ilmetileno)indolin-2-ona



Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 1-metilindolin-2,3-diona y 3-metilpiridazina. Rendimiento del 5 %. RMN 1H (CDCl₃) δ 9,21 (dd, 1H), 8,97 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,31 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₄H₁₁N₃O, 237,09, observada 238,1 (M+1, API).

Ejemplo 36

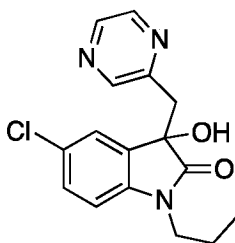
3-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metileno)-5-cloro-1-etilindolin-2-ona



5 Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 5-cloro-1-etilindolin-2,3-diona y 2-metilbenzoimidazol. Rendimiento, 20 %. RMN 1H (CDCl₃) δ 7,81 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,34 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 3,92 (c, 2H), 1,37 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₈H₁₄ClN₃O, 323,08, observada 324,1 (M+1, IEN).

Ejemplo 37

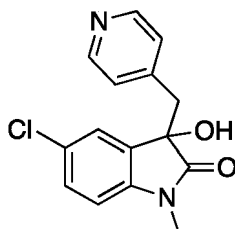
10 5-cloro-3-hidroxi-1-propil-3-(pirazin-2-ilmetil)indolin-2-ona



15 Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 5-cloro-1-propilindolin-2,3-diona y 2-metilpirazina. Rendimiento, 50 %. RMN 1H (CD₃OD) δ 8,38 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₆H₁₆ClN₃O₂, 317,09, observada 318,1 (M+1, MM API/IEN).

Ejemplo 38

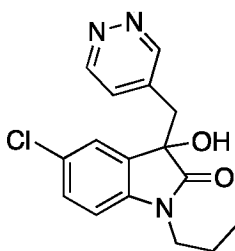
20 5-cloro-3-hidroxi-1-metil-3-(piridin-4-ilmetil)indolin-2-ona



25 Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 5-cloro-1-metilindolin-2,3-diona y 4-metilpiridina. Rendimiento, 70 %. RMN 1H (CD₃OD) δ 8,28 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,00 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₅H₁₃ClN₂O₂ 288,07, observada 289,1 (M+1, MM API/IEN).

30 Ejemplo 39

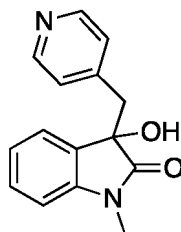
5-cloro-3-hidroxi-1-propil-3-(piridazin-4-ilmetil)indolin-2-ona



5 Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 5-cloro-1-propilindolin-2,3-diona y 4-metilpiridazina. Rendimiento, 20 %. RMN 1H (CD3OD) δ 8,96 (dd, 1H), 8,81 (dd, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,88 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,23 (d, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,79 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₆H₁₆ClN₃O₂, 317,09, observada 318,1 (M+1, MM API/IEN).

Ejemplo 40

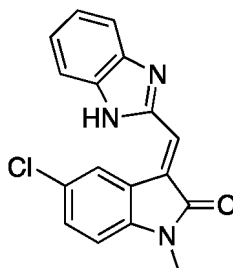
10 **3-hidroxi-1-metil-3-(piridin-4-ilmetil)indolin-2-ona**



15 Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 1-metilindolin-2,3-diona y 4-metilpiridina. Rendimiento, 40 %. RMN 1H (CD3OD) δ 8,26 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,81 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,00 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₅H₁₄N₂O₂, 254,11, observada 255,1 (M+1, MM API/IEN).

Ejemplo 41

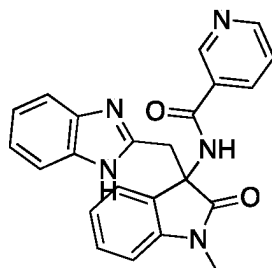
20 **(E)-3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metileno)-5-cloro-1-metilindolin-2-ona**



25 Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 5-cloro-1-metilindolin-2,3-diona y 2-metilbenzoimidazol. Rendimiento, 20 %. RMN 1H (CD3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 3,34 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₇H₁₂ClN₃O 309,07, observada 310,1 (M+1, MM API/IEN).

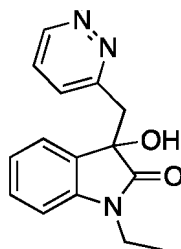
Ejemplo 42

30 **N-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1-metil-2-oxoindolin-3-il)nicotinamida**

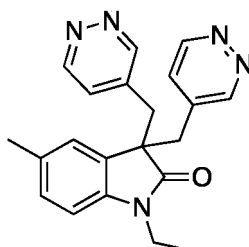


35 Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando N-(1-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)nicotinamida y 2-metilbenzoimidazol. Rendimiento, 20 %. RMN 1H (CD3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,71 (t, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 4H), 7,29 - 7,25 (m, 3H), 7,02 - 6,97 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,20 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₃H₁₉N₅O₂ 397,15, observada 398,1 (M+1, IEN).

40 **Ejemplo 43**

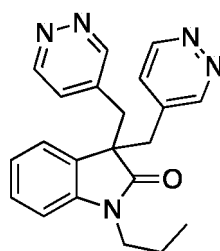
1-etil-3-hidroxi-3-(piridazin-3-ilmetil)indolin-2-ona

- 5 Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 1-etilindolin-2,3-diona y 3-metilpiridazina. Rendimiento, 22 %. RMN 1H (CD₃OD) δ 8,94 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 2H), 3,56 (dd, 2H), 1,10 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₅H₁₅N₃O₂ 269,12, observada 279,2 (M+1, MM API/IEN).

10 Ejemplo 44**1-etil-5-metil-3,3-bis(piridazin-4-ilmetil)indolin-2-ona**

- 15 Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 5-metil-1-etilindolin-2,3-diona y 4-metilpiridazina. Rendimiento, 40 %. RMN 1H (CDCl₃) δ bs (9,0, 4H), 7,42 (s, 2H), 7,18 (s a, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 3,38 (d, 2H) 3,29 (d, 2H), 3,14 (d, 2H), 2,43 (s, 3H), 0,62 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₁H₂₁N₅O 359,17, observada 360,1 (M+1, MM API/IEN).

20

Ejemplo 45**1-propil-3,3-bis(piridazin-4-ilmetil)indolin-2-ona**

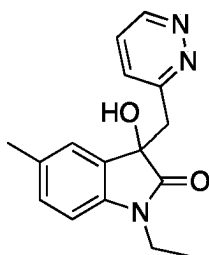
25

- Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 1-propilindolin-2,3-diona y 4-metilpiridazina. Rendimiento, 40 %. RMN 1H (CD₃OD) δ 8,83 (dd, 2H), 8,66 (s, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 4H), 6,63 (dd, 1H), 3,45 (dd, 4H), 3,25 (d, 2H), 1,10 (m, 2H), 0,49 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₁H₂₁N₅O 359,17, observada 360,2 (M+1, MM API/IEN).

30

Ejemplo 46**1-etil-3-hidroxi-5-metil-3-(piridazin-3-ilmetil)indolin-2-ona**

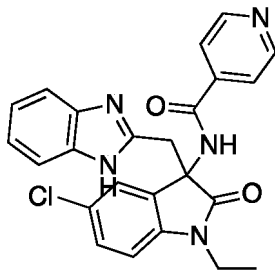
35



5 Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 5-metil-1-etilindolin-2,3-diona y 3-metilpiridazina. Rendimiento, 33 %. RMN 1H (CD3OD) δ 8,94 (dd, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,68 - 3,53 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,07 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₆H₁₇N₃O₂ 283,13, observada 284,1 (M+1, MM API/IEN).

Ejemplo 47

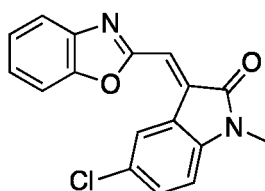
10 **N-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-cloro-1-etil-2-oxoindolin-3-il)isonicotinamida**



15 Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando N-(5-cloro-1-etil-2-oxoindolin-3-ilideno)isonicotinamida y 2-metilbenzimidazol. Rendimiento, 10 %. RMN 1H (CDCl₃) δ 8,73 (d, 2H), 7,85 (dd, 2H), 7,47 (dd, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 3H), 3,46 (d, 1H), 1,06 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₄H₂₀ClN₅O₂ 445,13, observada 446,1 (M+1, MM API/IEN).

20 **Ejemplo 48**

3-(benzo[d]oxazol-2-ilmetileno)-5-cloro-1-metilindolin-2-ona

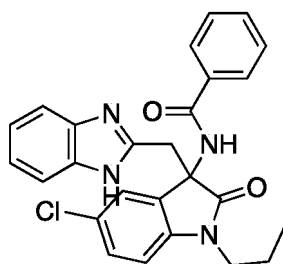


25 Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 5-cloro-1-metilindolin-2,3-diona y 2-metilbenzoxazol. Rendimiento, 35 %. RMN 1H (CD3OD) δ 9,33 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 3,28 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₇H₁₁ClN₂O₂, 310,05, observada 311,0 (M+1, MM API/IEN).

30

Ejemplo 49

N-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-il)benzamida

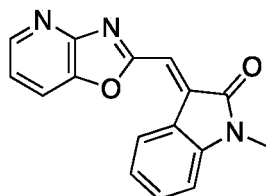


35

Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando *N*-(1-etil-2-oxoindolin-3-ilideno)benzamida y 2-metilbenzoimidazol. Rendimiento, 35 %. RMN 1H (CD3OD) δ 7,89 (dd, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 5H), 7,26 - 7,20 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 3H), 3,40 (d, 1H), 1,56 (m, 2H), 0,85 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₆H₂₃CIN₄O₂, 458,15 observada 459,1 (M+1, MM API/IEN).

Ejemplo 50

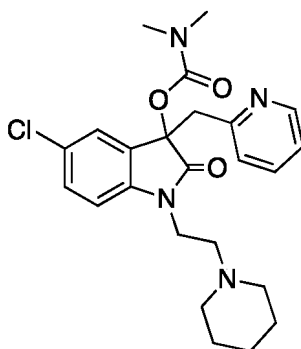
1-metil-3-(oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetileno)indolin-2-ona



Este compuesto se preparó de una manera similar a 1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando 1-metilindolin-2,3-diona y 2-metiloxazolo[4,5-*b*]piridina. Rendimiento del 15 %. RMN 1H (CD3OD) δ 9,32 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H) 3,30 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₁₆H₁₁N₃O₂, 277,09, observada 278,1 (M+1, MM API/IEN).

Ejemplo 51

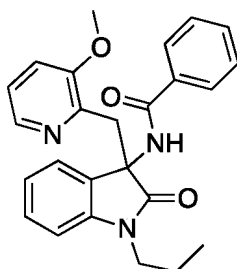
Dimetilcarbamato de 5-cloro-2-oxo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-3-(piridin-2-ilmetil)indolin-3-ilo



A un matraz secado al horno enfriado en argón, se le añadieron 5-cloro-3-hidroxi-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-3-(piridin-2-ilmetil)indolin-2-ona (0,025 gramos, 0,065 mmol) y DMAP (0,003 gramos, 0,025 mmol). Este se recogió en 0,65 ml de diclorometano anhidro. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilo (0,024 ml, 0,26 mmol) seguido de trietilamina (0,044 ml, 0,33 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, la reacción se diluyó con metanol, después se concentró. La purificación usando un Teledyne ISCO combiflash Rf sobre soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo) proporcionó el compuesto deseado. 6,0 mg, rendimiento del 20 %. RMN 1H (CD3OD) δ 8,35 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,44 - 3,31 (m, 7H), 3,10 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,87 (s a, 2H), 1,80 (s a, 2H), 1,67 (s a, 2H). Masa calculada para fórmula química: C₂₄H₂₂ClN₄O₃, 456,19, observada 457,2 (M+1, MM API/IEN).

Ejemplo 52

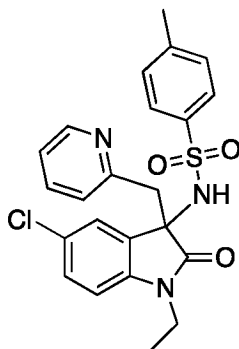
N-(3-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-oxo-1-propilindolin-3-il)benzamida



Este compuesto se preparó de una manera similar a 5-cloro-1-etil-3-(pirimidin-4-ilmetil)indolin-2-ona usando *N*-(1-propil-2-oxoindolin-3-ilideno)benzamida y 3-metoxi-2-metilpiridina. Rendimiento, 10 %. RMN 1H (CD₃OD) δ 8,25 (m, 1H), 7,80 (dd, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,47 (dd, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,31 (d, 1H), 3,23 (d, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,04 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₅H₂₅N₃O₃, 415,19, observada 416,2 (M+1, MM API/IEN).

Ejemplo 53

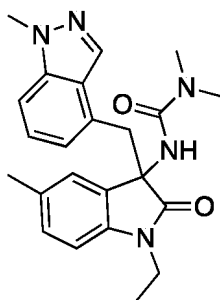
10 *N*-(5-cloro-1-etil-2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)indolin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida



A un vial secado al horno enfriado en argón equipado con una barra de agitación se le añadió *N*-(5-cloro-1-etil-2-oxoindolin-3-ilideno)-4-metilbencenosulfonamida (76 mg, 0,21 mmol, 0,3 M en 1,4-dioxano). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadieron 2-picolina (42 µl, 0,42 mmol) y ácido triflico (3,7 µl, 0,042 mmol). La mezcla se calentó usando un reactor de microondas Biotage en configuraciones normales a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción en bruto se concentró. La purificación se realizó usando un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte de sílice (gradiente de hexanos/acetato de etilo) seguido de cromatografía en fase inversa usando un soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para proporcionar el producto deseado con un rendimiento del 25% (24 mg). RMN 1H (CDCl₃) δ 8,70-8,63 (m, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,26 (d, 1H), 2,94 (d, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,31 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₃H₂₂ClN₃O₃S 455,11, observada, 456,1. (MM:IEN+APCI, M+1).

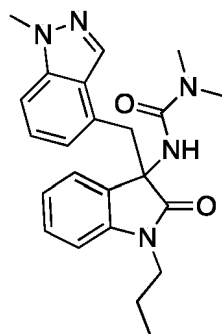
25 Ejemplo 54

3-(1-etil-5-metil-3-((1-metil-1*H*-indazol-4-il)metil)-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea



A un vial secado al horno enfriado en argón equipado con una barra de agitación se le añadió 3-(1-etil-5-metil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea (50 mg, 0,19 mmol, solución 0,5 M en tolueno). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió LiHMDS (0,29 ml, 0,29 mmol, solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió 4-(clorometil)-1-metil-1*H*-indazol (45 mg, 0,25 mmol, solución 0,5 M en DMF). La reacción se continuó agitando hasta que se consumió el material de partida. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetonitrilo. La capa acuosa se separó por sal y se lavó con acetonitrilo. Después, el material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación se logró mediante un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo) para proporcionar el material final con un rendimiento del 69% (53 mg). RMN 1H (CD₃OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 0,50 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₃H₂₇N₅O₂ 405,22, observada, 406,2. (MM:IEN+APCI, M+1).

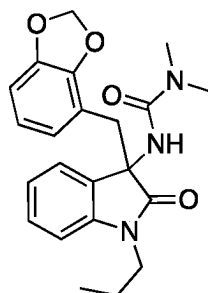
Ejemplo 55

1,1-dimetil-3-(3-((1-metil-1*H*-indazol-4-il)metil)-2-oxo-1-propilindolin-3-il)urea

5 Se preparó 1,1-dimetil-3-(3-((1-metil-1*H*-indazol-4-il)metil)-2-oxo-1-propilindolin-3-il)urea de una manera similar como 3-(1-etil-5-metil-3-((1-metil-1*H*-indazol-4-il)metil)-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea, usando 1,1-dimetil-3-(2-oxo-1-propilindolin-3-il)urea y 4-(clorometil)-1-metil-1*H*-indazol. La purificación se realizó usando un soporte de Teledyne ISCO combiflash C18 (agua con un gradiente de ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo) seguido de un soporte de sílice de Teledyne ISCO combiflash posterior (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado de acetonitrilo) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 45% (35 mg). RMN 1H (CD₃OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 0,92 (m, 2H), 0,49 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₃H₂₇N₅O₂ 405,22, observada, 406,2. (MM: IEN+APCI, M+1).

10

15

Ejemplo 56**3-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea**

20

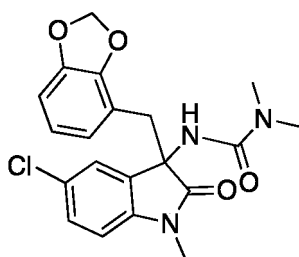
A un vial secado al horno enfriado en argón equipado con una barra de agitación se le añadió 1,1-dimetil-3-(2-oxo-1-propilindolin-3-il)urea (50 mg, 0,191 mmol, solución 0,3 M en tolueno). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió LiHMDS (0,25 ml, 0,25 mmol, solución 1,0 M en THF). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 4-(clorometil)benzo[*d*][1,3]dioxol (0,83 ml, 0,25 mmol, solución 0,3 M en DMF). La reacción se agitó hasta que se consumió el material de partida. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetonitrilo. La capa acuosa se separó por sal y se lavó con acetonitrilo. El material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de acetonitrilo) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 51% (38 mg). RMN 1H (CD₃OD) δ 7,12, (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,57 (m, 2H), 6,26 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,96 (s, 6H), 1,49 (m, 2H), 0,85 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₂H₂₅N₃O₄ 395,18, observada, 396,3. (MM: IEN+APCI, M+1).

25

30

Ejemplo 57**3-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-5-cloro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea**

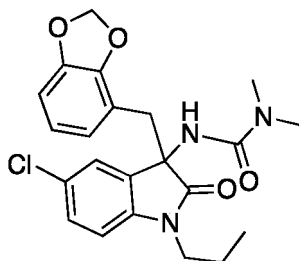
35



Se preparó 3-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-5-cloro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea de una manera similar a 3-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea, usando 3-(5-cloro-1-metil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea y 4-(clorometil)benzo[*d*][1,3]dioxol. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado abundante con acetonitrilo) seguido de un soporte posterior combiflash C18 de Teledyne ISCO (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 59% (35 mg). RMN 1H (CD₃OD) δ 7,16 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,60 (m, 3H), 6,35 (dd, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 3,38 (d, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,95 (d, 1H), 2,89 (s, 6H). Masa calculada para fórmula química: C₂₀H₂₀ClN₃O₄ 401,11, observada, 402,1. (MM: IEN+APCI, M+1).

Ejemplo 58

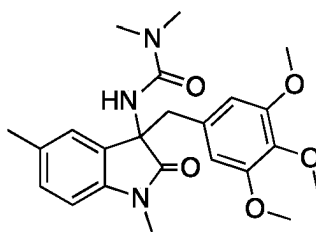
3-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea



Se preparó 3-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetil urea de una manera similar a 3-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-ilmetil)-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea, usando 3-(5-cloro-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea y 4-(clorometil)benzo[*d*][1,3]dioxol. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado abundante con acetonitrilo) seguido de un soporte posterior combiflash C18 de Teledyne ISCO (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 45% (23 mg). RMN 1H (CD₃OD) δ 7,16 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,59 (m, 2H), 6,33 (dd, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,89 (s, 6H), 1,47 (m, 2H), 0,84 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₂H₂₄ClN₃O₄ 429,15, observada, 430,2. (MM: IEN+APCI, M+1).

Ejemplo 59

3-(1,5-dimetil-2-oxo-3-(3,4,5-trimetoxibencil)indolin-3-il)-1,1-dimetilurea

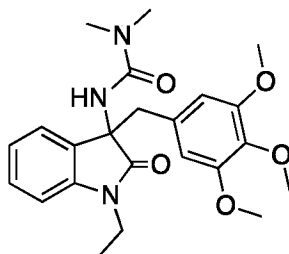


A un vial secado al horno enfriado en argón equipado con una barra de agitación se le añadió 3-(1,5-dimetil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea (50 mg, 0,20 mmol, solución 0,3 M en tolueno). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió LiHMDS (0,26 ml, 0,26 mmol, solución 1,0 M en THF). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 5-(clorometil)-1,2,3-trimetoxibenceno (57 mg, 0,26 mmol, solución 0,3 M en DMF). La reacción se agitó hasta que se consumió el material de partida. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetonitrilo. La capa acuosa se separó por sal y se lavó con acetonitrilo. El material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado abundante con acetonitrilo) seguido de un soporte posterior combiflash C18 de Teledyne ISCO (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para producir

el compuesto deseado con un rendimiento del 43% (37 mg). RMN 1H (CD₃OD) δ 7,16 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,56 (s, 6H), 3,17 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,90 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₃H₂₉N₃O₅ 427,21, observada, 428,2. (MM: IEN+APCI, M+1).

5 Ejemplo 60

3-(1-etil-2-oxo-3-(3,4,5-trimetoxibencil)indolin-3-il)-1,1-dimetilurea

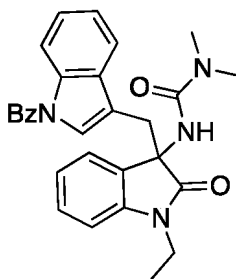


10 Se preparó 3-(1-etil-2-oxo-3-(3,4,5-trimetoxibencil)indolin-3-il)-1,1-dimetilurea de una manera similar a 3-(1,5-dimetil-2-oxo-3-(3,4,5-trimetoxibencil)indolin-3-il)-1,1-dimetilurea, usando 3-(1-etil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea y 5-(clorometil)-1,2,3-trimetoxibenceno. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado abundante con acetonitrilo) seguido de un soporte posterior combiflash C18 de Teledyne ISCO (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 35% (30 mg). RMN 1H (CD₃OD) δ 7,38 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,58 (s, 6H), 3,31 (m, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,90 (s, 6H), 0,76 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₃H₂₉N₃O₅ 427,21, observada, 428,2. (MM: IEN+APCI, M+1).

20

Ejemplo 61

3-(3-((1-benzoil-1H-indol-3-il)metil)-1-etil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea



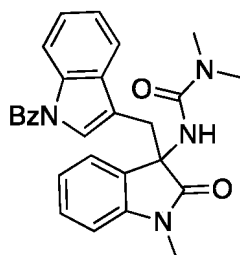
25

A un vial secado al horno enfriado en argón equipado con una barra de agitación se le añadió 3-(1-etil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea (50 mg, 0,20 mmol, solución 0,5 M en tolueno). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió LiHMDS (0,30 ml, 0,30 mmol, solución 1,0 M en THF). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió benzoato de (1-benzoil-1H-indol-3-il)metilo (93 mg, 0,26 mmol, solución 0,5 M en DMF). La reacción se agitó hasta que se consumió el material de partida. La reacción se detuvo con 30 µl de ácido acético glacial, se diluyó con agua y se extrajo con acetonitrilo. La capa acuosa se separó por sal y se lavó con acetonitrilo. El material orgánico combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado abundante con acetonitrilo) seguido de un soporte posterior combiflash C18 de Teledyne ISCO (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 37% (35 mg). RMN 1H (CD₃OD) δ 8,23 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,28 (m, 6H), 7,06 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 0,41 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₉H₂₈N₄O₃ 480,22, observada, 481,2. (MM: IEN+APCI, M+1).

35

40 Ejemplo 62

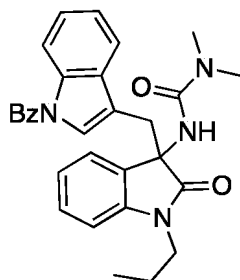
3-(3-((1-benzoil-1H-indol-3-il)metil)-1-metil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea



Se preparó 3-(3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-1-metil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea de una manera similar a 3-(3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-1-etil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea, usando 1,1-dimetil-3-(1-metil-2-oxoindolin-3-il)urea y benzoato de (1-benzoil-1*H*-indol-3-il)métilo como los materiales de partida. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado abundante con acetonitrilo) seguido de un soporte posterior combiflash C18 de Teledyne ISCO (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 35% (34 mg). RMN 1H (CD₃OD) δ 8,23 (d, 1H), (t, 1H), (m, 3H), (d, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,06 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,41 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,74 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₂₈H₂₆N₄O₃ 466,20, observada, 467,2. (MM: IEN+APCI, M+1).

Ejemplo 63

15 3-(3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea

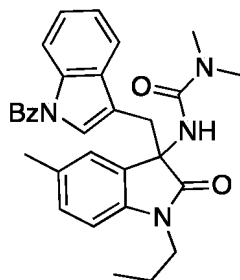


Se preparó 3-(3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea de una manera similar a 3-(3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-1-etil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea, usando 1,1-dimetil-3-(2-oxo-1-propilindolin-3-il)urea

y benzoato de (1-benzoil-1*H*-indol-3-il)métilo como materiales de partida. La purificación se realizó usando un soporte de sílice combiflash Teledyne ISCO (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado abundante con acetonitrilo) seguido de un soporte posterior combiflash C18 de Teledyne ISCO (agua con gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1%) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 22% (21 mg). RMN 1H (CD₃OD) δ 8,24 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,25 (m, 6H), 7,06 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 0,90 (m, 1H), 0,77 (m, 1H), 0,46 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₃₀H₃₀N₄O₃ 494,23, observada, 495,2. (MM: IEN+APCI, M+1).

Ejemplo 64

3-(3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-5-metil-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea

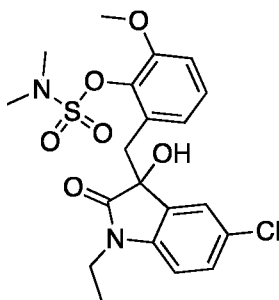


Se preparó 3-(3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-5-metil-2-oxo-1-propilindolin-3-il)-1,1-dimetilurea de una manera similar a 3-(3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-1-etil-2-oxoindolin-3-il)-1,1-dimetilurea, usando 1,1-dimetil-3-(5-metil-2-oxo-1-propilindolin-3-il)urea y benzoato de (1-benzoil-1*H*-indol-3-il)métilo como los materiales de partida. La purificación se realizó usando un soporte de Teledyne ISCO combiflash C18 (agua con un gradiente de ácido fórmico

al 0,1%/acetonitrilo) seguido de un soporte de sílice de Teledyne ISCO combiflash posterior (gradiente de hexanos/acetato de etilo seguido de un lavado de acetonitrilo) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 25% (45 mg). RMN 1H (CD₃OD) δ 8,25 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,27 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 0,86 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,43 (t, 3H). Masa calculada para fórmula química: C₃₁H₃₂N₄O₃ 508,25, observada, 509,3. (MM: IEN+APCI, M+1).

Ejemplo 65

10 Dimetilsulfamato de 2-((5-cloro-1-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)metil)-6-metoxifenilo



A un matraz de fondo redondo transparente cargado con 5-cloro-1-etil-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)indolin-2-ona (0,027 gramos, 0,078 mmol) se le añadió DMAP (0,003 gramos, 0,03 mmol) y se recogió en 1,0 ml de diclorometano. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (0,016 ml, 0,12 mmol) seguido de cloruro de N,N-dimetilsulfamilo (0,0083 ul, 0,078 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por CLEM. Una vez completa, la reacción se diluyó con metanol y se concentró. La purificación se realizó usando un combiflash Teledyne ISCO sobre soporte C18 (agua con gradiente de ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo) para producir el compuesto deseado con un rendimiento del 15% (5,2 mg). RMN 1H (CD₃OD) δ 7,23 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). Masa calculada para fórmula química, C₂₀H₂₃ClN₂O₆S, 454,10, observada 455,1 (MM; APCI/IEN, M+1).

Los compuestos de la invención se probaron en varios ensayos biológicos a continuación. Los resultados de estos ensayos indicaron que los compuestos de la invención mejoraron la bioenergética desregulada y, por tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos degenerativos, tales como daño retiniano.

Ejemplo 66

30 Ensayo de MTT

El compuesto bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) es un ion tetrazolio que se reduce a un tinte de formazán azul a través de varias familias de oxidoreductas dependientes de NAD(P)H. La formación del tinte de formazán a partir de MTT u otros tintes de tetrazolio relacionados se usan comúnmente como ensayo de viabilidad aunque, de hecho, el ensayo es un ensayo de capacidad metabólica. Aunque es cierto que las células muertas no pueden producir NAD(P)H, las células muy enfermas en agonía pueden exhibir niveles extremadamente altos de capacidad metabólica ya que intentan superar el estrés y es bien sabido que el MTT y los ensayos relacionados informan sobre la capacidad de las células de producir equivalentes reductores, y no proporciones de vivas-muertas. (Sumantran 2011). Como se muestra a continuación, se descubrió que el ensayo MTT era un ensayo metabólico útil cuando se vinculaba a ensayos bioenergéticos más específicos.

En este ensayo, las células 661W o C6 se mantuvieron en DMEM suplementado con suero al 10 %. Se sembraron 100 µl de células de 70.000 células/ml en cada pocillo de placas de 96 pocillos usando DMEM suplementado con suero al 5 %. A continuación, se dejó que las células crecieran hasta la confluencia durante 48 horas. Se añadieron compuestos representativos de la invención en 2 µl de medio y después se añadió ionóforo de calcio A23187 en 1 µl para una concentración final de 1 µM y después de 24 h, se añadieron 20 ul de MTT 2 µg/ml a cada pocillo y las células se incubaron durante otras 4 h, después de lo cual se añadieron 100 µl de SDS al 1 % en HCl acuoso 0,01 M a cada pocillo y las placas se incubaron durante la noche. La absorbancia se midió a 640 y 570 nm (corrección de fondo). El ionóforo A23187 1 µM provocó una pérdida de aproximadamente el 50 % en la señal de MTT a las 24 h. La protección se calculó como el aumento de la absorbancia de los grupos de tratamiento normalizados al control del vehículo.

Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos representativos de la invención proporcionaron una protección significativa contra la pérdida de capacidad metabólica mediada por calcio a bajas concentraciones:

Tabla 1 Ensayo de protección metabólica (MTT)

N.º de ejemplo	% de protección, concentración ^a
1	58 %, 1 pM
2	100 %, 50 pM
3	66 %, 100 pM
4	73 %, 100 pM
5	72 %, 500 pM
6	72 %, 50 pM
7	70 %, 800 pM
8	69 %, 500 pM
9	80 %, 800 pM
10	76 %, 50 pM
11	59 %, 50 pM
12	98 %, 1 nM
13	58 %, 100 pM
14	61 %, 50 pM
15	72 %, 100 pM
16	81 %, 50 pM
17	85 %, 100 pM
18	83 %, 100 pM
19	85 %, 100 pM
20	73 %, 100 pM
21	58 %, 100 pM
22	68 %, 100 pM
23	59 %, 50 pM
24	58 %, 100 pM
25	53 %, 800 pM
26	64 %, 50 pM
27	69 %, 100 pM
28	72 %, 500 pM
29	75 %, 1 nM
30	71 %, 100 pM
31	72 %, 500 pM
32	62 %, 1 nM
33	49 %, 50 pM
34	50 %, 100 pM
35	68 %, 1 nM
36	55 %, 100 pM
37	63 %, 1 nM
38	54 %, 100 pM
39	53 %, 100 pM
40	50 %, 50 pM
41	70 %, 1 nM
42	55 %, 1 nM
43	63 %, 800 pM
44	51 %, 800 pM
45	59 %, 100 pM
46	50 %, 100 pM
47	74 %, 500 pM
48	82 %, 800 pM
49	64 %, 100 pM
50	61 %, 1 nM
51	50 %, 100 pM
52	56 %, 800 pM
53	46 %, 50 pM
54	62 %, 100 pM
55	68 %, 1 nM
56	51 %, 100 pM
57	58 %, 1 nM
58	70 %, 800 pM
59	57 %, 50 pM
60	57, 100 pM
61	60 %, 100 pM

(continuación)

N.º de ejemplo	% de protección, concentración ^a
62	54 %, 100 pM
63	66 %, 500 pM
64	56 %, 500 pM
65	48 %, 100 pM

^aConcentración a la que se observa la máxima protección

Ejemplo 67**5 Degeneración retiniana**

Los datos *in vitro* demostraron que los compuestos de la invención mitigaban la pérdida de capacidad metabólica mitocondrial inducida por la oxidación y el calcio. Se razonó que las actividades de los compuestos les permitirían proteger contra la pérdida de fotorreceptores en modelos animales degenerativos de la retina. Por tanto, se usaron modelos de degeneración de la retina de ratón que resultan del estrés oxidativo y/o la sobrecarga de calcio.

Modelo de ratón *Rd1* de RP

Para la sobrecarga de calcio *in vitro*, se utilizó el ratón *rd1* (por ejemplo, Farber *et al.*, 1995). El genotipo del ratón *rd1* tiene una mutación en la subunidad β del gen de la fosfodiesterasa. Esta mutación da como resultado altos niveles de GMPc, dejando un mayor número de canales controlados por GMPc en estado abierto, permitiendo que el calcio intracelular se eleve a niveles tóxicos y una rápida degeneración de los bastones. El déficit genético y la patología retiniana son muy similares a los observados en los pacientes con RP dependiente de β PDE. En estos ratones, la degeneración del fotorreceptor de bastón comenzó después del día 10 posnatal (P10) y progresó rápidamente. El día 21, solo queda una fila de fotorreceptores, que representa los conos. Esta retina es susceptible de replicar el desarrollo y la degeneración de la retina en cultivos de órganos (Ogilvie *et al.*, 2001). Para probar la efectividad terapéutica potencial, los compuestos se añadieron al medio de cultivo comenzando el día después del inicio del cultivo (equivalente al día 11 posnatal) y se reemplazaron cada 48 horas. Se evaluaron los efectos sobre la degeneración morfológica de las células fotorreceptoras en el equivalente al día 21 posnatal. En ratones *rd1* control, más del ~90 % de los fotorreceptores son eliminados por P21 (puntuación promedio de retina: $2,3 \pm 0,24$ filas de fotorreceptores). Por otra parte, los ratones tratados con compuestos representativos de la invención (gotas para los ojos una vez al día) retuvieron significativamente más células fotorreceptoras (Tabla 2):

Tabla 2

N.º de ejemplo	vehículo <i>rd1</i> (n.º de filas)	protección <i>rd1</i> (concentración; n.º de filas; valor P)
10	$1,81 \pm 0,09$	(10 nM) $2,51 \pm 0,25$ (P = 0,04)

Modelo de ratón *Rd10* de RP

Para la sobrecarga de calcio, se utilizó el ratón *rd10* (por ejemplo, Phillips *et al.*, 2008). El genotipo del ratón *rd10* tiene una mutación en la subunidad β del gen de la fosfodiesterasa. Esta mutación da como resultado altos niveles de GMPc, dejando un mayor número de canales controlados por GMPc en estado abierto, permitiendo que el calcio intracelular se eleve a niveles tóxicos y una rápida degeneración de los bastones. El déficit genético y la patología retiniana son muy similares a los observados en los pacientes con RP dependiente de β PDE. En estos ratones, la degeneración del fotorreceptor de bastón comenzó después del día 10 posnatal (P10), progresando rápidamente. La respuesta máxima del electroretinograma, que mide la función de la retina en respuesta a la luz, se produce a las 3 semanas de edad y no es detectable a los 2 meses de edad. Para probar la efectividad terapéutica potencial, las gotas para los ojos se formularon en Myrj al 0,1 % en solución salina al 0,9 %, se aplicaron una vez al día a partir del día de la apertura de los ojos (día 14 postnatal) y se evaluó su efecto sobre la degeneración morfológica de las células fotorreceptoras en el día 25 postnatal. En ratones *rd10* control, más del ~75 % de los fotorreceptores son eliminados por P25 (puntuación promedio de retina: $2,3 \pm 0,24$ filas de fotorreceptores). Por otra parte, los ratones tratados con compuestos representativos de la invención (gotas para los ojos una vez al día) retuvieron significativamente más células fotorreceptoras (Tabla 3):

Tabla 3

N.º de ejemplo	vehículo <i>Rd10</i> (n.º de filas)	protección <i>rd10</i> (concentración; n.º de filas; valor P)
10	$2,3 \pm 0,23$	(100 mM) $2,8 \pm 0,48$ (P < 0,005)

50 Ejemplo 68**Ensayo de modelo de luz**

El ensayo del modelo de luz se acepta generalmente como un modelo de degeneración macular relacionada con la edad (DMAE). Se ha demostrado que la luz como factor ambiental es tóxica para los fotorreceptores de los bastones

si la retina ha estado expuesta a altos niveles de luz durante un largo período de tiempo; y el estrés oxidativo se ha implicado como el principal desencadenante de la muerte celular. En particular, el daño oxidativo se ha detectado por inmunohistoquímica, detectando la presencia de proteínas oxidadas y tirosina-fosforiladas, así como la regulación positiva de antioxidantes endógenos tales como la tioredoxina y la glutatión peroxidasa. De forma análoga, se ha descubierto que los antioxidantes exógenos protegen la retina de los roedores del daño de la luz. Se ha proporcionado evidencia indirecta adicional de la participación del estrés oxidativo en la degeneración de los fotorreceptores mediante el tratamiento de retinas fotodañadas con antioxidantes tales como dimetiltiourea, o el tratamiento de ratas desafiadas por N-metil-N-nitrosourea (MNU) con el antioxidante DHA.

El ensayo de modelo de luz se usó para probar adicionalmente el potencial terapéutico de los compuestos de la invención. Los fotorreceptores de animales albinos son muy sensibles a la luz constante, careciendo del pigmento RPE para protegerlos. Por lo tanto, los ratones Balb/c se expusieron a luz continua durante 7 días, lo que provocó la pérdida de aproximadamente el 50 % de las células fotorreceptoras medidas mediante histología. Para probar la efectividad terapéutica potencial, las gotas para los ojos se formularon en Myrj al 0,1 % en solución salina al 0,9 %, se aplicaron una vez al día durante el período de exposición a la luz, y su efecto se evaluó sobre la degeneración inducida por la luz de las células fotorreceptoras morfológica y electrofisiológicamente, 10 días después del inicio de la exposición a CL. En ratones control BALB/c, la luz constante dio como resultado la eliminación del ~50 % de los fotorreceptores (puntuación promedio de retina: $4,3 \pm 0,25$ filas de fotorreceptores). Basándose en la posición de la fuente de luz, la mitad ventral de la retina está más gravemente afectada que la mitad dorsal (la ventral tiene normalmente ~2 filas menos que la mitad dorsal). De forma interesante, algunos compuestos tienen efectos diferenciales en las dos mitades, teniendo normalmente un mayor efecto en la mitad de la retina que se ve más gravemente afectada por la luz. El efecto máximo de los compuestos representativos de la invención (gotas para los ojos una vez al día) se informa en la Tabla 4:

Tabla 4

N.º de ejemplo	Vehículo LD (n.º de filas)	Protección LD (concentración, n.º de filas; valor P)
10	$3,8 \pm 0,20$	(100 mM) $5,8 \pm 0,34$ (P < 0,001)
12	$3,8 \pm 0,20$	(100 mM) $4,87 \pm 0,22$ (P < 0,01)
17	$5,71 \pm 0,14$	(100 mM) $6,48 \pm 0,13$ (P < 0,001)

Como se ve en los ejemplos anteriores, los compuestos de la invención mitigan la pérdida de capacidad mitocondrial oxidativa y mediada por calcio en líneas celulares y protegen a los fotorreceptores de la muerte celular en varios modelos de degeneración de la retina.

Referencias

Acosta ML, Fletcher EL, Azizoglu S, Foster LE, Farber DB, Kalloniatis M: Early markers of retinal degeneration in rd/rd mice. *Mol Vis* 2005, 11:717-728.

Acosta ML, Shin YS, Ready S, Fletcher EL, Christie DL, Kalloniatis M. Retinal metabolic state of the proline-23-histidine rat model of retinitis pigmentosa. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010 Mar;298(3):C764-74. doi: 10.1152/ajpcell.00253.2009. Epub 23 de dic de 2009. PubMed PMID: 20032515.

Barot M, Gokulgandhi MR, Mitra AK. Mitochondrial dysfunction in retinal diseases. *Curr Eye Res*. dic de 2011;36(12): 1069-77. doi: 10.3109/02713683.2011.607536. Epub 6 de oct de 2011. Review. PubMed PMID: 21978133.

Beal DM, Jones LH. Molecular scaffolds using multiple orthogonal conjugations: applications in chemical biology and drug discovery. *Angew Chem Int Ed Engl*. 25 de jun de 2012;51(26):6320-6. doi: 10.1002/anie.201200002. Epub 19 de abr de 2012. Review. PubMed PMID: 22517597.

Beeson CC, Beeson GC, Schnellmann RG. A high-throughput respirometric assay for mitochondrial biogenesis and toxicity. *Anal Biochem*. 1 de sep de 2010;404(1):75-81. doi: 10.1016/j.ab.2010.04.040. Epub 11 de may de 2010. PubMed PMID: 20465991; PubMed Central PMCID: PMC2900494.

Booij JC, van Soest S, Swagemakers SM, Essing AH, Verkerk AJ, van der Spek PJ, Gorgels TG, Bergen AA. Functional annotation of the human retinal pigment epithelium transcriptome. *BMC Genomics*. 20 de abr de 2009;10:164. doi: 10.1186/1471-2164-10-164. PubMed PMID: 19379482; PubMed Central PMCID: PMC2679759.

Bruce JE. *In vivo* protein complex topologies: sights through a cross-linking lens. *Proteomics*. may de 2012; 12(10): 1565-75. doi: 10.1002/pmic.201100516. Review. PubMed PMID: 22610688.

Catoire M, Mensink M, Boekschoten MV, Hangelbroek R, Muller M, Schrauwen P, Kersten S. Pronounced effects of acute endurance exercise on gene expression in resting and exercising human skeletal muscle. *PLoS One*. 2012;7(11):e51066. doi: 10.1371/journal.pone.0051066. Epub 30 de nov de 2012. PubMed PMID: 23226462; PubMed Central PMCID: PMC3511348.

- Cavalier-Smith T, Chao EE. Phylogeny of choanozoa, apusozoa, and other protozoa and early eukaryote megaevolution. *J Mol Evol.* may de 2003;56(5):540-63. PubMed PMID: 12698292.
- 5 Cazares LH, Troyer DA, Wang B, Drake RR, Semmes OJ. MALDI tissue imaging: from biomarker discovery to clinical applications. *Anal Bioanal Chem.* 2011 Jul;401(1):17-27. doi: 10.1007/s00216-011-5003-6. Epub 4 de may de 2011. Review. PubMed PMID: 21541816.
- 10 Chaurand P, Cornett DS, Caprioli RM. Molecular imaging of thin mammalian tissue sections by mass spectrometry. *Curr Opin Biotechnol.* ago de 2006;17(4):431-6. Epub 16 de jun de 2006. Review. PubMed PMID: 16781865.
- Chen YA, Almeida JS, Richards AJ, Muller P, Carroll RJ, Rohrer B. A nonparametric approach to detect nonlinear correlation in gene expression. *J Comput Graph Stat.* 1 de sep de 2010; 19(3): 552-568. PubMed PMID: 20877445; PubMed Central PMCID: PMC2945392.
- 15 Copple IM. The Keap1-Nrf2 cell defense pathway--a promising therapeutic target? *Adv Pharmacol.* 2012;63:43-79. doi: 10.1016/B978-0-12-398339-8.00002-1. Review. PubMed PMID: 22776639.
- 20 Court FA, Coleman MP. Mitochondria as a central sensor for axonal degenerative stimuli. *Trends Neurosci.* jun de 2012;35(6):364-72. doi: 10.1016/j.tins.2012.04.001. Epub 11 de may de 2012. Review. PubMed PMID: 22578891.
- Dai C, Cazares LH, Wang L, Chu Y, Wang SL, Troyer DA, Semmes OJ, Drake RR, Wang B. Using boronolectin in MALDI-MS imaging for the histological analysis of cancer tissue expressing the sialyl Lewis X antigen. *Chem Commun (Camb).* 7 de oct de 2011;47(37):10338-40. doi: 10.1039/clcc11814e. Epub 19 de ago de 2011. PubMed PMID: 21853197.
- 25 Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ, Birch DG, Heckenlively JR, Pierce EA, Weinstock GM. Targeted high-throughput DNA sequencing for gene discovery in retinitis pigmentosa. *Adv Exp Med Biol.* 2010;664:325-31. doi: 10.1007/978-1-4419-1399-9_37. PubMed PMID: 20238032; PubMed Central PMCID: PMC2909649.
- 30 De Jesús-Cortés H, Xu P, Drawbridge J, Estill SJ, Huntington P, Tran S, Britt J, Tesla R, Morlock L, Naidoo J, Melito LM, Wang G, Williams NS, Ready JM, McKnight SL, Pieper AA. Neuroprotective efficacy of aminopropyl carbazoles in a mouse model of Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 16 de oct de 2012;109(42):17010-5. doi: 10.1073/pnas.1213956109. Epub 1 de oct de 2012. PubMed PMID: 23027934; PubMed Central PMCID: PMC3479520.
- 35 Demos C, Bandyopadhyay M, Rohrer B. Identification of candidate genes for human retinal degeneration loci using differentially expressed genes from mouse photoreceptor dystrophy models. *Mol Vis.* 5 de sep de 2008; 14:1639-49. PubMed PMID: 18776951; PubMed Central PMCID: PMC2529471.
- 40 Dong SQ, Xu HZ, Xia XB, Wang S, Zhang LX, Liu SZ. Activation of the ERK 1/2 and STAT3 signaling pathways is required for 661W cell survival following oxidant injury. *Int J Ophthalmol.* 2012;5(2):138-42. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2012.02.04. Epub 18 de abr de 2012. PubMed PMID: 22762037; PubMed Central PMCID: PMC3359025.
- 45 Egger A, Samardzija M, Sothilingam V, Tanimoto N, Lange C, Salatino S, Fang L, Garcia-Garrido M, Beck S, Okoniewski MJ, Neutzner A, Seeliger MW, Grimm C, Handschin C. PGC-1 α determines light damage susceptibility of the murine retina. *PLoS One.* 2012;7(2):e31272. doi: 10.1371/journal.pone.0031272. Epub 13 de feb de 2012. PubMed PMID: 22348062; PubMed Central PMCID: PMC3278422.
- 50 Estrada-Cuzcano A, Roepman R, Cremers FP, den Hollander AI, Mans DA. Non-syndromic retinal ciliopathies: translating gene discovery into therapy. *Hum Mol Genet.* 15 de oct de 2012;21(R1):R11-24. Epub 26 de jul de 2012. PubMed PMID:22843501.
- 55 Falk MJ, Zhang Q, Nakamaru-Ogiso E, Kannabiran C, Fonseca-Kelly Z, Chakarova C, Audo I, Mackay DS, Zeitz C, Borman AD, Staniszevska M, Shukla R, Palavalli L, Mohand-Said S, Waseem NH, Jalali S, Perin JC, Place E, Ostrovsky J, Xiao R, Bhattacharya SS, Consugar M, Webster AR, Sahel JA, Moore AT, Berson EL, Liu Q, Gai X, Pierce EA. NMNAT1 mutations cause Leber congenital amaurosis. *Nat Genet.* sep de 2012;44(9): 1040-5. doi: 10.1038/ng.2361. Epub 29 de jul de 2012. PubMed PMID: 22842227; PubMed Central PMCID: PMC3454532.
- 60 Farber DB, Lolley RN: Cyclic guanosine monophosphate: elevation in degenerating photoreceptor cells of the C3H mouse retina. *Science* 1974, 186:449-451.
- Farber DB: From mice to men: the cyclic GMP phosphodiesterase gene in vision and disease. *The Proctor Lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995, 36(2):263-275.
- 65 Ferrick DA, Neilson A, Beeson C. Advances in measuring cellular bioenergetics using extracellular flux. *Drug Discov*

- Today. mar de 2008;13(5-6):268-74. doi: 10.1016/j.drudis.2007.12.008. Epub 13 de feb de 2008. Review. PubMed PMID: 18342804.
- 5 Fox DA, Poblenz AT, He L: Calcium overload triggers rod photoreceptor apoptotic cell death in chemical-induced and inherited retinal degenerations. *Ann NY Acad Sci* 1999, 893:282-285.
- Gilliam JC, Chang JT, Sandoval IM, Zhang Y, Li T, Pittler SJ, Chiu W, Wensel TG. Three-dimensional architecture of the rod sensory cilium and its disruption in retinal neurodegeneration. *Cell*. 21 de nov de 2012; 151(5):1029-41. doi: 10.1016/j.cell.2012.10.038. PubMed PMID: 23178122.
- 10 Graymore C: Metabolism of the Developing Retina. 7. Lactic Dehydrogenase Isoenzyme in the Normal and Degenerating Retina. a Preliminary Communication. *Exp Eye Res* 1964, 89:5-8.
- 15 Hartong DT, Dange M, McGee TL, Berson EL, Dryja TP, Colman RF. Insights from retinitis pigmentosa into the roles of isocitrate dehydrogenases in the Krebs cycle. *Nat Genet*. oct de 2008;40(10):1230-4. doi: 10.1038/ng.223. Epub 2008 Sep 21. PubMed PMID: 18806796; PubMed Central PMCID: PMC2596605.
- 20 Ho CH, Piotrowski J, Dixon SJ, Baryshnikova A, Costanzo M, Boone C. Combining functional genomics and chemical biology to identify targets of bioactive compounds. *Curr Opin Chem Biol*. feb de 2011;15(1):66-78. doi: 10.1016/j.cbpa.2010.10.023. Epub 17 de nov de 2010. Review. PubMed PMID: 21093351.
- 25 Ibebunjo C, Chick JM, Kendall T, Eash JK, Li C, Zhang Y, Vickers C, Wu Z, Clarke BA, Shi J, Cruz J, Fournier B, Brachat S, Gutzwiller S, Ma Q, Markovits J, Broome M, Steinkrauss M, Skuba E, Galarneau JR, Gygi SP, Glass DJ. Genomic and proteomic profiling reveals reduced mitochondrial function and disruption of the neuromuscular junction driving rat sarcopenia. *Mol Cell Biol*. ene de 2013;33(2):194-212. doi: 10.1128/MCB.01036-12. Epub 29 de oct de 2012. PubMed PMID: 23109432.
- 30 Jaliffa C, Ameqrane I, Dansault A, Leemput J, Vieira V, Lacassagne E, Provost A, Bigot K, Masson C, Menasche M, Abitbol M. Sirt1 involvement in rd10 mouse retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. ago de 2009;50(8):3562-72. doi: 10.1167/iovs.08-2817. Epub 30 de abr de 2009. PubMed PMID: 19407027.
- 35 Jarrett SG, Rohrer B, Perron NR, Beeson C, Boulton ME. Assessment of mitochondrial damage in retinal cells and tissues using quantitative polymerase chain reaction for mitochondrial DNA damage and extracellular flux assay for mitochondrial respiration activity. *Methods Mol Biol*. 2013;935:227-43. doi: 10.1007/978-1-62703-080-9_16. PubMed PMID: 23150372.
- Jewett JC, Bertozzi CR. Cu-free click cycloaddition reactions in chemical biology. *Chem Soc Rev*. abr de 2010;39(4):1272-9. Review. PubMed PMID: 20349533; PubMed Central PMCID: PMC2865253.
- 40 Kanan Y, Moiseyev G, Agarwal N, Ma JX, Al-Ubaidi MR. Light induces programmed cell death by activating multiple independent proteases in a cone photoreceptor cell line. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. ene de 2007;48(1):40-51. PubMed PMID: 17197514.
- 45 Kandpal RP, Rajasimha HK, Brooks MJ, Nellisery J, Wan J, Qian J, Kern TS, Swaroop A. Transcriptome analysis using next generation sequencing reveals molecular signatures of diabetic retinopathy and efficacy of candidate drugs. *Mol Vis*. 2012;18:1123-46. Epub 2 de may de 2012. PubMed PMID: 22605924; PubMed Central PMCID: PMC3351417.
- 50 Karbowski M, Neutzner A. Neurodegeneration as a consequence of failed mitochondrial maintenance. *Acta Neuropathol*. feb de 2012;123(2): 157-71. doi: 10.1007/s00401-011-0921-0. Epub 7 de dic de 2011. Review. PubMed PMID: 22143516.
- 55 Kroeger H, Messah C, Ahern K, Gee J, Joseph V, Matthes MT, Yasumura D, Gorbatyuk MS, Chiang WC, Lavail MM, Lin JH. Induction of Endoplasmic Reticulum Stress Genes, BiP and Chop, in Genetic and Environmental Models of Retinal Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 9 de nov de 2012;53(12):7590-9. doi: 10.1167/iovs. 12-10221. PubMed PMID: 23074209; PubMed Central PMCID: PMC3495601.
- 60 Krysko DV, Agostinis P, Krysko O, Garg AD, Bachert C, Lambrecht BN, Vandenabeele P. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. *Trends Immunol*. abr de 2011;32(4): 157-64. doi: 10.1016/j.it.2011.01.005. Epub 19 de feb de 2011. Review. PubMed PMID: 21334975.
- Kunchithapautham K, Rohrer B: Apoptosis and Autophagy in Photoreceptors Exposed to Oxidative Stress. *Autophagy* 2007, 3(5).
- 65 Lenz EM, Wilson ID: Analytical strategies in metabonomics. *J Proteome Res* 2007, 6(2):443-458.

- Lin JH, Lavail MM. Misfolded proteins and retinal dystrophies. *Adv Exp Med Biol.* 2010;664:115-21. doi: 10.1007/978-1-4419-1399-9_14. Review. PubMed PMID: 20238009; PubMed Central PMCID: PMC2955894.
- 5 Liu Q, Tan G, Levenkova N, Li T, Pugh EN Jr, Rux JJ, Speicher DW, Pierce EA. The proteome of the mouse photoreceptor sensory cilium complex. *Mol Cell Proteomics.* ago de 2007;6(8):1299-317. Epub 9 de may de 2007. PubMed PMID: 17494944; PubMed Central PMCID: PMC2128741.
- 10 Liu Q, Zhang Q, Pierce EA. Photoreceptor sensory cilia and inherited retinal degeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2010;664:223-32. doi: 10.1007/978-1-4419-1399-9_26. Review. PubMed PMID: 20238021; PubMed Central PMCID: PMC2888132.
- Lohr HR, Kuntchithapautham K, Sharma AK, Rohrer B: Multiple, parallel cellular suicide mechanisms participate in photoreceptor cell death. *Exp Eye Res* 2006, 83(2):380-389.
- 15 Lohr HR, Kuntchithapautham K, Sharma AK, Rohrer B. Multiple, parallel cellular suicide mechanisms participate in photoreceptor cell death. *Exp Eye Res.* ago de 2006;83(2):380-9. Epub 19 de abr de 2006. Erratum in: *Exp Eye Res.* dic de 2006;83(6): 1522. PubMed PMID: 16626700.
- 20 MacMillan KS, Naidoo J, Liang J, Melito L, Williams NS, Morlock L, Huntington PJ, Estill SJ, Longgood J, Becker GL, McKnight SL, Pieper AA, De Brabander JK, Ready JM. Development of proneurogenic, neuroprotective small molecules. *J Am Chem Soc.* 9 de feb de 2011;133(5):1428-37. doi: 10.1021/ja108211m. Epub 2011 Jan 6. PubMed PMID: 21210688; PubMed Central PMCID: PMC3033481.
- 25 Mamidyala SK, Finn MG. In situ click chemistry: probing the binding landscapes of biological molecules. *Chem Soc Rev.* abr de 2010;39(4):1252-61. doi: 10.1039/b901969n. Epub 1 de mar de 2010. Review. PubMed PMID: 20309485.
- 30 Mandal MN, Patlolla JM, Zheng L, Agbaga MP, Tran JT, Wicker L, Kasus-Jacobi A, Elliott MH, Rao CV, Anderson RE. Curcumin protects retinal cells from light-and oxidant stress-induced cell death. *Free Radic Biol Med.* 1 de mar de 2009;46(5):672-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.006. Epub 24 de dic de 2008. PubMed PMID: 19121385; PubMed Central PMCID: PMC2810836.
- 35 Marina N, Sajic M, Bull ND, Hyatt AJ, Berry D, Smith KJ, Martin KR. Lamotrigine monotherapy does not provide protection against the loss of optic nerve axons in a rat model of ocular hypertension. *Exp Eye Res.* nov de 2012; 104:1-6. doi: 10.1016/j.exer.2012.09.002. Epub 2012 Sep 13. PubMed PMID: 22982756.
- Mattson MP, Kroemer G: Mitochondria in cell death: novel targets for neuroprotection and cardioprotection. *Trends Mol Med* 2003, 9(5): 196-205.
- 40 McKnight SL. Back to the future: molecular biology meets metabolism. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2011;76:403-11. doi: 10.1101/sqb.2012.76.013722. Epub 17 de abr de 2012. Review. PubMed PMID: 22510749.
- 45 Mueller EE, Schaier E, Brunner SM, Eder W, Mayr JA, Egger SF, Nischler C, Oberkofler H, Reitsamer HA, Patsch W, Sperl W, Kofler B. Mitochondrial haplogroups and control region polymorphisms in age-related macular degeneration: a case-control study. *PLoS One.* 2012;7(2):e30874. doi: 10.1371/journal.pone.0030874. Epub 13 de feb de 2012. PubMed PMID: 22348027; PubMed Central PMCID: PMC3278404.
- 50 Mulikidjanian AY, Galperin MY, Makarova KS, Wolf YI, Koonin EV. Evolutionary primacy of sodium bioenergetics. *Biol Direct.* 1 de abr de 2008;3:13. doi: 10.1186/1745-6150-3-13. PubMed PMID: 18380897; PubMed Central PMCID: PMC2359735.
- 55 Nicholas PC, Kim D, Crews FT, Macdonald JM: (1)H NMR-Based Metabolomic Analysis of Liver, Serum, and Brain Following Ethanol Administration in Rats. *Chem Res Toxicol* 2007. Nixon E, Simpkins JW. Neuroprotective effects of nonfeminizing estrogens in retinal photoreceptor neurons. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 12 de jul de 2012;53(8):4739-47. doi: 10.1167/iovs.12-9517. Impresión jul de 2012. PubMed PMID: 22700711.
- 60 O'Toole JF, Liu Y, Davis EE, Westlake CJ, Attanasio M, Otto EA, Seelow D, Nurnberg G, Becker C, Nuutinen M, Karppa M, Ignatius J, Uusimaa J, Pakanen S, Jaakkola E, van den Heuvel LP, Fehrenbach H, Wiggins R, Goyal M, Zhou W, Wolf MT, Wise E, Helou J, Allen SJ, Murga-Zamalloa CA, Ashraf S, Chaki M, Heeringa S, Chernin G, Hoskins BE, Chaib H, Gleeson J, Kusakabe T, Suzuki T, Isaac RE, Quarumby LM, Tennant B, Fujioka H, Tuominen H, Hassinen I, Lohi H, van Houten JL, Rotig A, Sayer JA, Rolinski B, Freisinger P, Madhavan SM, Herzer M, Madignier F, Prokisch H, Nurnberg P, Jackson PK, Khanna H, Katsanis N, Hildebrandt F. Individuals with mutations in XPNPEP3, which encodes a mitochondrial protein, develop a nephronophthisis-like nephropathy. *J Clin Invest.* mar de 2010 Mar;120(3):791-802. doi: 10.1172/JCI40076. Epub 22 de feb de 2010. Erratum in: *J Clin Invest.* abr de 2010;120(4):1362. Jackson, Peter [corregido a Jackson, Peter K]. PubMed PMID: 20179356; PubMed Central PMCID: PMC2827951.
- 65

- Osborne NN, Del Olmo-Aguado S. Maintenance of retinal ganglion cell mitochondrial functions as a neuroprotective strategy in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 19 de sep de 2012. doi: pii: S1471-4892(12)00159-2. 10.1016/j.coph.2012.09.002. [Epub antes de la impresión] PubMed PMID: 22999653.
- 5 Pappas DJ, Gabatto PA, Oksenberg D, Khankhanian P, Baranzini SE, Gan L, Oksenberg JR. Transcriptional expression patterns triggered by chemically distinct neuroprotective molecules. *Neuroscience*. 13 de dic de 2012;226:10-20. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.007. Epub 2012 Sep 15. PubMed PMID: 22986168; PubMed Central PMCID: PMC3489981.
- 10 Pereira DA, Williams JA. Origin and evolution of high throughput screening. *Br J Pharmacol*. sep de 2007;152(1):53-61. Epub 2 de jul de 2007. Review. PubMed PMID: 17603542; PubMed Central PMCID: PMC1978279.
- 15 Perron NR, Beeson C, Rohrer B. Early alterations in mitochondrial reserve capacity; a means to predict subsequent photoreceptor cell death. *J Bioenerg Biomembr*. 23 de oct de 2012. [Epub antes de la impresión] PubMed PMID: 23090843.
- 20 Phillips MJ, Walker TA, Choi HY, Faulkner AE, Kim MK, Sidney SS, Boyd AP, Nickerson JM, Boatright JH, Pardue MT. Tauroursodeoxycholic acid preservation of photoreceptor structure and function in the rd10 mouse through postnatal day 30. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. may de 2008;49(5):2148-55. PubMed PMID: 18436848.
- 25 Pieper AA, Xie S, Capota E, Estill SJ, Zhong J, Long JM, Becker GL, Huntington P, Goldman SE, Shen CH, Capota M, Britt JK, Kotti T, Ure K, Brat DJ, Williams NS, MacMillan KS, Naidoo J, Melito L, Hsieh J, De Brabander J, Ready JM, McKnight SL. Discovery of a proneurogenic, neuroprotective chemical. *Cell*. 9 de jul de 2010; 142(1):39-51. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.018. PubMed PMID: 20603013; PubMed Central PMCID: PMC2930815.
- Pierce EA, Quinn T, Meehan T, McGee TL, Berson EL, Dryja TP: Mutations in a gene encoding a new oxygen-regulated photoreceptor protein cause dominant retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 1999, 22(3):248-254.
- 30 Pierce EA: Pathways to photoreceptor cell death in inherited retinal degenerations. *Bioessays* 2001,23(7):605-618.
- Qin LX, Beyer RP, Hudson FN, Linford NJ, Morris DE, Kerr KF. Evaluation of methods for oligonucleotide array data via quantitative real-time PCR. *BMC Bioinformatics*. 17 de ene de 2006;7:23. PubMed PMID: 16417622; PubMed Central PMCID: PMC1360686.
- 35 Rezaie T, McKercher SR, Kosaka K, Seki M, Wheeler L, Viswanath V, Chun T, Joshi R, Valencia M, Sasaki S, Tozawa T, Satoh T, Lipton SA. Protective effect of carnosic Acid, a pro-electrophilic compound, in models of oxidative stress and light-induced retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 27 de nov de 2012;53(12):7847-54. doi: 10.1167/iops.12-10793. PubMed PMID: 23081978; PubMed Central PMCID: PMC3508754.
- 40 Richards AJ, Muller B, Shotwell M, Cowart LA, Rohrer B, Lu X. Assessing the functional coherence of gene sets with metrics based on the Gene Ontology graph. *Bioinformatics*. 15 de jun de 2010;26(12):i79-87. doi: 10.1093/bioinformatics/btq203. PubMed PMID: 20529941; PubMed Central PMCID: PMC2881388.
- 45 Richards TA, Cavalier-Smith T. Myosin domain evolution and the primary divergence of eukaryotes. *Nature*. 25 de ago de 2005;436(7054):1113-8. PubMed PMID: 16121172.
- Rohrer B, Matthes MT, LaVail MM, Reichardt LF: Lack of p75 receptor does not protect photoreceptors from light-induced cell death. *Exp Eye Res* 2003, 76(1):125-129
- 50 Rohrer B, Pinto FR, Hulse KE, Lohr HR, Zhang L, Almeida JS. Multidestructive pathways triggered in photoreceptor cell death of the rd mouse as determined through gene expression profiling. *J Biol Chem*. 1 de oct de 2004;279(40):41903-10. Epub 24 de jun de 2004. PubMed PMID: 15218024.
- 55 Ronquillo CC, Bernstein PS, Baehr W. Senior-Løken syndrome: A syndromic form of retinal dystrophy associated with nephronophthisis. *Vision Res*. 15 de dic de 2012;75:88-97. doi: 10.1016/j.visres.2012.07.003. Epub 20 de jul de 2012. PubMed PMID: 22819833; PubMed Central PMCID: PMC3504181.
- 60 Sancho-Pelluz J, Alavi MV, Sahaboglu A, Kustermann S, Farinelli P, Azadi S, van Veen T, Romero FJ, Paquet-Durand F, Ekström P. Excessive HDAC activation is critical for neurodegeneration in the rd1 mouse. *Cell Death Dis*. 2010;1:e24. doi: 10.1038/cddis.2010.4. PubMed PMID: 21364632; PubMed Central PMCID: PMC3032332.
- 65 Sancho-Pelluz J, Arango-Gonzalez B, Kustermann S, Romero FJ, van Veen T, Zrenner E, Ekström P, Paquet-Durand F. Photoreceptor cell death mechanisms in inherited retinal degeneration. *Mol Neurobiol*. dic de 2008;38(3):253-69. doi: 10.1007/s12035-008-8045-9. Epub 4 de nov de 2008. Review. PubMed PMID: 18982459.

- SanGiovanni JP, Arking DE, Iyengar SK, Elashoff M, Clemons TE, Reed GF, Henning AK, Sivakumaran TA, Xu X, DeWan A, Agrön E, Rochtchina E, Sue CM, Wang JJ, Mitchell P, Hoh J, Francis PJ, Klein ML, Chew EY, Chakravarti A. Mitochondrial DNA variants of respiratory complex I that uniquely characterize haplogroup T2 are associated with increased risk of age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2009;4(5):e5508. doi: 10.1371/journal.pone.0005508. Epub 12 de may de 2009. PubMed PMID: 19434233; PubMed Central PMCID: PMC2677106.
- Schrier SA, Falk MJ. Mitochondrial disorders and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*. sep de 2011;22(5):325-31. doi: 10.1097/ICU.0b013e328349419d. Review. PubMed PMID: 21730846.
- Sharma AK, Rohrer B. Calcium-induced calpain mediates apoptosis via caspase-3 in a mouse photoreceptor cell line. *J Biol Chem* 2004, 279(34):35564-35572.
- Sharma AK, Rohrer B. Calcium-induced calpain mediates apoptosis via caspase-3 in a mouse photoreceptor cell line. *J Biol Chem*. 20 de ago de 2004;279(34):35564-72. Epub 18 de jun de 2004. PubMed PMID: 15208318.
- Sharma AK, Rohrer B. Sustained elevation of intracellular cGMP causes oxidative stress triggering calpain-mediated apoptosis in photoreceptor degeneration. *Curr Eye Res*. mar de 2007;32(3):259-69. PubMed PMID: 17453946.
- Shimazaki H, Hironaka K, Fujisawa T, Tsuruma K, Tozuka Y, Shimazawa M, Takeuchi H, Hara H. Edaravone-loaded liposome eye drops protect against light-induced retinal damage in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 21 de sep de 2011;52(10):7289-97. doi: 10.1167/iovs.11-7983. Impresión sep de 2011. PubMed PMID: 21849425.
- Smith JJ, Kenney RD, Gagne DJ, Frushour BP, Ladd W, Galonek HL, Israelian K, Song J, Razvadauskaite G, Lynch AV, Carney DP, Johnson RJ, Lavu S, Iffland A, Elliott PJ, Lambert PD, Elliston KO, Jirousek MR, Milne JC, Boss O. Small molecule activators of SIRT1 replicate signaling pathways triggered by calorie restriction *in vivo*. *BMC Syst Biol*. 10 de mar de 2009;3:31. doi: 10.1186/1752-0509-3-31. PubMed PMID: 19284563; PubMed Central PMCID: PMC2660283.
- Spinazzi M, Cazzola S, Bortolozzi M, Baracca A, Loro E, Casarin A, Solaini G, Sgarbi G, Casalena G, Cenacchi G, Malena A, Frezza C, Carrara F, Angelini C, Scorrano L, Salviati L, Vergani L. A novel deletion in the GTPase domain of OPA1 causes defects in mitochondrial morphology and distribution, but not in function. *Hum Mol Genet*. 1 de nov de 2008;17(21):3291-302. doi: 10.1093/hmg/ddn225. Epub 4 de ago de 2008. PubMed PMID: 18678599.
- Stone J, Maslim J, Valter-Kocsi K, Mervin K, Bowers F, Chu Y, Barnett N, Provis J, Lewis G, Fisher SK et al. Mechanisms of photoreceptor death and survival in mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 1999, 18(6):689-735.
- Sumantran VN. Cellular chemosensitivity assays: an overview. *Methods Mol Biol*. 2011;731:219-36. doi: 10.1007/978-1-61779-080-5_19. Review. PubMed PMID: 21516411.
- Tan E, Ding XQ, Saadi A, Agarwal N, Naash MI, Al-Ubaidi MR: Expression of cone-photoreceptor-specific antigens in a cell line derived from retinal tumors in transgenic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004, 45(3):764-768.
- Tan E, Ding XQ, Saadi A, Agarwal N, Naash MI, Al-Ubaidi MR. Expression of cone-photoreceptor-specific antigens in a cell line derived from retinal tumors in transgenic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. mar de 2004;45(3):764-8. PubMed PMID: 14985288; PubMed Central PMCID: PMC2937568.
- Tesla R, Wolf HP, Xu P, Drawbridge J, Estill SJ, Huntington P, McDaniel L, Knobbe W, Burket A, Tran S, Starwalt R, Morlock L, Naidoo J, Williams NS, Ready JM, McKnight SL, Pieper AA. Neuroprotective efficacy of aminopropyl carbazoles in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 16 de oct de 2012;109(42):17016-21. doi: 10.1073/pnas.1213960109. Epub 1 de oct de 2012. PubMed PMID: 23027932; PubMed Central PMCID: PMC3479516.
- Travis GH: Mechanisms of cell death in the inherited retinal degenerations. *Am J Hum Genet* 1998, 62(3):503-508.
- Trifunovic D, Sahaboglu A, Kaur J, Menci S, Zrenner E, Ueffing M, Arango-Gonzalez B, Paquet-Durand F. Neuroprotective strategies for the treatment of inherited photoreceptor degeneration. *Curr Mol Med*. jun de 2012;12(5):598-612. Review. PubMed PMID: 22515977.
- Tu BP, Mohler RE, Liu JC, Dombek KM, Young ET, Synovec RE, McKnight SL. Cyclic changes in metabolic state during the life of a yeast cell. *Proc Natl Acad Sci USA*. 23 de oct de 2007;104(43):16886-91. Epub 16 de oct de 2007. PubMed PMID: 17940006; PubMed Central PMCID: PMC2040445.
- Van Bergen NJ, Crowston JG, Kearns LS, Staffieri SE, Hewitt AW, Cohn AC, Mackey DA, Trounce IA. Mitochondrial oxidative phosphorylation compensation may preserve vision in patients with OPA1-linked autosomal dominant optic

atrophy. PLoS One. 2011;6(6):e21347. doi: 10.1371/journal.pone.0021347. Epub 22 de jun de 2011. PubMed PMID: 21731710; PubMed Central PMCID: PMC3120866.

5 Vingolo EM, De Mattia G, Giusti C, Forte R, Laurenti O, Pannarale MR: Treatment of nonproliferative diabetic retinopathy with Defibrotide in noninsulin-dependent diabetes mellitus: a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 1999, 77(3):315-320.

10 Wenzel A, Grimm C, Samardzija M, Reme CE: Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2005, 24(2):275-306.

Whitfield JF, Chakravarthy BR. The neuronal primary cilium: driver of neurogenesis and memory formation in the hippocampal dentate gyrus? *Cell Signal*. sep de 2009;21(9): 1351-5. doi: 10.1016/j.cellsig.2009.02.013. Epub 26 de feb de 2009. Review. PubMed PMID: 19249355.

15 Winkler BS, Pourcho RG, Starnes C, Slocum J, Slocum N. Metabolic mapping in mammalian retina: a biochemical and 3H-2-deoxyglucose autoradiographic study. *Exp Eye Res*. sep de 2003;77(3):327-37. PubMed PMID: 12907165.

20 Winkler BS. Letter to the editor: Comments on retinal metabolic state in P23H and normal retinas. *Am J Physiol Cell Physiol*. jul de 2010;299(1):C185; author reply C186-7. doi: 10.1152/ajpcell.00109.2010. PubMed PMID: 20554913.

25 Yamada Y, Hidefumi K, Shion H, Oshikata M, Haramaki Y. Distribution of chloroquine in ocular tissue of pigmented rat using matrix-assisted laser desorption/ionization imaging quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 15 de jun de 2011;25(11): 1600-8. doi: 10.1002/rcm.5021. PubMed PMID: 21594935.

30 Yang L, Nyalwidhe JO, Guo S, Drake RR, Semmes OJ. Targeted identification of metastasis-associated cell-surface sialoglycoproteins in prostate cancer. *Mol Cell Proteomics*. jun de 2011;10(6):M1 10.007294. doi: 10.1074/mcp.M110.007294. Epub 29 de mar de 2011. PubMed PMID: 21447706; PubMed Central PMCID: PMC3108840.

35 Ying W. NAD⁺ and NADH in cellular functions and cell death. *Front Biosci*. 1 de sep de 2006; 11:3129-48. Review. PubMed PMID: 16720381.

Farber, D.B., From mice to men: the cyclic GMP phosphodiesterase gene in vision and disease. *The Proctor Lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1995. 36(2): p. 263-275.

40 Farber, D.B. y R.N. Lolley, Cyclic guanosine monophosphate: elevation in degenerating photoreceptor cells of the C3H mouse retina. *Science*, 1974. 186: p. 449-451.

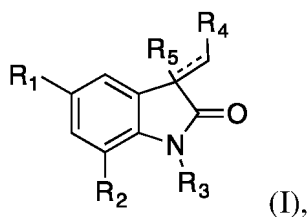
Fox, D.A., A.T. Poblenz y L. He, Calcium overload triggers rod photoreceptor apoptotic cell death in chemical-induced and inherited retinal degenerations. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1999. 893: p. 282-285.

45 Ogilvie, J.M., *et al.*, A reliable method for organ culture of neonatal mouse retina with long-term survival. *J. Neurosci. Methods*, 1999. 87(1): p. 57-65.

50 Debe entenderse que la invención no se limita a las realizaciones particulares de la invención descritas anteriormente, ya que pueden hacerse variaciones de las realizaciones particulares y aún estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

en donde:

R₁ y R₂ son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;
R₃ es alquilo inferior, ramificado o sin ramificar, opcionalmente sustituido con -CF₃ o piperidina;
R₄ es:

10

- (i) fenilo, opcionalmente mono, bi o trisustituido independientemente con alcoxi, hidroxilo, -OC(O)CH₃, -OC(O)CH₂OCH₃, -OC(O)-alquilo inferior, -OC(O)NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -OSO₂N(CH₃)₂ u -OC(O)N(CH₃)₂;
(ii) metil-1*H*-indazolilo,
(iii) benzo[*d*][1,3]dioxolilo,
(iv) benzo[*d*]imidazolilo,
(v) benzoil-1*H*-indolilo;
(vi) benzo[*d*]oxazolilo
(vii) oxazolol[4,5-*b*]piridinilo o
(viii) un grupo heteroarilo de 6 miembros que tiene uno o más carbonos del anillo reemplazados por N;

15

20

R₅ es -OR₆;

R₆ es, , -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)-O-1,3-dioxolan-4-il)metilo, -;

25

siendo dicho alquilo inferior un radical alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a nueve átomos de carbono y

el símbolo --- indica un enlace sencillo o doble,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ es hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ es alquilo inferior, siendo dicho alquilo inferior un radical alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a nueve átomos de carbono o halógeno.

35

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ es metilo o cloro.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₂ es hidrógeno.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₃ es alquilo inferior sin sustituir, siendo dicho alquilo inferior un radical alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a nueve átomos de carbono.

40

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₃ es metilo, etilo, pentilo, butilo, isobutilo, isopentilo o metilpentilo.

45

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₃ es trifluoroetilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₄ es fenilo sin sustituir.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₄ es fenilo mono, bi o trisustituido independientemente con alcoxi o hidroxilo.

50

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₄ es fenilo bisustituido independientemente con alcoxi, hidroxilo, -OC(O)CH₃, -OC(O)CH₂OCH₃, -OC(O)-alquilo inferior, siendo dicho alquilo inferior un radical alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a nueve átomos de carbono, -OC(O)NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -OSO₂N(CH₃)₂ u -OC(O)N(CH₃)₂.

55

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₄ es metil-1*H*-indazolilo, benzo[*d*][1,3]dioxolilo, benzo[*d*]imidazolilo, benzoil-1*H*-indolilo, benzo[*d*]oxazolilo u oxazolol[4,5-*b*]piridinilo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R4 es un grupo heteroarilo de 6 miembros que tiene uno o más carbonos del anillo reemplazados por N.
- 5 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R4 es pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o piridinilo.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:
- 10 2-metoxiacetato de 2-((5-cloro-1-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)metil)-6-metoxifenilo;
dimetilcarbamato de 5-cloro-1-etil-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo;
carbonato de (1,3-dioxolan-4-il)metil (5-cloro-1-etil-3-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-2-oxoindolin-3-ilo);
dimetilcarbamato de 1-etil-3-(2-hidroxi-3,4-dimetoxibencil)-5-metil-2-oxoindolin-3-ilo;
dimetilcarbamato de 3-((1-benzoil-1*H*-indol-3-il)metil)-2-oxo-1-propilindolin-3-ilo;
dimetilcarbamato de 3-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)metil)-5-cloro-1-metil-2-oxoindolin-3-ilo;
15 dimetilcarbamato de 5-cloro-2-oxo-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-3-(piridin-2-ilmetil)indolin-3-ilo.
16. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno degenerativo, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable a un paciente que lo necesite.
- 25 18. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el vehículo para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad o trastorno degenerativo es retinosis pigmentaria.
19. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el vehículo para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad o trastorno degenerativo es una enfermedad degenerativa de la retina.
- 30 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para prevenir el daño mitocondrial inducido por calcio o por oxidante o la pérdida de la capacidad respiratoria mitocondrial en una célula susceptible de la misma en donde el daño mitocondrial inducido por calcio o inducido por oxidantes o la pérdida de la capacidad respiratoria mitocondrial comprende un exceso de GMPc que aumenta el número de canales de cationes activados por GMPc en una configuración abierta, permitiendo un influjo de Ca²⁺ en la célula, comprendiendo dicho método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35