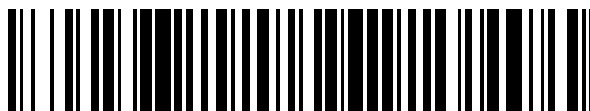


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 448**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2007** **E 07702185 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013** **EP 1973910**

54 Título: **Inhibidores de proteína quinasa de pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona 2-indolinona**

30 Prioridad:

27.01.2006 CN 200610003229

15.03.2006 CN 200610065001

30.08.2006 CN 200610122000

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2013

73 Titular/es:

**SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO.
LTD. (100.0%)
279 Wenjing Road Minhang District
Shanghai 200-245, CN**

72 Inventor/es:

**TANG, PENG CHO;
SU, YIDONG;
ZHANG, LEI y
XIAO, LU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 426 448 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

Inhibidores de proteína quinasa de pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona 2-indolinona

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una serie de compuestos heterocíclicos de seis miembros pirrolocondensados, especialmente a nuevos derivados de 2-(2-oxoindolina-3-iliden)metil-6,7-dihidro-1H-Pirrol[3,2-c]piridina-4(5H)-ona, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y al uso terapéutico de los mismos, en particular a su uso farmacéutico como inhibidores de la proteína tirosina quinasa.

Antecedentes

La transcripción de la señal celular es un mecanismo fundamental mediante el que se transmiten los estímulos extracelulares al interior de las células y posteriormente se regulan diversos procedimientos celulares. Estas señales regulan una gran diversidad de respuestas físicas en las células incluyendo proliferación, diferenciación, apoptosis y motilidad. Las señales extracelulares toman la forma de una gran diversidad de factores solubles que incluyen factores de crecimiento así como factores paracrin, autocrin y endocrin. Mediante la unión a receptores específicos de transmembrana, los ligandos de los factores de crecimiento comunican las señales extracelulares a las rutas de señalización intracelulares, causando de ese modo que la célula individual responda a las señales extracelulares. Muchos de estos procedimientos de transducción de señal usan el procedimiento reversible de la fosforilación de proteínas que involucra proteína quinasas y fosfatasa específicas.

Las proteína quinasas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de los grupos hidroxilo de los residuos de tirosina, serina y treonina de las proteínas, mientras que las proteína fosfatasa hidrolizan los restos fosfato en los sustratos de proteína fosforilados. La función opuesta de las proteína quinasas y las proteína fosfatasa equilibra y regula el flujo de señales en los procedimientos de transducción de señal. El estado de fosforilación de una proteína puede afectar a su conformación, actividad enzimática, y localización celular, y se modifica a través de acciones recíprocas de proteína quinasas y proteína fosfatasa. La fosforilación es un importante mecanismo de regulación en los procedimientos de transducción de señal y las aberraciones en el procedimiento dan como resultado una diferenciación, transformación y crecimiento celulares anormales. Por ejemplo, se ha descubierto que una célula se puede convertir en cancerosa en virtud de la transformación de una parte de su ADN en un oncogén. Varios de tales oncogenes codifican proteínas que son receptoras para factores de crecimiento, por ejemplo tirosina quinasas. Las tirosina quinasas también pueden mutar a formas constitutivamente activas que resultan en la transformación de una diversidad de células humanas. Alternativamente, la sobreexpresión de las enzimas tirosina quinasas normales también puede resultar en una proliferación celular anormal.

Existen dos clases de PK, las proteína tirosina quinasas (PTK) y las serina-treonina quinasas (STK). Las PTK fosforilan un residuo de tirosina de una proteína. Las STK fosforilan una serina y/o una treonina de una proteína. Las tirosina quinasas pueden ser no sólo de tipo receptor (que tienen dominios extracelular, de transmembrana e intracelular) sino también de tipo no receptor (que son completamente intracelulares). Uno de los aspectos principales de la actividad de las PTK es su relación con los receptores de factores de crecimiento que son proteínas de superficie celular. Los receptores de factores de crecimiento con actividad de PTK se conocen como tirosina quinasas receptoras ("RTK"). Se han identificado aproximadamente 90 tirosina quinasas en el genoma humano, de las que aproximadamente 60 son de tipo receptor y aproximadamente 30 son de tipo no receptor. Estas se pueden categorizar en 20 subfamilias de tirosina quinasas receptoras de acuerdo con las familias de factores de crecimiento a las que se unen y en 10 subfamilias de tirosina quinasas no receptoras (Robinson y col., Oncogene, 2000, 19, 5548-5557). La clasificación incluye la familia de EGF de tirosina quinasas receptoras tales como los receptores EGF, TGF α , Neu y erbB, la familia de insulina de tirosina quinasas receptoras tales como los receptores de insulina y de IGF1 y el receptor relacionado con la insulina (IRR) y la familia de Clase III de tirosina quinasas receptoras tales como las tirosina quinasas receptoras del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), por ejemplo los receptores de PDGF α y PDGF β , la tirosina quinasa receptora de factor de células madre (SCF RTK, comúnmente conocido como c-Kit), la tirosina quinasa receptora de tirosina quinasa 3 relacionada con fms (Flt3) y la tirosina quinasa del receptor 1 del factor estimulante de colonias (CSF-1R), que juegan papeles críticos en el control del crecimiento y de la diferenciación celular y son mediadores clave de las señales celulares que conducen a la producción de factores de crecimiento y citoquinas (Schlessinger y Ullrich, Neuron 1992, 9, 383). Una lista parcial, no limitante, de tales quinasas incluye Abl, ARaf, ATK, ATM, bcr-abl, Blk, BRaf, Brk, Btk, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CHK, AuroraA, AuroraB, AuroraC, cfms, c-fms, c-Kit, c-Met, cRaf1, CSF1R, CSK, c-Src, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, ERK1, ERK2, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, Fps, Frk, Fyn, GSK, gsk3a, gsk3b, Hck, Chk, Axl, Pim-1, Plh-1, IGF-1R, IKK, IKK1, IKK2, IKK3, INS-R, quinasa unida a Integrina, Jak, JAK1, JAK2, JAK3, JNK, JNK, Lck, Lyn, MEK, MEK1, MEK2, p38, PDGFR, PIK, PKB1, PKB2, PKB3, PKC, PKCa, PKCb, PKCd, PKCe, PKCg, PKC1, PKCm, PKCz, PLK1, quinasa tipo polo, PYK2, tie1, tie2, TrkA, TrkB, TrkC, UL13, UL97, VEGF-R1, VEGF-R2, Yes y Zap70. Las proteína quinasas también se han visto implicadas como objetivos en trastornos del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Alzheimer (Mandelkow, E. M. y col. FEBS Lett. 1992, 314, 315; Sengupta, A. y col. Mol. Cell. Biochem. 1997, 167,99), sensación de dolor (Yashpal, K. J. Neurosci. 1995, 15, 3263-72), trastornos inflamatorios tales como artritis (Badger, J. Pharmn Exp. Ther. 1996, 279, 1453), psoriasis (Dvir, y col., J. Cell Biol. 1991, 113, 857), enfermedades óseas

tales como osteoporosis (Tanaka y *col.*, Nature, 1996, 383, 528), cáncer (Hunter y Pines, Cell 1994, 79, 573), aterosclerosis (Hajjar y Pomerantz, FASEB J. 1992, 6, 2933), trombosis (Salari, FEBS 1990, 263, 104), trastornos metabólicos tales como diabetes (Borthwick, A. C. y *col.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995, 210, 738), trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos tales como angiogénesis (Strawn y *col.* Cáncer Res. 1996, 56, 3540; Jackson y *col.* J. Pharm. Exp. Ther. 1998, 284, 687), reestenosis (Buchdunger y *col.*, Proc. Nat. Acad Sci USA 1991, 92, 2258), enfermedades autoinmunes y rechazo a trasplante (Bolen y Brugge, Ann. Rev. Immunol. 1997, 15, 371) y enfermedades infecciosas tales como infecciones virales (Littler, E. Nature 1992, 358, 160), y fúngicas (Lum, R. T. PCT Int Appl., documento WO 9805335 A1 980212).

La transducción de señal mediada por las RTK se inicia mediante la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguido de la dimerización del receptor, la estimulación transitoria de la actividad de proteína tirosina quinasa intrínseca y la fosforilación. De ese modo se crean los sitios de unión para las moléculas de transducción de señal intracelular y conduce a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplasmática que facilita la respuesta celular apropiada (por ejemplo, división celular, homeostasis metabólica, y respuestas al microentorno extracelular).

Con respecto a la las tirosina quinasas receptoras, también se ha mostrado que los sitios de fosforilación de tirosina funcionan como sitios de unión de alta afinidad para dominios SH2 (homología src) de moléculas de señalización. Se han identificado varias proteínas sustrato intracelulares que se asocian con tirosina quinasas receptoras. Estas se pueden dividir en dos grupos principales: (1) sustratos que tienen un dominio catalítico; y (2) sustratos que carecen de tal dominio pero sirven como adaptadores y se asocian con moléculas catalíticamente activas. La especificidad de las interacciones entre receptores o proteínas y los dominios SH2 de esos sustratos se determina mediante los residuos de aminoácidos que rodean directamente al residuo de tirosina fosforilado. Las diferencias en las afinidades de unión entre los dominios SH2 y las secuencias de aminoácidos que rodean los residuos de fosfotirosina en receptores particulares se corresponden con las diferencias observadas en sus perfiles de fosforilación de sustrato. Estas observaciones sugieren que la función de cada tirosina quinasa receptora se determina no sólo mediante su patrón de expresión y la disponibilidad de ligandos sino también mediante la formación de rutas de transducción de señal corriente abajo que se activan mediante un receptor particular. Por lo tanto, la fosforilación proporciona una importante etapa de regulación que determina la selectividad de las rutas de señalización reclutadas mediante receptores específicos de factores de crecimiento, así como receptores de factores de diferenciación. Se ha mostrado que la expresión aberrante o las mutaciones en las proteína tirosina quinasas conduce a la proliferación celular incontrolada (por ejemplo, crecimiento tumoral maligno) o a defectos en procedimientos de desarrollo clave.

Se ha identificado que tales formas mutadas o sobreexpresadas de las tirosina quinasas están presentes en una gran parte de los cánceres comunes humanos tales como leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) incluyendo adenocarcinomas y cáncer de pulmón de células escamosas, cáncer gastrointestinal incluyendo cáncer de colon, rectal y de estómago, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer de ovario y cáncer pancreático. A medida que se ensayen otros tejidos tumorales humanos, se espera que se establezca adicionalmente la prevalencia y relevancia generalizadas de las tirosina quinasas. Por ejemplo, se ha mostrado que la tirosina quinasa EGFR muta y/o se sobreexpresa en varios cánceres humanos incluyendo tumores de pulmón, cabeza y cuello, tracto gastrointestinal, mama, esófago, ovario, útero, vejiga y tiroides.

Una subfamilia se denomina RTK "HER" o "Erb", que incluye EGFR (receptor del factor del crecimiento epitelial), HER2, HER3 y HER4. Estos RTK consisten en un dominio de unión de ligando glicosilado extracelular, un dominio de transmembrana y un dominio catalítico citoplasmático intracelular que puede fosforilar los residuos de tirosina de las proteínas. La actividad enzimática de las tirosina quinasas receptoras se puede estimular mediante su sobreexpresión, o bien mediante la dimerización mediada por ligando. Se ha demostrado la formación de homodímeros así como de heterodímeros para la familia de receptores HER. Un ejemplo de homodimerización es la dimerización de HER1 (receptor de EGF) mediante uno de la familia de ligandos de EGF (que incluye EGF, factor de crecimiento de transformación alfa, betacelulina, EGF unido a heparina, y epirregulina). La heterodimerización entre las cuatro quinasas receptoras HER se puede estimular mediante la unión a miembros de la familia de ligandos de la herregulina (también denominada neurregulina). Tal heterodimerización, que involucra HER2 y HER3, o una combinación de HER3 y HER4, da como resultado una estimulación considerable de la actividad de tirosina quinasa de los dímeros del receptor aún cuando uno de los receptores (HER3) es enzimáticamente inerte. Se ha mostrado que la actividad de quinasa de HER2 se activa también en virtud de la sobreexpresión del receptor solo en una diversidad de tipos celulares. La activación de homodímeros y heterodímeros del receptor da como resultado la fosforilación de residuos de tirosina en los receptores y en otras proteínas intracelulares. Esto va seguido de la activación de las rutas de señalización intracelular tales como las que involucran la proteína quinasa asociada a microtúbulos (quinasa MAP) y la fosfatidilinositol3-quinasa (quinasa PI3). Se ha mostrado que la activación de estas rutas conduce a la proliferación celular y a la inhibición de la apoptosis. Se ha mostrado que la inhibición de la señalización de la quinasa HER inhibe la proliferación celular y la supervivencia.

Otra subfamilia de RTK consiste en el receptor de insulina (IR), el receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R) y el receptor relacionado con el receptor de insulina (IRR). IR e IGF-1R interactúan con insulina, IGF-I e IGF-II para formar un heterotetramero de dos subunidades α glicosiladas completamente extracelulares y dos subunidades β que atraviesan la membrana celular y que contienen el dominio de tirosina quinasa.

Una tercera subfamilia de RTK se denomina grupo del receptor de factores de crecimiento derivados de plaquetas ("PDGFR"), que incluye PDGFR α , PDGFR β , CSFIR, c-Kit y c-fms. Estos receptores consisten en dominios extracelulares glicosilados compuestos de un número variable de bucles de tipo inmunoglobina y un dominio intracelular en el que el dominio de tirosina quinasa queda interrumpido mediante secuencias de aminoácidos sin relación.

Los receptores de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como PDGFR α y PDGFR β también son tirosina quinasas receptoras de transmembrana. Tras la unión del ligando, forman homodímeros (PDGF-AA, PDGF-BB) o heterodímeros (PDGF-AB). Después de la dimerización del receptor, se activa su tirosina quinasa. Esto conduce a la señalización corriente abajo y por lo tanto puede mantener el crecimiento tumoral. Las mutaciones en este gen permiten la activación del receptor independientemente de la unión del ligando y parecen ser las fuerzas conductoras en la oncogénesis. Algunos tumores se pueden caracterizar mediante la PDGFR mutada como marcador génico para terapia tal como GIST. La expresión de PDGF, el factor de crecimiento que activa PDGFR, se ha observado en un número de líneas celulares tumorales diferentes, entre otras en líneas celulares de carcinomas, sarcomas y glioblastomas de mama, colon, ovario, y próstata. Entre los tumores, los tumores de cerebro y el carcinoma de próstata (incluyendo adenocarcinomas y metástasis ósea) han despertado un especial interés. También existen datos interesantes con respecto a los gliomas malignos (astrocitomas/glioblastomas anaplásicos).

c-Kit es una tirosina quinasa receptora que pertenece a la familia de receptores de PDGF y se activa tras la unión con su ligando SCF (factor de célula madre). Se ha estudiado el patrón de expresión de c-Kit, por ejemplo, en una lista de tumores sólidos primarios diferentes. Se puede encontrar una fuerte expresión de c-Kit, entre otros, en sarcoma, tumores estromáticos gastrointestinales (GIST), seminoma y carcinoides [Weber y col., J. Clin. Oncol. 22 (14S), 9642 (2004)]. Los GIST son tumores no epiteliales, separados diagnósticamente de otras formas comunes de cáncer de intestino. Pueden aparecer en el estómago, en menor medida en el intestino delgado y aún en menor medida en el esófago. Se puede observar la diseminación al hígado, omento y cavidad peritoneal. Los GIST surgen probablemente de Células Intersticiales de Cajal (ICC) que normalmente forman parte del sistema nervioso autónomo del intestino y participan en el control de la motilidad. La mayoría (de un 50 a un 80 %) de los GIST surge debido a una mutación del gen de c-Kit. En el intestino, una tinción positiva para c-Kit/CD117 será probablemente GIST. Las mutaciones de c-Kit pueden hacer la función de c-Kit independiente de la activación mediante SCF, conduciendo a una alta velocidad de división celular y posiblemente a inestabilidad genómica. También se podrían observar aberraciones de c-Kit en tumores de mastocitos, así como en mastocitosis y síndrome mieloproliferativo y Urticaria Pigmentosa. También se puede encontrar la expresión y/o aberraciones de c-Kit en leucemia mieloide aguda (AML) y linfomas malignos. También se ha demostrado la expresión de c-Kit en carcinoma bronquial microcítico, seminomas, disgerminomas, neoplasias intraepiteliales testiculares, melanomas, carcinomas de mama, neuroblastomas, sarcoma de Ewing, algunos sarcomas de partes blandas así como en carcinoma tiroideo papilar/folicular (véase Schutte y col., *innovartis* 3/2001). Se conoce que las mutaciones heredadas del proto-oncogén RET (reorganizadas durante la transfección) son tumorigénicas, por ejemplo, en pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN 2) que puede conducir a feocromocitoma, carcinoma tiroideo medular e hiperplasia/adenoma paratiroidea (véase Huang y col., *Cáncer Res.* 60, 6223-6 (2000)). En pacientes con MEN 2, se identifican habitualmente y se cree que se activan las mutaciones de línea germinal de RET y a veces la duplicación de un alelo de RET mutante en la trisomía del cromosoma 10 o la pérdida del alelo de RET natural, es decir, causando la dimerización del receptor independiente de ligando.

Otro grupo que, debido a su similitud con la subfamilia de PDGFR, a veces se subsume en el último grupo es la subfamilia de receptores de la quinasa de hígado fetal ("Flk"). Se cree que este grupo se compone de quinasa 1 de hígado fetal de receptor de dominio de inserción de quinasa (KDR/FLK-1, VEGFR2), Flk-1R, Flk-4 y tirosina quinasa 1 similar a Fms (Flt-1).

Otro miembro de la familia de receptores de factores de crecimiento de tirosina quinasas es el subgrupo de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos ("FGF"). Este grupo consiste en cuatro receptores, FGFR1-4, y siete ligandos, FGF1-7. Aunque aún no está bien definido, parece que los receptores consisten en un dominio extracelular glicosilado que contiene un número variable de bucles de tipo inmunoglobina y un dominio intracelular en el que la secuencia de tirosina quinasa queda interrumpida por regiones de secuencias de aminoácidos sin relación.

Otro miembro más de la familia de receptores de factores de crecimiento de tirosina quinasas es el subgrupo de receptores del factor del crecimiento endotelial vascular ("VEGF"). VEGF es una glicoproteína dimérica similar a PDGF pero tiene funciones biológicas y una especificidad de célula diana diferentes *in vivo*. En particular, se conoce que en los VEGFR están involucrados en el control de la aparición de la angiogénesis. Ya que especialmente los tumores sólidos dependen de un buen suministro de sangre, la inhibición de los VEGFR y por lo tanto de la angiogénesis se encuentra en investigación clínica para el tratamiento de tales tumores, mostrando resultados prometedores. VEGF también juega un papel principal en leucemias y linfomas y se expresa en alto grado en una diversidad de tumores sólidos malignos, correlacionando bien con el progreso de la enfermedad maligna. Los ejemplos de enfermedades tumorales con expresión de VEGFR-2 (KDR) son carcinomas de pulmón, carcinomas de mama, linfomas no Hodgkin, carcinoma de ovario, cáncer pancreático, mesotelioma pleural maligno y melanoma. Además de su actividad angiogénica, el ligando de VEGFR, VEGF, puede estimular el crecimiento tumoral mediante efectos directos pro-supervivencia en las células tumorales. PDGF también está involucrado en la angiogénesis, el

procedimiento de formación de nuevos vasos sanguíneos que es crítico para la continuidad del crecimiento tumoral. Habitualmente, la angiogénesis desempeña un importante papel en procedimientos tales como el desarrollo embrionario, la curación de heridas y diversos componentes de la función reproductora femenina. Sin embargo, la angiogénesis indeseable o patológica se ha asociado con un número de patologías que incluyen retinopatía diabética, psoriasis, cáncer, artritis reumatoide, ateroma, sarcoma de Kaposi y hemangioma. La angiogénesis se estimula mediante la estimulación del crecimiento de las células endoteliales. Se han identificado varios polipéptidos con actividad estimulante del crecimiento celular endotelial *in vitro* incluyendo factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos (aFGF y bFGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En virtud de la expresión limitada de sus receptores, la actividad del factor del crecimiento de VEGF, a diferencia de la de aFGF y bFGF, es relativamente específica hacia las células endoteliales. Las evidencias recientes indican que VEGF es un importante estimulador tanto de la angiogénesis normal como de la patológica y de la permeabilidad vascular. Esta citoquina induce un fenotipo de origen vascular al inducir la proliferación celular endotelial, la expresión de proteasa y la migración que posteriormente conduce a la formación de tubos capilares que estimulan la formación de la red vascular inmadura e hiperpermeable que es característica de la angiogénesis patológica. Por lo tanto, se espera que el antagonismo de la actividad de VEGF sea beneficioso para el tratamiento de un número de patologías que se asocian con la angiogénesis y/o el aumento de la permeabilidad vascular tales como cáncer, especialmente en la inhibición del desarrollo de tumores.

FLT3 es un miembro de la familia de tirosina quinasas receptoras (RTK) de tipo III. FLT3 (tirosina quinasa similar a fms) también se conoce como FLK-2 (quinasa de hígado fetal 2). Se ha documentado la expresión aberrante del gen de FLT3, entre otras, en leucemias tanto infantiles como en adultos incluyendo leucemia mieloide aguda (AML), AML con mielodisplasia trilineal (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), y síndrome mielodisplásico (MDS), así como en MLL (leucemia de linaje mixto). Se ha encontrado la activación de mutaciones del receptor de FLT3 en aproximadamente un 35 % de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (AML), y se asocia con un mal pronóstico. La mutación más habitual involucra una duplicación en el marco dentro del dominio de juxtamembrana, con un 5-10 % adicional de pacientes que tienen una mutación puntual en la asparagina 835. Ambas mutaciones se asocian con la activación constitutiva de la actividad de tirosina quinasa de FLT3, y resultan en señales de proliferación y viabilidad en ausencia de ligando. Se ha mostrado que los pacientes que expresan la forma mutante del receptor tienen una posibilidad de cura disminuida. Por lo tanto, existe una acumulación de evidencias sobre el papel de la actividad de la quinasa FLT3 hiperactivada (mutada) en leucemias y síndrome mielodisplásico humanos.

Se ha demostrado en numerosos cánceres humanos que las tirosina quinasas receptoras (RTK) de receptores (c-MET o HGFR) del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) están involucradas en la oncogénesis, el desarrollo tumoral con aumento de la motilidad celular e invasión, así como en metástasis (véase, por ejemplo, Ma, P.C., Maulik, G., Christensen, J. & Salgia, R. (2003b). Cáncer Metastasis Rev, 22, 309-25; Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P.C., Morrison, P.T. & Salgia, R. (2002b). Cytokine Growth Factor Rev, 13, 41-59). Se puede activar c-MET (HGFR) mediante la sobreexpresión o mutaciones en diversos cánceres humanos incluyendo cáncer de pulmón microcítico (SCLC) (Ma, P.C., Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. & Salgia, R. (2003a). Cáncer Res, 63, 6272-6281). c-MET es una tirosina quinasa receptora que se codifica mediante el proto-oncogén Met y traduce los efectos biológicos del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), al que también se denomina factor de dispersión (SF). Jiang y col., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 29: 209-248 (1999). c-MET y HGF se expresan en numerosos tejidos, aunque su expresión normalmente se limita predominantemente a células de origen epitelial y mesenquimal, respectivamente. c-MET y HGF se requieren para el desarrollo normal de los mamíferos y se ha mostrado que son importantes en la migración celular, proliferación y supervivencia celular, diferenciación morfogénica, y organización de las estructuras tubulares tridimensionales (por ejemplo, células tubulares renales, formación de glándulas, etc.). Además de sus efectos sobre las células epiteliales, se ha comunicado que HGF/SF es un factor angiogénico, y la señalización de c-MET en células endoteliales puede inducir muchas de las respuestas celulares necesarias para la angiogénesis (proliferación, motilidad, invasión).

Se ha demostrado que el receptor c-MET se sobreexpresa en un número de cánceres humanos. También se ha mostrado que c-Met y su ligando, HGF, se coexpresan a niveles elevados en una diversidad de cánceres humanos (particularmente sarcomas). Sin embargo, debido a que el receptor y el ligando se expresan habitualmente mediante diferentes tipos celulares, la señalización de c-MET se regula de la forma más común mediante interacciones tumor-estroma (tumor-anfitrión). Además, se ha observado la amplificación, mutación, y reordenación del gen de c-MET en un subconjunto de cánceres humanos. Las familias con mutaciones de línea germinal que activan la quinasa c-MET son propensas a múltiples tumores de riñón así como a tumores en otros tejidos. Numerosos estudios han correlacionado la expresión de c-MET y/o HGF/SF con el desarrollo de la patología de diferentes tipos de cáncer (incluyendo cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estómago, piel, y hueso). Además, se ha mostrado que la sobreexpresión de c-MET o HGF correlaciona con un mal pronóstico y resultado de la enfermedad en un número de cánceres humanos principales que incluyen pulmón, hígado, gástrico, y de mama. También se ha implicado directamente c-MET en cánceres sin un régimen de tratamiento satisfactorio tales como cáncer pancreático, glioma, y carcinoma hepatocelular.

Un listado más completo de las subfamilias de RTK conocidas se describe en Plowman y col., DN&P 7(6): 334-339 (1994) que se incorpora por referencia, incluyendo cualquier figura, como si se expusiera completamente en el presente documento.

Las tirosina quinasas no receptoras representan una colección de enzimas celulares que carecen de secuencias extracelulares y de transmembrana. Hasta la fecha, se han identificado más de veinticuatro tirosina quinasas no receptoras individuales, que comprenden 11 subfamilias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack y LIMK). Hasta la fecha, la subfamilia Src de tirosina quinasas no receptoras comprenden el mayor número de PTK e incluyen Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk. La subfamilia Src de enzimas se ha asociado con la oncogénesis. Se proporciona una discusión más detallada de las tirosina quinasas no receptoras en Bolen, 1993, Oncogene 8: 2025-2031, que se incorpora en el presente documento por referencia.

Las serina/treonina quinasas, STK, al igual que las CTK, son predominantemente intracelulares aunque existen pocas quinasas receptoras del tipo STK. Las STK son las quinasas citosólicas más comunes; es decir, quinasas que realizan su función en la parte del citoplasma que no son los orgánulos citoplasmáticos ni el citoesqueleto. El citosol es la región de la célula en la que ocurre gran parte de la actividad metabólica intermediaria y sintética de la célula; por ejemplo, es en el citosol donde se sintetizan las proteínas sobre los ribosomas.

Una característica adicional de las enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer es el daño en las rutas celulares que controlan el desarrollo del ciclo celular que, en las células eucariotas normales, involucra una cascada ordenada de fosforilación de proteínas. En cuanto a los mecanismos de transducción de señal, diversas familias de proteína quinasas parecen desempeñar importantes papeles en la cascada del ciclo celular. El regulador del ciclo celular más ampliamente estudiado es la familia de quinasas dependientes de ciclina (las CDK). La actividad de CDK específicas en momentos específicos es esencial tanto para iniciar como para coordinar el desarrollo del ciclo celular. Por ejemplo, la proteína CDK4 parece controlar la entrada en el ciclo celular (la transición GO-G1-S) mediante la fosforilación del producto del gen de retinoblastoma pRb que estimula la liberación del factor de transcripción E2F de pRb que, a su vez, actúa para aumentar la transcripción de los genes necesarios para entrar en la fase S. La actividad catalítica de CDK4 se estimula mediante la unión a una proteína compañera, la Ciclina D. Una de las primeras demostraciones de la asociación directa entre el cáncer y el ciclo celular se hizo al observar la amplificación del gen D1 de la Ciclina y el aumento de los niveles de la proteína Ciclina D en numerosos tumores humanos.

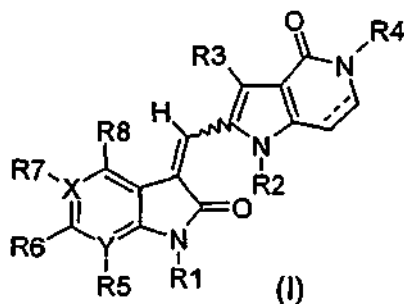
Más recientemente, se han identificado proteína quinasas que son estructuralmente distintas de la familia CDK que desempeñan papeles críticos en la regulación del ciclo celular y que también parecen ser importantes en la oncogénesis. Estas incluyen las homólogas humanas de las proteínas lpl 1 de *Drosophila aurora* y *S. cerevisiae*. Las tres homólogas humanas de estos genes Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C codifican proteínas serina-treonina quinasas reguladoras del ciclo celular que muestran un pico de expresión y de actividad de quinasa a lo largo de la fase G2 y la mitosis. Varias observaciones implican la relación de las proteínas aurora humanas con el cáncer, en especial Aurora-A y Aurora-B. La supresión de la expresión y de la función de Aurora-A mediante el tratamiento de oligonucleótidos antisentido de líneas celulares tumorales humanas conduce a la detención del ciclo celular y ejerce un efecto antiproliferativo. Además, se ha demostrado que los inhibidores de molécula pequeña de Aurora-A y Aurora-B poseen un efecto antiproliferativo en células tumorales humanas.

Con respecto al cáncer, dos de las hipótesis avanzadas principales para explicar la excesiva proliferación celular que conduce al desarrollo tumoral están relacionadas con las funciones conocidas que regulan las PK. Es decir, se ha sugerido que el crecimiento celular maligno resulta de un fallo en los mecanismos que controlan la división y/o la diferenciación celular. Se ha mostrado que los productos proteicos de un número de proto-oncogenes están involucrados en las rutas de transducción de señal que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Estos productos proteicos de proto-oncogenes incluyen los factores de crecimiento extracelulares, las PTK receptoras de factores de crecimiento de transmembrana (RTK), las PTK citoplasmáticas (CTK) y las STK citosólicas, que se han discutido anteriormente. Existe la necesidad de compuestos de molécula pequeña que se pueden sintetizar fácilmente y sean potentes inhibidores de una o más RTK, CTK o STK que posean actividad antiproliferativa celular tumoral y como tales sean útiles en el tratamiento o la mejora de trastornos hiperproliferativos, mediados por angiogénesis o mediados por RTK, CTK o STK.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de indolinona de Fórmula (I) y desvela procedimientos para el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionados con proteína quinasas. Estos compuestos de Fórmula (I) son capaces de modular, regular y/o inhibir la transducción de señal de proteína quinasa. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la desregulación de la transducción de proteína quinasa, incluyendo enfermedades proliferativas celulares tales como cáncer, angiogénesis, aterosclerosis, reestenosis, enfermedades metabólicas tales como diabetes, enfermedades inflamatorias tales como psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y artritis, trastornos proliferativos vasculares tales como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía de la prematuridad, enfermedades autoinmunes y rechazo a trasplante, trastornos del sistema nervioso central tales como síndrome de Alzheimer, sensación de dolor, enfermedades óseas tales como osteoporosis, y enfermedades infecciosas tales como infección vírica y fúngica.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



en la que:

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

X e Y se seleccionan cada uno independientemente entre C y N;

X e Y son N, en los que R₅ y R₇ están ausentes;

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, arioxilo, -COOR₉, -CONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀ y -P(=O)(OR₉)(OR₁₀);

R₃ se selecciona entre alquilo, trifluorometilo, arilo y aralquilo, en el que dicho alquilo, arilo o aralquilo está sustituido con un halógeno e hidrógeno más;

R₄ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo, alqueno, alquino, -(CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ y -(CH₂)_nNR₉R₁₀, en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo más seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico y -NR₉R₁₀;

X e Y son C, en los que R₅, R₆, R₇, R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN y -NO₂, en los que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos independientemente con un grupo más que incluye alquilo, alcoxilo y halógeno;

R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico y éster carboxílico;

R₉ y R₁₀ se pueden tomar junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 4 a 8 miembros, en el que los anillos de 5 a 8 miembros pueden contener además opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, S, y los anillos de 4 a 8 miembros formados de ese modo están opcionalmente sustituidos con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, amino, grupo amida, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, halógeno y -NR₉R₁₀;

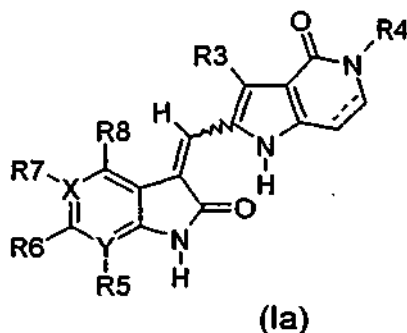
R₁₁ es hidrógeno o alquilo;

n es 2-6; y

r es 1-6; o

las sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo.

En otro aspecto particular de la presente realización, el compuesto tiene la fórmula (Ia):



en la que:

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

X e Y se seleccionan entre C o N;

X e Y son cada uno independientemente N, en los que R₅ y R₇ están ausentes;

R₃ se selecciona entre alquilo, trifluorometilo, arilo y aralquilo, en el que dichos alquilo, arilo y aralquilo están cada uno sustituidos independientemente con un halógeno e hidrógeno más;

R₄ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo, alqueno, alquino, -(CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ y -(CH₂)_nNR₉R₁₀, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con un grupo más seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, alcóxido, arioxido, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico y -NR₉R₁₀;

X e Y son cada uno independientemente C, en los que R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN y -NO₂, en los que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están sustituidos independientemente con un grupo más que incluye alquilo, alcóxido y halógeno;

R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos independientemente con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, ciano, alcóxido, arioxido, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico y éster carboxílico,

R₉ y R₁₀ se pueden tomar junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 4 a 8 miembros, en los que los anillos de 5 a 8 miembros pueden contener además opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, S, y los anillos de 4 a 8 miembros formados de ese modo están opcionalmente sustituidos independientemente con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, amino, grupo amida, ciano, alcóxido, arioxido, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, halógeno y -NR₉R₁₀;

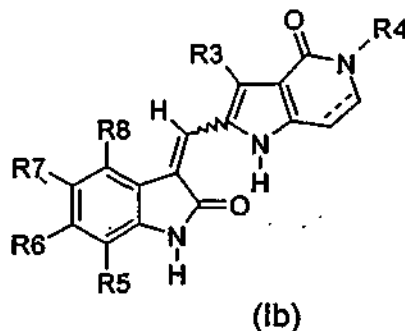
R₁₁ es hidrógeno o alquilo;

n es 2-6; y

r es 1-6; o

las sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo.

En algún otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ib)



en la que:

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

R₃ se selecciona entre alquilo, trifluorometilo, arilo y aralquilo, en el que dichos alquilo, arilo y aralquilo están sustituidos con un halógeno e hidrógeno más;

R₄ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo, alqueno, alquino, -(CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ y -(CH₂)_nNR₉R₁₀, en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo más seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, alcóxido, arioxido, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico y -NR₉R₁₀;

X e Y son cada uno independientemente C, en los que R₅, R₆, R₇, R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN y -NO₂, en los que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos independientemente con un grupo más que incluye alquilo, alcóxido o halógeno;

R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está cada uno

sustituido con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico y éster carboxílico;

R_9 y R_{10} se pueden tomar junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 4 a 8 miembros, en el que los anillos de 5 a 8 miembros pueden contener además opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, S, y los anillos de 4 a 8 miembros formados de ese modo están opcionalmente sustituidos con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, amino, grupo amida, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, halógeno y $-NR_9R_{10}$;

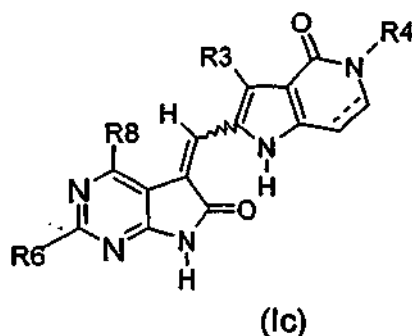
R_{11} es hidrógeno o alquilo;

n es 2-6; y

r es 1-6; o

las sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ic)



en la que:

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

R_3 se selecciona entre alquilo, trifluorometilo, arilo y aralquilo, en el que dicho alquilo, arilo o aralquilo está sustituido con un halógeno e hidrógeno más;

R_4 se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo, alqueno, alquino, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ y $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo más seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico y $-NR_9R_{10}$;

X e Y son C, en los que R_5 , R_6 , R_7 , R_8 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$ y $-NO_2$, en los que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos independientemente con un grupo más que incluye alquilo, alcoxilo o halógeno;

R_9 y R_{10} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos independientemente con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico y éster carboxílico;

R_9 y R_{10} se pueden tomar junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 4 a 8 miembros, en el que los anillos de 5 a 8 miembros pueden contener además opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, S, y los anillos de 4 a 8 miembros formados de ese modo están opcionalmente sustituidos con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, amino, grupo amida, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, halógeno y $-NR_9R_{10}$;

R_{11} es hidrógeno o alquilo;

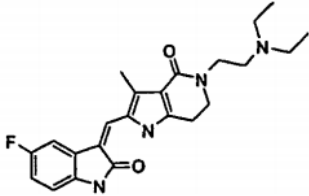
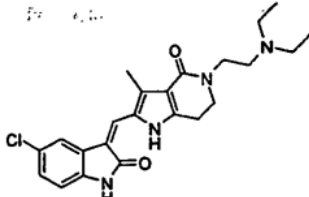
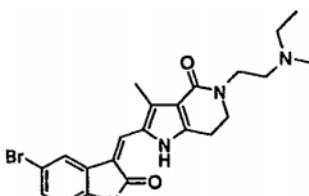
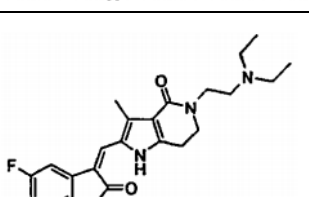
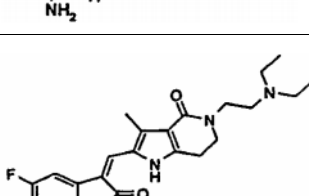
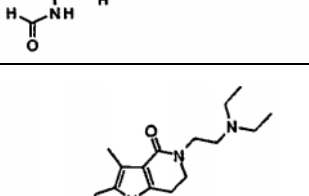
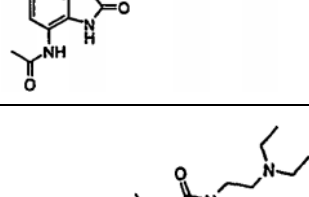
n es 2-6; y

r es 1-6; o

las sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que se muestra en la Tabla I.

Tabla I

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
1		5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
2		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
3		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
4		2-(7-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
5		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il}-formamida
6		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il}-acetamida
7		2-(6-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
8		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-formamida
9		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-acetamida
10		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-metanosulfonamida
11		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-acetamida
12		4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona
13		2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
14		2-(6-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ildenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
15		2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ildenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
16		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ildenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
17		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ildenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
18		N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il}-acetamida
19		N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-acetamida

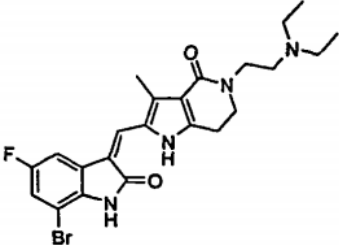
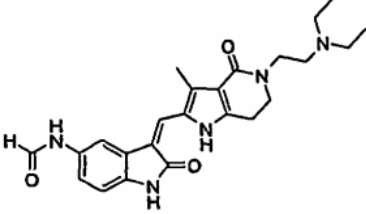
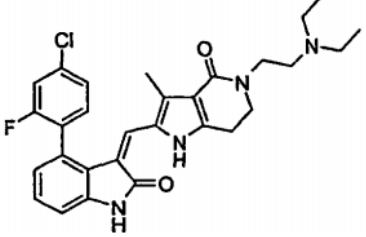
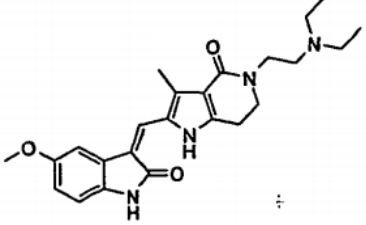
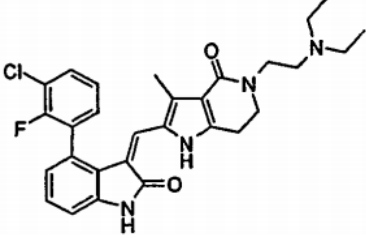
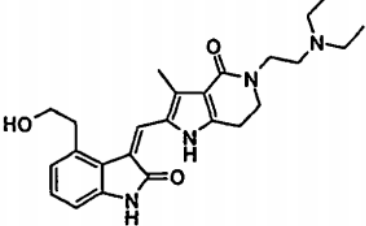
(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
20		2-(6-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
21		2-(7-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
22		N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-metanosulfonamida
23		N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-acetamida
24		4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona
25		2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

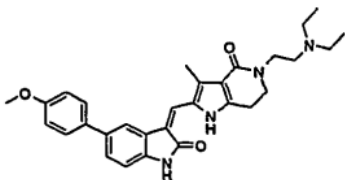
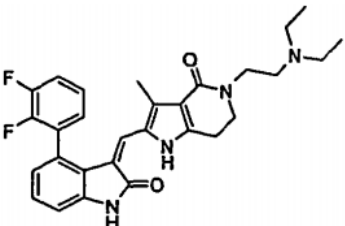
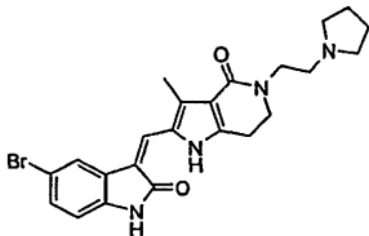
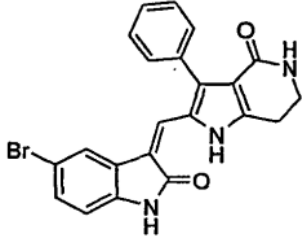
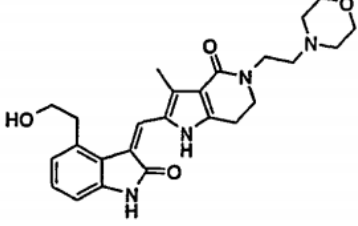
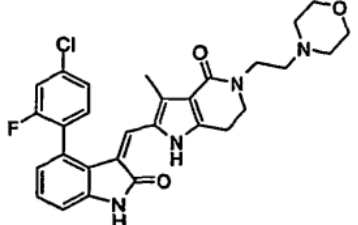
(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
26		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
27		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
28		4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
29		N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-acetamida
30		2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
31		5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
32		2-(7-Bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
33		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida
34		2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
35		5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
36		2-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
37		5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2-hidroxi -etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
38		5-(2-Dietilamino-etil)-2-[5-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
39		5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
40		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
41		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-fenil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
42		2-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
43		2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
44		2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
45		2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
46		2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
47		4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona
48		2-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
49		2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
50		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo-[2,3-b]piridin-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
51		3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
52		3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
53		N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida
54		2-(7-Bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
55		N-[3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-formamida

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
56		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-fenil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
57		5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
58		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
59		2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
60		N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida
61		N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
62		2-(6-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
63		2-[4-(2,6-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo-[3,2-c]piridin-4-ona
64		2-[4-(3-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
65		N-{5-Fluoro-3-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida
66		N-{3-[3-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-2-hidroxi-acetamida
67		N-{5-Fluoro-3-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
68		2-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
69		2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
70		3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
71		3-Metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
72		N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida
73		N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida
74		2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
75		2-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
76		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
77		2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
78		N-[5-Fluoro-2-oxo-3-(4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetilen)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidroxi-acetamida
79		2-(7-Bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
80		N-[3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-formamida
81		2-[5-Fluoro-6-(4-fluoro-bencilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

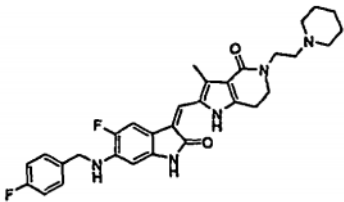
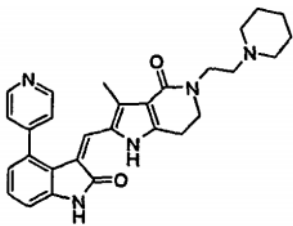
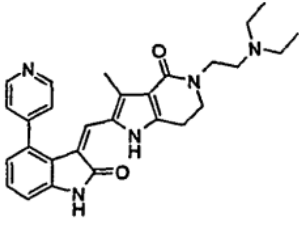
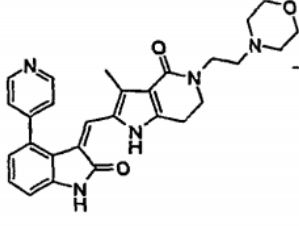
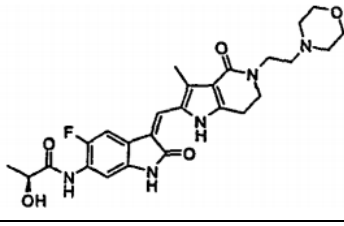
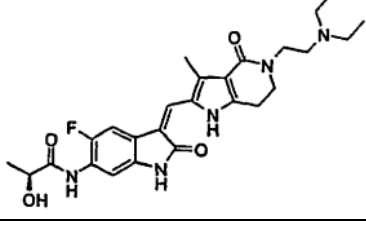
(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
82		N-{3-[3-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-2-metoxi-acetamida
83		2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
84		2-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
85		2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
86		2-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
87		2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
88		3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
89		3-Metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
90		2-(7-Bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
91		N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida
92		2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
93		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirroló[2,3-b]piridin-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
94		2-[5-Fluoro-6-(4-fluoro-bencilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
95		3-Metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
96		5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
97		3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
98		(S)-N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida
99		(S)-N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
100		(S)-N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilén]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida
101		(S)-N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilén]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida
102		3-Metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
103		N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilén]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida
104		N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilén]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida
105		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilén]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida
106		5-(2-Etilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
107		2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
108		2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
109		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
110		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
111		5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
112		5-(2-Dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
113		2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona

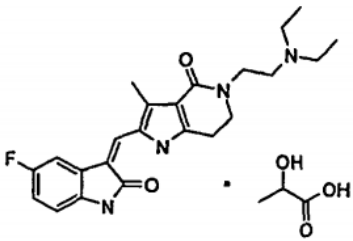
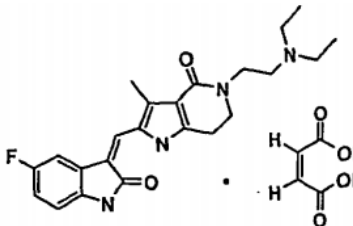
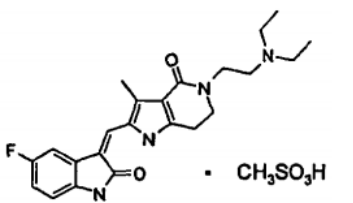
(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
114		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
115		4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilén]-5,7-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona
116		N-{3-[5-(2-Dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilén]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida
117		N-{3-[5-(2-Dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilén]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida
118		5-(2-Etilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
119		5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-hidroximetil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
120		5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona

(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
121		5-(2-Dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
122		2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5-dihidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
123		5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-trifluorometil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
124		4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona
125		Malato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
126		Malato de 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona
127		Malato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona

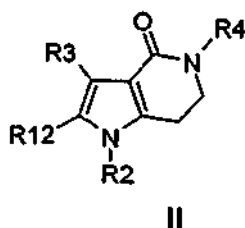
(continuación)

Nº de Ejemplo mencionado posteriormente	Estructura	Nombre
128		Lactato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
129		Maleato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
130		Mesilato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

Los compuestos que se presentan en el presente documento son a modo de ejemplo. La fórmula química a la que se hace referencia en el presente documento puede exhibir el fenómeno de tautomería o isomería estructural. Por ejemplo, los compuestos que se describen en el presente documento pueden adoptar la configuración E o Z con respecto al doble enlace que conecta el resto de 2-indolinona con el resto de pirrol o pueden ser una mezcla de E y Z. La presente invención incluye cualquier forma isomérica estructural o tautomérica y las mezclas de las mismas que posean la capacidad de modular la actividad de tirosina quinasa receptora, tirosina quinasa no receptora y/o serina-treonina quinasa y no se limita a una cualquiera de las formas tautoméricas o isoméricas estructurales.

- Además, las sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención son las que se forman a partir del compuesto de la presente invención con los ácidos seleccionados entre el grupo de ácido málico, ácido láctico, ácido maleico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético y ácido trifluoroacético.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) que es un producto intermedio en la síntesis del compuesto de la presente invención:



en la que:

R₂ se selecciona entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, arioxilo, -COOR₉, -CONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀ y -P(=O)(OR₉)(OR₁₀);

- R₃ se selecciona entre alquilo, trifluorometilo, arilo y aralquilo; en el que dicho alquilo, arilo o aralquilo está sustituido independientemente con un halógeno e hidrógeno más;

R₄ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo, -(CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ y -(CH₂)_nNR₉R₁₀; en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo,

heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con un grupo más seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico y $-NR_9R_{10}$;

R_9 y R_{10} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos independientemente con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico y éster carboxílico;

R_9 y R_{10} se pueden tomar junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 4 a 8 miembros, en el que los anillos de 5 a 8 miembros pueden contener además opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, S, y los anillos de 4 a 8 miembros formados de ese modo están opcionalmente sustituidos con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, amino, grupo amida, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, halógeno y $-NR_9R_{10}$;

R_{11} es hidrógeno o alquilo;

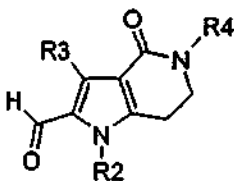
R_{12} es hidrógeno o aldehído;

n es 2-6; y

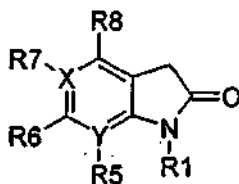
r es 1-6; o

las sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento de fabricación del compuesto de fórmula (I) de la presente invención: que comprende hacer reaccionar un oxindol con un aldehído o una cetona en presencia de una base que incluye piperidina o trietilamina en un disolvente de 1-2 ml/mol de 2-oxindol, y la mezcla se calienta a continuación durante aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas, en el que el aldehído tiene la siguiente estructura:

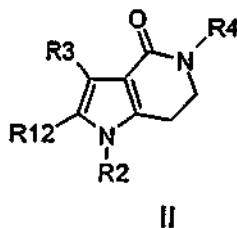


y el oxindol tiene la siguiente estructura:

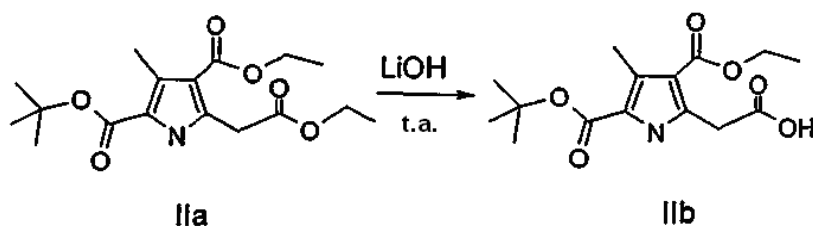


en las que las definiciones de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son las mismas que se han definido correspondientemente anteriormente.

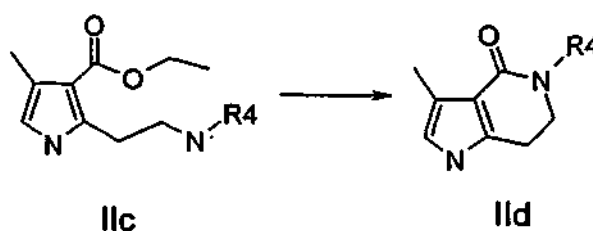
En otro aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento de fabricación del producto intermedio de fórmula (II), que comprende:



se hidroliza selectivamente el triéster de pirrol **IIa** con una primera base a una temperatura determinada para obtener el diéster de pirrol ácido **IIb**; y

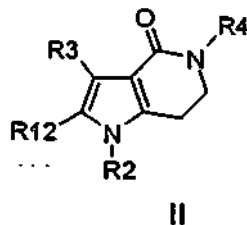


se calienta el éster de pirrol amina **IIc** con una segunda base en un disolvente para obtener el producto ciclado de lactama pirrolocondensada **IIId**, siendo el disolvente tolueno o glicol;

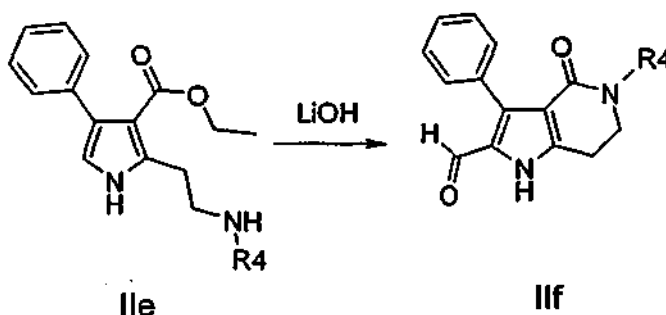


- 5 en el que, dicha primera base se selecciona entre hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico acuosos; y dicha segunda base se selecciona entre hidróxido de litio, trietilamina, t-BuOK o trimetil aluminio; y las definiciones de R_2 , R_3 , R_4 y R_{12} son las mismas que se han definido anteriormente; siendo la temperatura de la hidrólisis selectiva del triéster de pirrol **IIa** de 10 °C ~ 50 °C.

- 10 Además, la presente invención se refiere al procedimiento de fabricación del procedimiento de fabricación del producto intermedio de fórmula (II), que comprende:

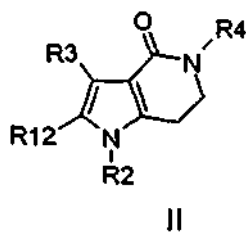


se calienta el éster de pirrol amina **IIe** con una base en etanol al 95 % a la temperatura de reacción para obtener el producto ciclado de pirrolo lactama **IIIf**;

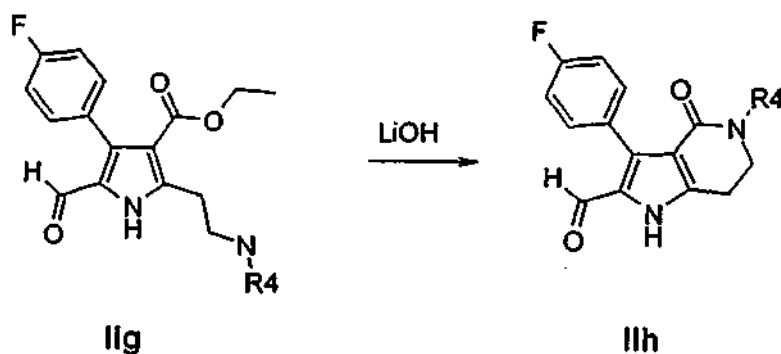


- 15 en el que, dicha base se selecciona entre hidróxido de litio o carbonato potásico; y las definiciones de R_2 , R_3 , R_4 y R_{12} son las mismas que se definen en la reivindicación 8, y la temperatura de reacción es de 35 °C ~ 80 °C.

Además, la presente invención se refiere al procedimiento de fabricación del procedimiento de fabricación del producto intermedio de fórmula (II), que comprende:

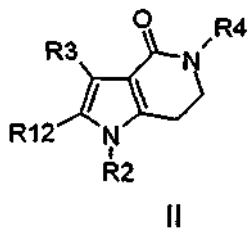


se calienta el éster de pirrol amina **IIg** con una base en etanol al 95 % a la temperatura de reacción para obtener el producto ciclado de pirrolo lactama **IIh**;

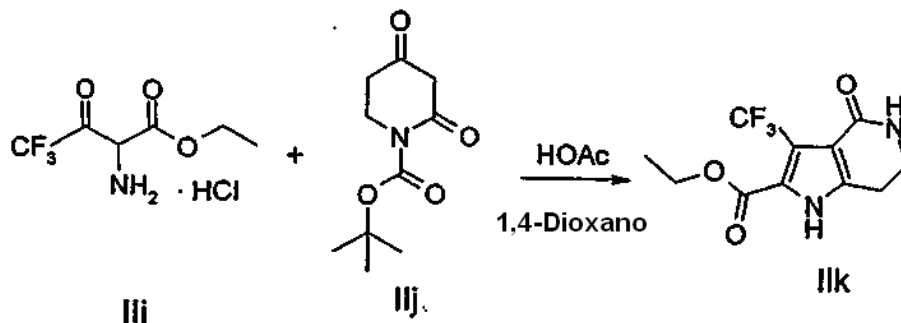


- 5 en el que dicha base se selecciona entre hidróxido de litio, y carbonato potásico; y las definiciones de R₂, R₃, R₄ y R₁₂ son las mismas que se definen en la reivindicación 8, y la temperatura de reacción es de 35 °C ~ 80 °C.

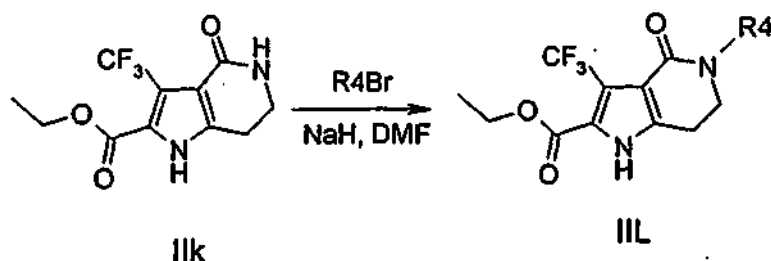
Además, la presente invención se refiere al procedimiento de fabricación del procedimiento de fabricación del producto intermedio de fórmula (II), que comprende:



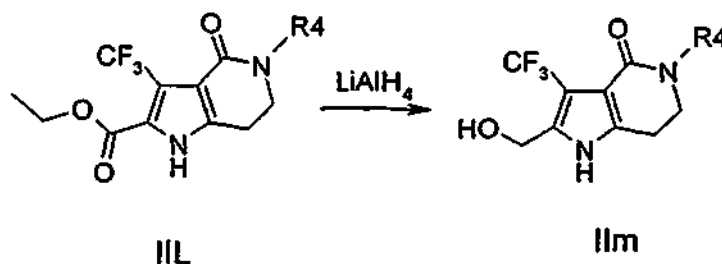
- 10 se hacen reaccionar el éster de trifluorometil amina **III** y la lactama cetona **IIj** en ácido acético mediante ciclación de Knorr para proporcionar la trifluorometil pirrolo lactama **IIIk**



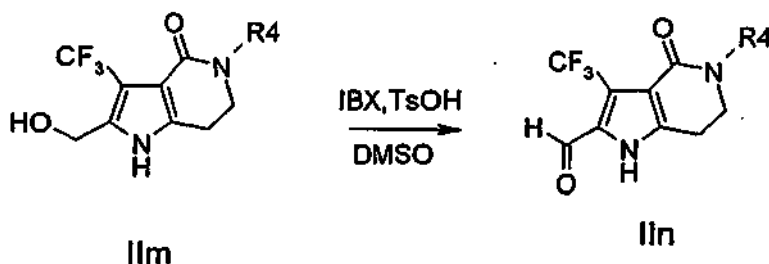
se alquila selectivamente la trifluorometil pirrolo lactama **IIIk** con hidruro sódico y R₄Br en dimetil formamida para obtener el compuesto **III**;



se hace reaccionar el compuesto IIl con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio o DIBAL-H en tetrahidrofurano o diclorometano a una determinada temperatura para obtener la hidroxil pirrolo lactama IIIm;



- 5 se oxida la hidroxil pirrolo lactama IIIm con ácido 2-yodoxibenzoico como oxidante y ácido paratoluenosulfónico en DMSO para obtener el aldehído de pirrolo lactama IIn;



y las definiciones de R₂, R₃, R₄ y R₁₂ son las mismas que se definen en la reivindicación 8, la temperatura de la ciclación de Knorr es de 100 °C ~ 140 °C, y la temperatura determinada de la reducción es de -5 °C ~ 25 °C.

- 10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y vehículos farmacéuticamente aceptables.

- Otro aspecto de la presente invención se refiere al tratamiento de un mamífero para un trastorno relacionado con proteína quinasas que responde a la modulación de una o más proteína quinasas que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En el que la proteína quinasa es al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, FGFR, Cdk, c-Met, c-Ret, PDGFR, VEGFR-2, Aurora, Raf, Flt3, c-Kit, Chk, Pim-1, Plk-1, Pyk-2, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk, así como las formas aberrantes de las mismas. Preferentemente, la proteína quinasa es al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en HER-2, PDGFR, VEGFR-2, EGFR, c-Kit, c-Met, FGFR, Flt3, así como las formas aberrantes de las mismas que incluyen formas mutantes y variantes alélicas. Además, dicho mamífero es un ser humano.

- Más preferentemente, los trastornos relacionados con las proteína quinasas se seleccionan entre el grupo que consiste en leucemias, especialmente leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, con mielodisplasia trilineal, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia de linaje mixto; diferentes tumores sólidos que incluyen los de tipo benigno o especialmente maligno, preferentemente sarcoma, tumores del estroma gastrointestinal, seminoma, carcinoides, tumores de mastocitos, carcinomas de pulmón, carcinomas bronquiales, seminomas, disgerminomas, neoplasias intraepiteliales testiculares, melanomas, carcinomas de mama, neuroblastomas, carcinoma tiroideo papilar/folicular, linfomas malignos, linfoma No Hodgkin, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, feocromocitoma, carcinoma tiroideo, hiperplasia/adenoma paratiroides, carcinoma de mama, cáncer de colon, adenoma colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de mama, carcinoma de próstata, glioblastoma, tumores cerebrales, carcinoma de próstata incluyendo adenocarcinomas y metástasis ósea,

gliomas malignos, (astrocitomas/glioblastomas anaplásicos), cáncer pancreático, mesotelioma pleural maligno, hemangioblastoma, hemangioma, carcinoma de riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, estómago incluyendo tumores gástricos, recto, vagina, cervix, endometrio, mieloma múltiple, tumores del cuello y la cabeza, incluyendo neoplasias, especialmente de carácter epitelial, nefroesclerosis maligna; otras hiperplasias o enfermedades proliferativas, incluyendo mastocitosis, síndrome mieloproliferativo asociado, Urticaria Pigmentosa, hiperproliferación epidérmica, especialmente psoriasis; hiperplasia de próstata; enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedades inflamatorias reumatoideas o reumáticas, preferentemente artritis, más preferentemente artritis reumatoide, otros trastornos inflamatorios crónicos, incluyendo asma crónica, aterosclerosis arterial o post-transplante, otras enfermedades asociadas con angiogénesis desregulada incluyendo fibrosis, angiogénesis, proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, incluyendo estenosis o reestenosis después de angioplastia; retinopatías, degeneración macular, otras enfermedades del ojo, especialmente retinopatía diabética o glaucoma neovascular; enfermedades renales incluyendo glomerulonefritis; nefropatía diabética; enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, síndromes microangiopáticos trombóticos; rechazos a transplante o glomerulopatía; enfermedades fibróticas incluyendo cirrosis hepática; enfermedades proliferativas de células mesangiales y lesiones del tejido nervioso; y/o de enfermedades que responden al efecto de dicho compuesto o de las sales farmacéuticamente aceptables como inmunosupresores, como en la ayuda para la curación de heridas sin cicatriz, y para el tratamiento de manchas de la edad y dermatitis de contacto. Preferentemente, dicho trastorno asociado con una proteína quinasa es cáncer. En el que dicho cáncer es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o del cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cervix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma de SNC primario, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma de pituitaria, y las combinaciones de los mismos. Preferentemente, dicho cáncer se selecciona entre tumores del estroma gastrointestinal, carcinoma de células renales, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, tumores neuroendocrinos, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón microcítico, mastocitosis, glioma, sarcoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de próstata, linfoma, y las combinaciones de los mismos.

Además, el procedimiento de la presente invención comprende adicionalmente la coadministración de al menos un agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas, anti-andrógenos y las mezclas de los mismos.

En otro aspecto más, la presente invención desvela un procedimiento de modulación de una proteína quinasa que comprende poner en contacto dicha proteína quinasa con un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I). En una realización preferente, el trastorno relacionado con la proteína quinasa responde a la modulación, especialmente a la inhibición, de una o más proteína quinasas seleccionadas entre el grupo que consiste en tirosina quinasas receptoras (RTK), proteína tirosina quinasas no receptoras (CTK) y proteína serina/treonina quinasas (STK). En particular, el uso de un compuesto de Fórmula (I) se puede realizar *in vitro* o *in vivo*. En otra realización preferente, el trastorno relacionado con la proteína quinasa responde a la modulación, especialmente a la inhibición, de una o más proteína quinasas seleccionadas entre el grupo que consiste en EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, FGFR, Cdk, c-Met, c-Ret, PDGFR, VEGFR-2, Aurora, Raf, Flt3, c-Kit, Chk, Pim-1, Plk-1, Pyk-2, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk así como las formas aberrantes de las mismas, tales como formas mutantes, y variantes alélicas.

En otro aspecto más, la presente invención desvela un procedimiento para el tratamiento de un mamífero para un trastorno relacionado con proteína quinasas que responde a la modulación de una o más proteína quinasas que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En una realización preferente, el mamífero es un ser humano. En otra realización preferente, el trastorno relacionado con la proteína quinasa responde a la modulación, especialmente a la inhibición, de una o más proteína quinasas, especialmente al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en PDGFR, VEGFR-2, EGFR, HER-2, c-Kit, c-Met, FGFR, Flt3, así como las formas aberrantes de las mismas, tales como formas mutantes, y variantes alélicas.

En otro aspecto más, la invención desvela un procedimiento para el tratamiento de un mamífero para un trastorno relacionado con proteína quinasas que responde a la modulación de una o más proteína quinasas que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En el que el uno o más trastornos relacionados con proteína quinasas se selecciona entre el grupo que consiste en leucemias, especialmente leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, con mielodisplasia trilineal, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia de linaje mixto; diferentes tumores (especialmente primarios, pero también derivados) sólidos (incluyendo los de tipo benigno o especialmente maligno), preferentemente sarcoma, tumores del estroma

- gastrointestinal, seminoma, carcinoides, tumores de mastocitos, carcinomas de pulmón, carcinomas bronquiales, seminomas, disgerminomas, neoplasias intraepiteliales testiculares, melanomas, carcinomas de mama, neuroblastomas, carcinoma tiroideo papilar/folicular, linfomas malignos, linfoma No Hodgkin, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, feocromocitoma, carcinoma tiroideo, hiperplasia/adenoma paratiroideo, carcinoma de mama, 5 cáncer de colon, adenoma colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de mama, carcinoma de próstata, glioblastoma, tumores cerebrales, carcinoma de próstata (incluyendo adenocarcinomas y metástasis ósea), gliomas malignos, (astrocitomas/glioblastomas anaplásicos), cáncer pancreático, mesotelioma pleural maligno, hemangioblastoma, hemangioma, carcinoma de riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, estómago (especialmente tumores gástricos), recto, vagina, cérvix, endometrio, mieloma múltiple, tumores del cuello y la cabeza, incluyendo neoplasias, 10 especialmente de carácter epitelial, nefroesclerosis maligna; otras hiperplasias o enfermedades proliferativas, incluyendo mastocitosis, síndrome mieloproliferativo asociado, Urticaria Pigmentosa, hiperproliferación epidérmica, especialmente psoriasis; hiperplasia de próstata; enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedades inflamatorias reumatoideas o reumáticas, preferentemente artritis, más preferentemente artritis reumatoide, otros trastornos inflamatorios crónicos, incluyendo asma crónica, aterosclerosis arterial o post-transplante, otras 15 enfermedades asociadas con angiogénesis desregulada incluyendo fibrosis (preferentemente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, especialmente fibrosis renal), angiogénesis; proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, incluyendo estenosis o reestenosis después de angioplastia; retinopatías, degeneración macular, otras enfermedades del ojo, especialmente retinopatía diabética o glaucoma neovascular; enfermedades renales incluyendo glomerulonefritis; nefropatía diabética; enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, 20 síndromes microangiopáticos trombóticos; rechazos a transplante o glomerulopatía; enfermedades fibróticas incluyendo cirrosis hepática; enfermedades proliferativas de células mesangiales y lesiones del tejido nervioso; y/o de enfermedades que responden al efecto de dicho compuesto o de las sales farmacéuticamente aceptables como inmunosupresores, como en la ayuda para la curación de heridas sin cicatriz, y para el tratamiento de manchas de la edad y dermatitis de contacto. En una realización preferente, el trastorno relacionado con proteína quinasas es un 25 cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de pulmón microcítico, carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de la región anal, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de 30 Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma de SNC primario, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma de pituitaria, y las combinaciones de los mismos. En una realización preferente adicional, el cáncer se selecciona entre el grupo de tumores del estroma gastrointestinal, carcinoma de células renales, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, tumores neuroendocrinos, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón microcítico, mastocitosis, glioma, sarcoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de próstata, linfoma, y las combinaciones de los mismos. 35
- 40 En otro aspecto, la presente invención desvela un procedimiento para el tratamiento o para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero para un trastorno relacionado con proteína quinasas seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes, un trastorno autoinmune, un trastorno de hiperproliferación, reestenosis, fibrosis, psoriasis, enfermedad de von Hippel-Lindau, osteoartritis, artritis reumatoide, angiogénesis, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunológico, un trastorno cardiovascular y un trastorno nervioso central.
- 45 En otro aspecto, la presente invención desvela un procedimiento que comprende la coadministración de una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y excipientes farmacéuticamente aceptables con al menos un agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la 50 topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas, anti-andrógenos y las mezclas de los mismos.

También es un aspecto de la presente invención que un compuesto que se describe en el presente documento, o sus sales, se pueda combinar con otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos que se han discutido anteriormente. Por ejemplo, un compuesto o sal de la presente invención se podría 55 combinar con agentes alquilantes tales como fluorouracilo (5-FU) sólo o en una combinación adicional con leucovorina; otros agentes alquilantes tales como, sin limitación, otros análogos de pirimidina tales como UFT, capecitabina, gemcitabina y citarabina, sulfonatos de alquilo, por ejemplo, busulfán (usado en el tratamiento de leucemia granulocítica crónica), improfulfán y piposulfán; aziridinas, por ejemplo, benzodepa, carboquone, meturedpa y uredepa; etileniminas y metilmelaminas, por ejemplo, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolmelamina; y mostazas de nitrógeno, por ejemplo, clorambucil 60 (usada en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia primaria y linfoma no Hodgkin), ciclofosfamida (usada en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, tumor de Wilms y rhabdomyosarcoma), estramustina, ifosfamida,

novembriquina, prednimustina y mostaza de uracilo (usada en el tratamiento de trombocitosis, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin y cáncer de ovario); y triazinas, por ejemplo, dacarbazina (usada en el tratamiento de sarcoma de tejido blando). De forma análoga se podría esperar que un compuesto o sal de la presente invención tenga un efecto beneficioso en combinación con otros agentes quimioterapéuticos antimetabolitos tales como, sin limitación, análogos del ácido fólico, por ejemplo metotrexato (usado en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda, coriocarcinoma, micosis fungoide, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello y sarcoma osteogénico) y pteropterina; y análogos de purina tales como mercaptopurina y tioguanina que encuentran uso en el tratamiento de las leucemias granulocítica aguda, linfocítica aguda y granulocítica crónica.

También se podría esperar que un compuesto o sal de la presente invención pruebe su eficacia en combinación con agentes quimioterapéuticos basados en productos naturales tales como, sin limitación, alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina (usada en el tratamiento de cáncer de mama y testicular), vincristina y vindesina; epipodofilotoxinas, por ejemplo, etopósido y tenipósido, ambos útiles en el tratamiento de cáncer testicular y sarcoma de Kaposi; agentes quimioterapéuticos antibióticos, por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina (usada para tratar cáncer de estómago, cérvix, colon, mama, vejiga y pancreático), dactinomicina, temozolomida, plicamicina, bleomicina (usada en el tratamiento de cáncer de piel, esófago y tracto genitourinario); y agentes quimioterapéuticos enzimáticos tales como L-asparaginasa. Además de lo expuesto anteriormente, se podría esperar que un compuesto o sal de la presente invención tuviera un efecto beneficioso usado en conjunto con complejos de coordinación del platino (cisplatino, etc.); ureas sustituidas tales como hidroxihurea; derivados de metilhidrazina, por ejemplo, procarbina; supresores adrenocorticales, por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida; y hormonas y antagonistas de hormonas tales como adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, hidroxiprogesterona, caproato); estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol); antiestrógenos tales como tamoxifeno; andrógenos, por ejemplo, propionato de testosterona; e inhibidores de la aromatasas (tal como anastrozol). Finalmente, se podría esperar que la combinación de un compuesto de la presente invención fuera particularmente eficaz en combinación con mitoxantrona o paclitaxel para el tratamiento de cánceres de tumores sólidos o leucemias tales como, sin limitación, leucemia mielógena aguda (non-linfocítica). El procedimiento anterior se puede realizar en combinación con un agente quimioterapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de MMP-2, MMP-9 y COX-2, y anti-andrógenos.

En otro aspecto más, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la identificación de un compuesto químico que modula la actividad catalítica de una proteína quinasa poniendo en contacto las células que expresan dicha proteína quinasa con dicho compuesto y a continuación monitorizando el efecto en dichas células.

Otro aspecto de la presente invención también se refiere a un compuesto o a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la presente invención, en el que los compuestos de Fórmula (I) son la base libre o las sales de adición de ácido, en los que las sales consisten en malato, lactato, maleato, clorhidrato, mesilato, sulfato, fosfato, citrato, acetato, trifluoroacetato.

Otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso del compuesto de la presente invención en la preparación de fármacos para el tratamiento de un trastorno relacionado con proteína quinasas en un mamífero que responde a la modulación de una o más proteína quinasas. En el que los fármacos se combinan con otros agentes antitumorales seleccionados entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas, anti-andrógenos y las mezclas de los mismos para tratar el trastorno relacionado con la proteína quinasa.

Otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de la composición de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con proteína quinasas en un mamífero que responde a la modulación de una o más proteína quinasas. En el que dicha composición comprende adicionalmente un agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas, anti-andrógenos y las mezclas de los mismos para tratar el trastorno relacionado con la proteína quinasa.

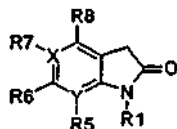
Descripción detallada de la invención

Definiciones

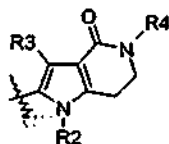
A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos que se usan en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones tienen los significados que se discuten posteriormente. Además, muchos de los grupos que se definen en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos. El listado de los sustituyentes típicos de esta sección de definiciones es a modo de ejemplo.

Los términos "indolinona", "2-indolinona" y "indolin-2-ona" se usan en el presente documento de forma

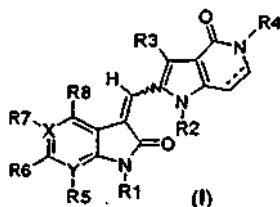
intercambiable para referirse a una molécula que tiene la estructura química:



"Pirrol" se refiere a una molécula que tiene la estructura química:



- 5 **"2-Indolinona sustituida con pirrol" y "3-pirrolidinil-2-indolinona"** se usan en el presente documento de forma intercambiable para referirse a un compuesto químico que tiene la escritura general que se muestra en la fórmula (I):



"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que se indique un intervalo numérico en el presente documento, por ejemplo "1 - 20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Los grupos alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono se denominan grupos alquilo inferior. Cuando dichos grupos alquilo inferior carecen de sustituyentes, se denominan grupos alquilo inferior sin sustituir. Más preferentemente, un grupo alquilo es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, y similares. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, o terc-butilo, y similares. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre halo, hidroxilo, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN, -NO₂, tiocarbonilo, perfluoroalquilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, sililo, amonio, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, arilo, y heteroarilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más, más preferentemente de uno a tres, incluso más preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi inferior sin sustituir, arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos, preferentemente uno, dos o tres grupos que son independientemente los unos de los otros halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos, preferentemente uno, dos o tres grupos que son independientemente los unos de los otros halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, heteroarilo de 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo, estando los carbonos en el anillo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferentemente uno, dos o tres grupos que son independientemente los unos de los otros halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando los átomos de carbono y de nitrógeno en el grupo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferentemente uno, dos o tres grupos que son independientemente los unos de los otros halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando los átomos de carbono y de nitrógeno (si estuvieran presentes) en el grupo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferentemente uno, dos o tres grupos que son independientemente los unos de los otros halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, mercapto, (alquilo inferior sin sustituir)tio, ariltio opcionalmente sustituido con uno o más grupos, preferentemente uno, dos o tres grupos que son independientemente los unos de los otros halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, R'S(O)-, R'S(O)₂-, C(O)OR', R'C(O)O-, y -NR'R", en los que R' y R" se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, trihalometilo, cicloalquilo (C₃-C₆) sin sustituir, alquenilo inferior sin sustituir,

alquinilo inferior sin sustituir y arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos, preferentemente uno, dos o tres grupos que son independientemente los unos de los otros halo, hidroxilo, y grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir.

Preferentemente, el grupo alquilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando los átomos de carbono y de nitrógeno (si estuvieran presentes) en el grupo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferentemente uno, dos o tres grupos que son independientemente los unos de los otros halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando los átomos de carbono y de nitrógeno en el grupo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferentemente uno, dos o tres grupos que son independientemente los unos de los otros halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, heteroarilo de 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo, estando los carbonos en el anillo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferentemente uno, dos o tres grupos que son independientemente los unos de los otros halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, o -NR'R", en el que R' y R" se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo inferior sin sustituir. Incluso más preferentemente el grupo alquilo está sustituido con uno o dos sustituyentes que son independientemente los unos de los otros hidroxilo, dimetilamino, etilamino, dietilamino, dipropilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, 4-alquilo inferior-piperazino, fenilo, imidazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, triazinilo, y similares.

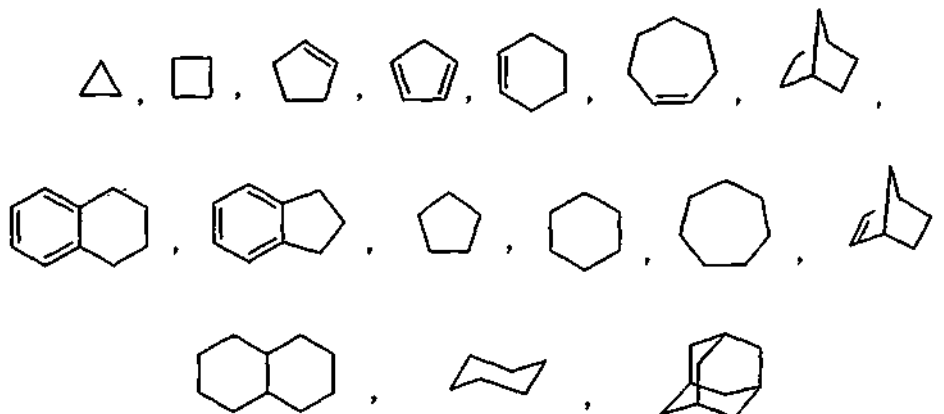
"Alquenilo" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, incluyendo grupos de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferentemente, el grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono (siempre que se indique un intervalo numérico en el presente documento, por ejemplo "2-20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquenilo, puede contener 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferentemente, es un alquenilo de tamaño medio que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, es un alquenilo inferior que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre halo, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_{R11}, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN, -NO₂, tiocarbonilo, perfluoroalquilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, sililo, amonio, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, arilo, y heteroarilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, incluyendo grupos de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Preferentemente, el grupo alquinilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono (siempre que se indique un intervalo numérico en el presente documento, por ejemplo "2-20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquinilo, puede contener 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferentemente, es un alquinilo de tamaño medio que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, es un alquinilo inferior que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre halo, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_{R11}, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN, -NO₂, tiocarbonilo, perfluoroalquilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, sililo, amonio, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, arilo, y heteroarilo.

"Arilo" se refiere a grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes), en los que todos los átomos son carbonos, de 1 a 12 átomos de carbono que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más, más preferentemente uno, dos o tres, incluso más preferentemente uno o dos, grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior sin sustituir, trihaloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi inferior sin sustituir, mercapto, (alquilo inferior sin sustituir)tio, ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, R'S(O)-, R'S(O)₂-, -C(O)OR', R'C(O)O-, y -NR'R", siendo R' y R" como se han definido anteriormente. Preferentemente, el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo inferior sin sustituir, trihaloalquilo, hidroxilo, mercapto, ciano, N-amido, mono o dialquilamino, carboxilo, o N-sulfonamido.

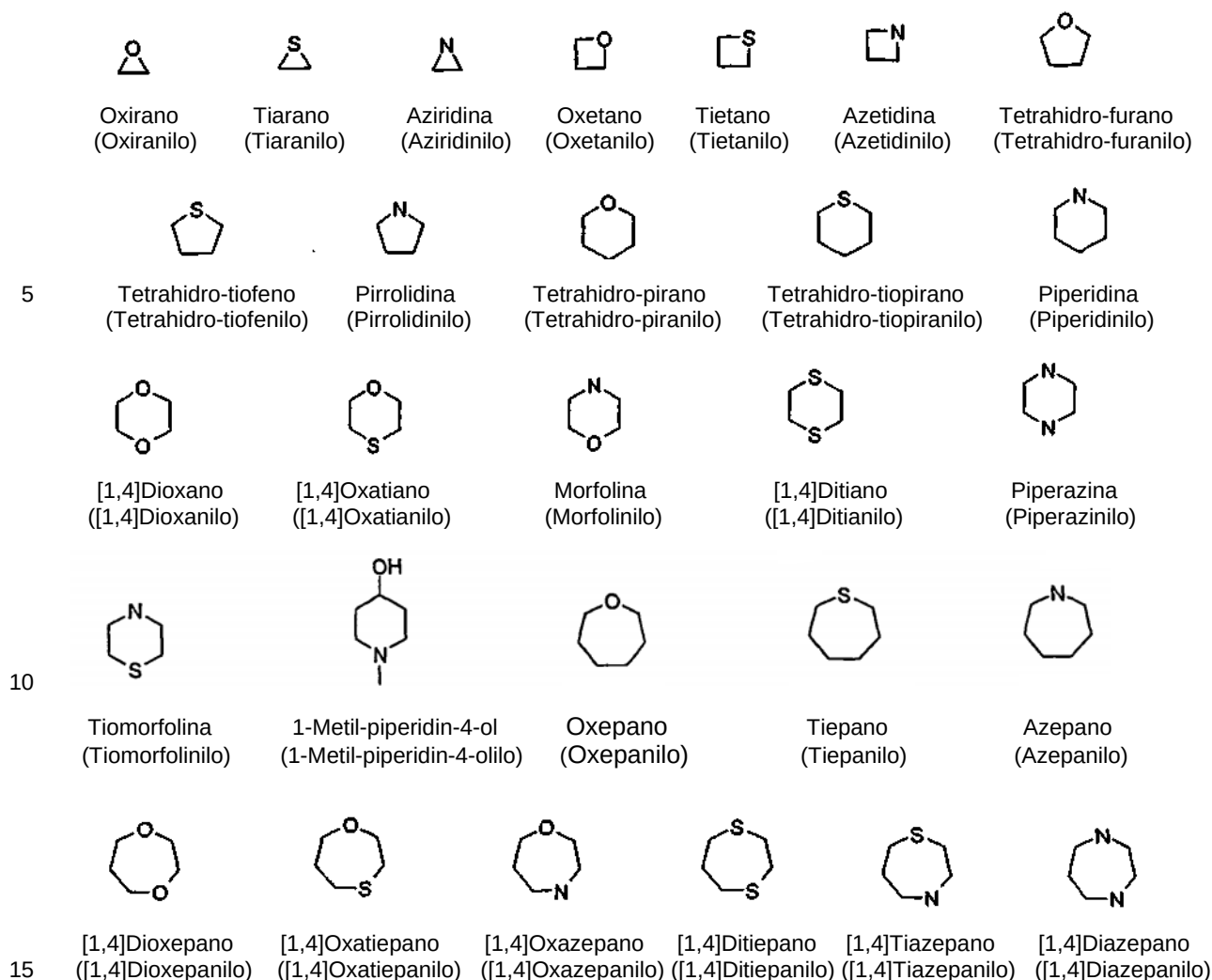
"Cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros en el que todos los átomos son carbonos, a un grupo, en el que todos los átomos son carbonos, de anillo bicíclico condensado de 5 miembros/6 miembros o de 6 miembros/6 miembros o de anillo multicíclico condensado (un sistema de anillo "condensado" significa que cada anillo en el sistema comparte un par de átomos de carbono adyacentes con cada uno de los demás anillos en el sistema) en el que uno o más de los anillos puede contener uno o más dobles enlaces pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado.

Los ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, adamantano, cicloheptano, cicloheptatrieno, y similares. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre halo, hidroxilo, $-\text{OR}_9$, $-\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_r\text{R}_{11}$, $-\text{SR}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{SOR}_9$, $-\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NSO}_2\text{R}_9$, $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_9$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{COR}_9$, $-\text{NR}_9\text{COR}_{10}$, $-\text{NHCO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}_9$, $-\text{OCO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, tiocarbonilo, perfluoroalquilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, sililo, amonio, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más, más preferentemente uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior sin sustituir, trihaloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi inferior sin sustituir, arilo opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos grupos, independientemente los unos de los otros, halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos grupos independientemente los unos de los otros halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, heteroarilo de 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo, estando los carbonos en el anillo opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos grupos, independientemente los unos de los otros, halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando los átomos de carbono y de nitrógeno en el grupo opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos grupos, independientemente los unos de los otros, halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, grupo heteroalíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando los átomos de carbono y de nitrógeno (si estuvieran presentes) en el grupo opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos grupos, independientemente los unos de los otros, halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, mercapto, (alquilo inferior sin sustituir)tio, ariltio opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos grupos, independientemente los unos de los otros, halo, hidroxilo, grupos alquilo inferior sin sustituir o alcoxi inferior sin sustituir, ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, $\text{R}'\text{S}(\text{O})-$, $\text{R}'\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $\text{R}'\text{C}(\text{O})\text{O}-$, y $\text{NR}'\text{R}''$ son como se han definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de cicloalquilo son derivados de:

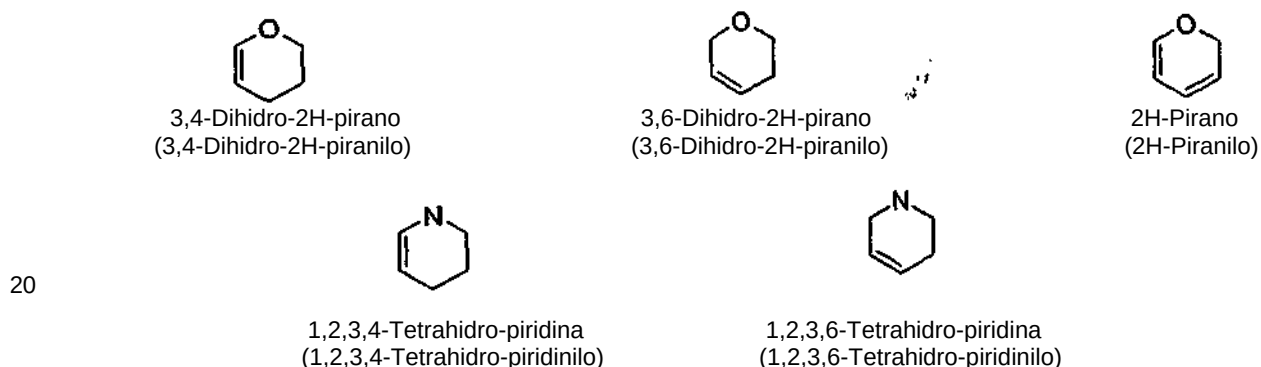


Un "anillo heterocíclico" o grupo "heterociclo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos pueden tener o no tener un sistema de electrones pi completamente conjugado. El anillo heterocíclico puede estar sustituido o sin sustituir. El anillo heterocíclico puede contener uno o más grupos oxo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre halo, hidroxilo, $-\text{OR}_9$, $-\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_r\text{R}_{11}$, $-\text{SR}_9$, NR_9R_{10} , $-\text{SOR}_9$, $-\text{SO}_2\text{R}_9$, NSO_2R_9 , $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_9$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{COR}_9$, $-\text{NR}_9\text{COR}_{10}$, $-\text{NHCO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}_9$, $-\text{OCO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, tiocarbonilo, perfluoroalquilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, sililo, amonio, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, arilo, y heteroarilo.

Ejemplos de grupos heteroalíclicos saturados adecuados incluyen, pero no se limitan a:



Los ejemplos de grupos heteroalíclicos parcialmente insaturados adecuados incluyen, pero no se limitan a:



"Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, o S, siendo C los átomos restantes en el anillo, y, además, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo sin sustituir son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina y carbazol. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre halo, hidroxilo, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN, -NO₂, tiocarbonilo, perfluoroalquilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, sililo, amonio, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, arilo, y heteroarilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o

más, más preferentemente uno, dos, o tres, incluso más preferentemente uno o dos, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior sin sustituir, trihaloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi inferior sin sustituir, mercapto, (alquilo inferior sin sustituir)tio, ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, $R'S(O)-$, $R'S(O)_2-$, $-C(O)OR'$, $R'C(O)O-$, y $-NR'R''$, siendo R' y R'' como se han definido anteriormente. Preferentemente, el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo inferior sin sustituir, trihaloalquilo, hidroxilo, mercapto, ciano, N-amido, mono o dialquilamino, carboxi, o N-sulfonamido.

Un heteroarilo farmacéuticamente aceptable es el que es suficientemente estable para unirse a un compuesto de la invención, formulado en una composición farmacéutica y administrarse posteriormente a un paciente con necesidad del mismo.

Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos típicos incluyen, pero no se limitan a:



pirrol
(pirrolilo)



furano
(furanilo)



tiofeno
(tiofenilo)



pirazol
(pirazolilo)



imidazol
(imidazolilo)



isoxazol
(isoxazolilo)



oxazol
(oxazolilo)



isotiazol
(isotiazolilo)



tiazol
(tiazolilo)



1,2,3-triazol
(1,2,3-triazolilo)



(1,2,4-triazol
(1,2,4-triazolilo)



[1,2,3]Oxadiazol
([1,2,3]Oxadiazolilo)



[1,2,4]Oxadiazol
([1,2,4]Oxadiazolilo)



Furazano
(Furazanilo)



[1,3,4]Oxadiazol
([1,3,4]Oxadiazolilo)



[1,2,3]Tiadiazol
([1,2,3]Tiadiazolilo)



[1,2,4]Tiadiazol
([1,2,4]Tiadiazolilo)



[1,2,5]Tiadiazol
([1,2,5]Tiadiazolilo)



[1,3,4]Tiadiazol
([1,3,4]Tiadiazolilo)



Tetrazol
(Tetrazolilo)



Piridina
(Piridinilo)



Piridazina
(Piridazinilo)

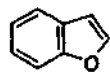


Pirimidina
(Pirimidinilo)

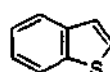


Pirazina
(Pirazinilo)

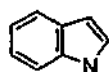
Los ejemplos de grupos heteroarilo de anillo condensado adecuados incluyen, pero no se limitan a:



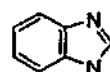
Benzofurano
(Benzofuranilo)



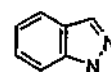
Benzo[b]tiofeno
(Benzo[b]tiofenilo)



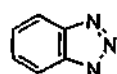
Indol
(Indolilo)



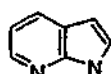
Benzoimidazol
(Benzoimidazolilo)



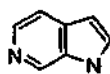
Indazol
(Indazolilo)



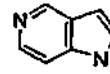
Benzotriazol
(Benzotriazolilo)



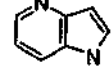
Pirrolo[2,3-b]piridina
(Pirrolo[2,3-b]piridinilo)



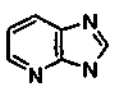
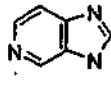
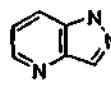
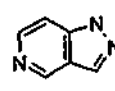
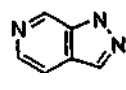
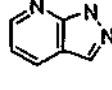
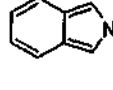
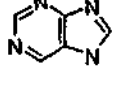
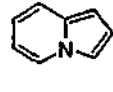
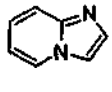
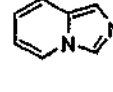
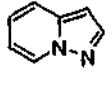
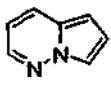
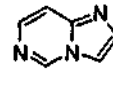
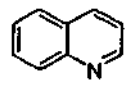
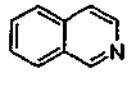
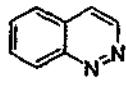
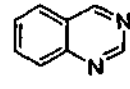
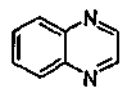
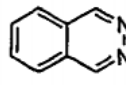
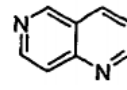
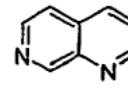
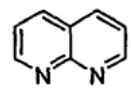
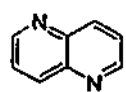
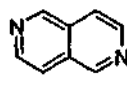
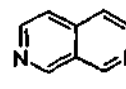
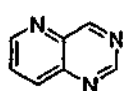
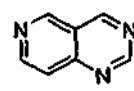
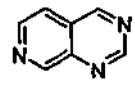
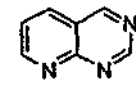
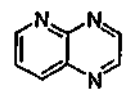
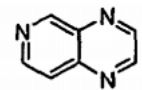
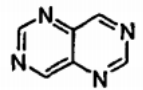
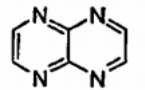
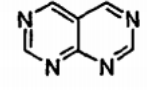
Pirrolo[2,3-c]piridina
(Pirrolo[2,3-c]piridinilo)



Pirrolo[3,2-c]piridina
(Pirrolo[3,2-c]piridinilo)



Pirrolo[3,2-b]piridina
(Pirrolo[3,2-b]piridinilo)

					
	Imidazo[4,5-b]piridina (Imidazo[4,5-b]piridinilo)	Imidazo[4,5-c]piridina (Imidazo[4,5-c]piridinilo)	Pirazolo[4,3-b]piridina (Pirazolo[4,3-b]piridinilo)	Pirazolo[4,3-c]piridina (Pirazolo[4,3-c]piridinilo)	
5					
	Pirazolo[3,4-c]piridina (Pirazolo[3,4-c]piridinilo)	Pirazolo[3,4-b]piridina (Pirazolo[3,4-b]piridinilo)	Isoindol (Isoindolilo)	Purina (Purinilo)	
					
	Indolizina (Indolizinilo)	Imidazo[1,2-a]piridina (Imidazo[1,2-a]piridinilo)	Imidazo[1,5-a]piridina (Imidazo[1,5-a]piridinilo)	Pirazolo[1,5-a]piridina (Pirazolo[1,5-a]piridinilo)	
10					
		Pirrolo[1,2-b]piridazina (Pirrolo[1,2-b]piridazinilo)	Imidazo[1,2-c]pirimidina (Imidazo[1,2-c]pirimidinilo)		
15					
	Quinolina (Quinolinilo)	Isoquinolina (Isoquinolinilo)	Cinnolina (Cinnolinilo)	Quinazolina (Quinazolinilo)	Quinoxalina (Quinoxalinilo)
					
	Ftalazina (Ftalazinilo)	[1,6]Naftiridina ([1,6]Naftiridinilo)	[1,7]Naftiridina ([1,7]Naftiridinilo)	[1,8]Naftiridina ([1,8]Naftiridinilo)	
20					
	[1,5]Naftiridina ([1,5]Naftiridinilo)	[2,6]Naftiridina ([2,6]Naftiridinilo)	[2,7]Naftiridina ([2,7]Naftiridinilo)	Pirido[3,2-d]pirimidina (Pirido[3,2-d]pirimidinilo)	
					
	Pirido[4,3-d]pirimidina (Pirido[4,3-d]pirimidinilo)	Pirido[3,4-d]pirimidina (Pirido[3,4-d]pirimidinilo)	Pirido[2,3-d]pirimidina (Pirido[2,3-d]pirimidinilo)	Pirido[2,3-b]pirazina (Pirido[2,3-b]pirazinilo)	
25					
	Pirido[3,4-b]pirazina (Pirido[3,4-b]pirazinilo)	Pirimido[5,4-d]pirimidina (Pirimido[5,4-d]pirimidinilo)	Pirazino[2,3-b]pirazina (Pirazino[2,3-b]pirazinilo)	Pirimido[4,5-d]Pirimidina (Pirimido[4,5-d]pirimidinilo)	

"Alcoxilo" se refiere tanto a un grupo -O-(alquilo sin sustituir) como a un grupo -O-(cicloalquilo sin sustituir). Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y similares.

- 5 **"Ariloxilo"** se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo, como se han definido anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, piridiniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi, y similares, y los derivados de los mismos.

"Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

"Haloalcoxi" se refiere a un radical -OR en el que R es un haloalquilo como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, trifluorometoxi, tricloroetoxi, 2,2-dicloropropoxi, y similares.

- 10 **"Hidroxialquilo"** significa un hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado de uno a seis átomos de carbono sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, con la condición de que si están presentes dos grupos hidroxilo no estén ambos en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-
- 15 (hidroximetil)-3-hidroxipropilo, preferentemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo.

"Aminoalquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado de uno a seis átomos de carbono sustituido con uno o dos -NH₂ por ejemplo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-aminopropilo, 2-, 3-, o 4-aminobutilo, y similares.

- 20 **"Amina"** se refiere a un resto químico de fórmula -NR_aR_b en la que R_a y R_b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo saturado o insaturado, y anillo aromático o heteroaromático de cinco miembros o seis miembros, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, trihalometilo, carboxilato, nitro, y restos de éster.

"Aminocarbonilo" se refiere a un radical -C(O)R en el que R es una amina como se ha definido anteriormente.

- 25 **"Ácido carboxílico"** o **"carboxilato"** se refiere a un resto químico como fórmula -(R)_n-COOH, en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo saturado o insaturado y anillo aromático o heteroaromático de cinco miembros o seis miembros y en el que n es 0 o 1.

- "Acilo"** se refiere a un grupo -C(O)-R, en el que R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior sin sustituir, trihalometilo, cicloalquilo sin sustituir, arilo opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior sin sustituir, trihalometilo, alcoxi inferior sin sustituir, halo y grupos -NR'R", heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior sin sustituir, trihaloalquilo, alcoxi inferior sin sustituir, halo y grupos NR'R" y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo) opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior sin sustituir, trihaloalquilo, alcoxi inferior sin sustituir, halo y grupos NR'R". Los grupos acilo representativos incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, y similares.
- 30
- 35

"Aldehído" se refiere a un grupo acilo en el que R es hidrógeno.

"Tioacilo" se refiere a un grupo -C(S)-R, siendo R como se define en el presente documento.

- 40 **"Éster"** se refiere a un grupo -C(O)OR" siendo R como se define en el presente documento excepto en que R no puede ser hidrógeno.

"Ciano" se refiere a un grupo -C≡N.

"Hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

- 45 Como se usa en el presente documento, **"PK"** se refiere a una proteína tirosina quinasa receptora (RTK), a una tirosina quinasa no receptora o "celular" (CTK) y a serina-treonina quinasas (STK).

- "Opcional"** u **"opcionalmente"** significa que el suceso o circunstancia que se describe posteriormente puede, pero no necesariamente, ocurrir, y que la descripción incluye ejemplos en los que el suceso o la circunstancia ocurre y ejemplos en los que no. Por ejemplo, "grupo heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el grupo alquilo puede, pero no necesariamente, estar presente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.
- 50

El término **"procedimiento"** se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para cumplir una tarea

determinada que incluyen, pero no se limitan a, las maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos, o desarrollados fácilmente a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por practicantes de las artes químicas, farmacéuticas, biológicas, bioquímicas y médicas.

"In vitro" se refiere a procedimientos que se realizarán en un entorno artificial tal como, por ejemplo, sin limitación, en un tubo de ensayo o un medio de cultivo. El experto en la materia entenderá que, por ejemplo, una PK aislada se puede poner en contacto con un modulador en un entorno *in vitro*. De forma alternativa, una célula aislada se puede poner en contacto con un modulador en un entorno *in vitro*.

Como se usa en el presente documento, **"in vivo"** se refiere a procedimientos que se realizan en un organismo vivo tal como, sin limitación, un ratón, rata, conejo, ungulado, bovino, equino, porcino, canino, felino, primate, o ser humano.

Como se usa en el presente documento, **"trastorno relacionado con PK"**, **"trastorno dirigido por PK"**, y **"actividad anormal de PK"** se refieren todos ellos a una afección caracterizada por una actividad inapropiada, es decir, subactividad o, más habitualmente, sobreactividad, catalítica de PK, en la que la PK particular puede ser una RTK, una CTK o una STK. La actividad catalítica inapropiada puede surgir como resultado de: (1) la expresión de PK en células que normalmente no expresan las PK, (2) el aumento de la expresión de PK que conduce a una proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseado, o, (3) la disminución de la expresión de PK que conducen a reducciones no deseadas en la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. La sobreactividad de una PK se refiere a la amplificación del gen que codifica una PK en particular o a la producción de un nivel de actividad de PK que puede correlacionar con un trastorno de proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular (es decir, a medida que aumenta el nivel de la PK, aumenta la gravedad de uno o más de los síntomas del trastorno celular). La subactividad es, por supuesto, lo contrario, en la que aumenta la gravedad de uno o más síntomas de un trastorno celular a medida que el nivel de la actividad de PK disminuye.

Como se usa en el presente documento, los términos **"tratar"**, **"tratado"** y **"tratamiento"** se refieren a un procedimiento para aliviar o anular un trastorno celular mediado por PK y/o sus síntomas relacionados. En lo que se refiere particularmente al cáncer, estos términos significan sencillamente que la esperanza de vida de un individuo afectado con un cáncer aumentará o que se reducirán uno o más de los síntomas de la enfermedad.

El término **"organismo"** se refiere a cualquier entidad viva que comprenda al menos una célula. Un organismo vivo puede ser tan simple como, por ejemplo, una célula eucariota individual o tan complejo como un mamífero. En un aspecto preferente, el organismo es un mamífero. En un aspecto particularmente preferente, el mamífero es un ser humano.

El término **"cantidad terapéuticamente eficaz"**, como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad del compuesto que se va administrar que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas del trastorno que se va a tratar. En lo que respecta al tratamiento de cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado, preferentemente detener) la metástasis tumoral, (3) inhibir en cierto grado (es decir, ralentizar en cierto grado, preferentemente detener) el crecimiento tumoral, y/o, (4) aliviar en cierto grado (o, preferentemente, eliminar) uno o más síntomas asociados con el cáncer.

Una **"composición farmacéutica"** se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos que se describen en el presente documento, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con otros componentes químicos, tales como excipientes farmacéuticamente aceptables. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Los ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas del compuesto precursor. Tales sales incluyen:

(1) sales de adición de ácido que se obtienen por reacción de la base libre del compuesto precursor con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y ácido perclórico y similares, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido (D) o (L) málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico y similares, preferentemente ácido clorhídrico o ácido (L)-málico; o

(2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza con un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

El compuesto de **Fórmula (I)** también puede actuar como un profármaco. Un "**profármaco**" se refiere a un agente que se convierte *in vivo* en el fármaco precursor. Los profármacos a menudo son útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Por ejemplo, pueden ser biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco precursor no lo es. El profármaco también puede tener una mejor solubilidad en las composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco precursor. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco podría ser un compuesto de la presente invención, que se administra en forma de un éster ("profármaco"), carbamato o urea.

Salas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de bases (incluyendo sales dobles). Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenazato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Salas de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Se puede preparar fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención mediante la mezcla conjunta de las soluciones del compuesto y de la base o el ácido deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar en la solución y recogerse por filtración o se puede recuperar mediante la evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

"Actividad catalítica" se refiere a la tasa de fosforilación de tirosina bajo la influencia, directa o indirecta, de las RTK y/o CTK o la fosforilación de serina y treonina bajo la influencia, directa o indirecta, de las STK.

"Monitorizar" se refiere a observar o detectar el efecto producido al poner en contacto un compuesto con una célula que expresa una PK en particular. El efecto observado o detectado puede ser un cambio en el fenotipo celular, en la actividad catalítica de una PK o un cambio en la interacción de una PK con un compañero de unión natural. Las técnicas para observar o detectar tales efectos se conocen bien en la técnica.

El término **"efecto"** se refiere al cambio o a la ausencia de cambio en el fenotipo celular o en la proliferación celular. "Efecto" también puede describir el cambio o la ausencia del cambio en la actividad catalítica de la proteína quinasa. "Efecto" también puede describir el cambio o la ausencia de cambio en la interacción entre la proteína quinasa y un compañero de unión natural.

"Fenotipo celular" se refiere a la apariencia externa de una célula o tejido o de la función biológica de la célula o tejido. Los ejemplos, sin limitación, de un fenotipo celular son tamaño celular, crecimiento celular, proliferación celular, diferenciación celular, supervivencia celular, apoptosis, y captación y uso de nutrientes. Tales características fenotípicas se pueden medir mediante técnicas bien conocidas en la técnica.

Un **"compañero de unión natural"** se refiere a un polipéptido que se une a una PK particular en una célula. Los compañeros de unión naturales pueden desempeñar un papel en la propagación de una señal en un procedimiento de transducción de señal mediado por PK. Un cambio en la interacción del compañero de unión natural con la PK puede manifestarse como un aumento o disminución de la concentración del complejo PK/compañero de unión natural y, como resultado, en un cambio observable en la capacidad de la PK para mediar en la transducción de la señal.

Como se usa en el presente documento, **"administrar"** o **"administración"** se refiere al suministro de un compuesto o una sal de la presente invención o de una composición farmacéutica que contiene un compuesto o una sal de la presente invención a un organismo con el fin de prevenir o tratar un trastorno relacionado con PK.

El término **"aberración"**, junto con un procedimiento de transducción de señal, se refiere a una proteína quinasa que está sobre- o sub-expresada en un organismo, mutada de modo que su actividad catalítica es inferior o superior que la actividad de la proteína quinasa natural, mutada de modo que no puede interactuar más con un compañero de unión natural, no se modifica más con otra proteína quinasa o proteína fosfatasa, o no interactúa más con un compañero de unión natural.

El término **"inhibir"** se refiere a la disminución de la función celular de una proteína quinasa. La función de proteína quinasa es preferentemente la interacción con un compañero de unión natural y lo más preferentemente la actividad catalítica.

Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma

de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alqueno, son posibles los isómeros geométricos **cis/trans (o Z/E)**. Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede aparecer isomería tautomérica ("tautomería"). Un compuesto individual puede exhibir más de un tipo de isomería.

- 5 Se incluyen dentro del ámbito de la invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraion es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

- 10 **Los isómeros cis/trans** se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).

- 15 De forma alternativa, el racemato (o precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto contenga un resto ácido o básico, con un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y convertir uno o ambos de los diastereoisómeros en los correspondientes enantiómeros puros mediante medios bien conocidos por los expertos en la materia.

- 20 **Los compuestos quirales** de la invención (y los precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene de 0 a un 50 % de isopropanol, normalmente de un 2 a un 20 %, y de 0 a un 5 % de una alquilamina, normalmente un 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

- 25 Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

Composiciones farmacéuticas y uso

- 30 Un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar como tal a un paciente humano o se puede administrar en composiciones farmacéuticas en las que los materiales anteriores se mezclan con vehículos o excipientes adecuados. Se pueden encontrar técnicas para la formulación y administración de fármacos en "Remington's Pharmacological Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Vías de administración

- 35 Las vías de administración adecuadas pueden incluir, sin limitación, oral, intraoral, rectal, transmucosa o administración intestinal o intramuscular, epicutánea, parenteral, subcutánea, transdérmica, intramedular, intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intravítrea, intraperitoneal, intranasal, intramuscular, intradural, intrarrespiratoria, inhalación nasal o inyecciones intraoculares. Las vías de administración preferentes son oral y parenteral.

- 40 De forma alternativa, se puede administrar el compuesto de forma local, en lugar de sistémica, mediante, por ejemplo, inyección del compuesto directamente en un tumor sólido, a menudo en una formulación de liberación prolongada o sostenida.

Además, se puede administrar el fármaco en un sistema de suministro de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma revestido con un anticuerpo específico frente al tumor. Los liposomas se dirigirán al tumor y se absorberán selectivamente por el tumor.

Composición/formulación

- 45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulado, captura, liofilización o secado por pulverización.

- 50 Las composiciones farmacéuticas para su uso en los procedimientos de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier procedimiento de farmacia, pero todos los procedimientos incluyen la etapa de poner en contacto el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En particular, las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de forma convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

La formulación apropiada depende de la vía de administración seleccionada.

Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, parches, jarabes, elixires, geles, polvos, magmas, pastillas para chupar, pomadas, cremas, pastas, parches, lociones, discos, supositorios, pulverizaciones nasales u orales, aerosoles y similares.

- 5 Para inyección, los compuestos de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como tampones con o sin una baja concentración de tensioactivo o cosolvente, o tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

- 10 Para la administración oral, los compuestos se pueden formular combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formen en forma de comprimidos, píldoras, pastillas para chupar, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden preparar usando un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir otros auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes útiles son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata y otros materiales tales como gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, goma de agar, o ácido alginico.
- 20 También se puede usar una sal tal como alginato sódico.

- Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los revestimientos de los comprimidos o grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.
- 25

- Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los principios activos en una mezcla con una carga tal como lactosa, un aglutinante tal como almidón, y/o un lubricante tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, polietilenglicoles líquidos, cremofor, capmul, y mono, di o triglicéridos de cadena media o larga. También se pueden añadir estabilizantes en estas formulaciones.
- 30

- Para la administración por inhalación, los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en forma de una pulverización de aerosol usando un envase presurizado o un nebulizador y un propelente adecuado, por ejemplo, sin limitación, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede controlar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y de una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
- 35

- 40 Los compuestos también se pueden formular para administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con la adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, lociones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener materiales de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

- 45 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de una forma soluble en agua como tal como, sin limitación, una sal del compuesto activo. Además, se pueden preparar las suspensiones de los compuestos activos en un vehículo lipofílico. Los vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo y triglicéridos, o materiales tales como liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes y/o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.
- 50

De forma alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

- 55 Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, usando, por ejemplo, bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros triglicéridos.

Además de las formulaciones que se han descrito anteriormente, los compuestos también se pueden formular como preparaciones de liberación prolongada. Tales formulaciones de actuación prolongada se pueden suministrar mediante implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Un compuesto de la presente invención se puede formular para esta vía de administración con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, en una emulsión con un aceite farmacológicamente aceptable), con resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados poco solubles tales como, sin limitación, una sal poco soluble.

Un ejemplo no limitante de un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrofóbicos de la invención es un sistema de cosolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible con agua y una fase acuosa tal como el sistema de cosolvente VPD. VPD es una solución de un 3 % p/v de alcohol bencílico, un 8 % p/v del tensioactivo no polar Polisorbato 80, y un 65 % p/v de polietilenglicol 300, completada en volumen con etanol absoluto. El sistema de cosolvente VPD (VPD:D5W) consta de VPD diluido 1 : 1 con una solución de dextrosa al 5 % en agua. Este sistema de cosolvente disuelve bien los compuestos hidrofóbicos, y el mismo produce una baja toxicidad tras la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de tal sistema de cosolvente pueden variar considerablemente sin perjudicar su solubilidad y sus características de toxicidad. Además, se puede variar la identidad de los componentes del cosolvente: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar del Polisorbato 80, se puede variar el tamaño de la fracción de polietilenglicol, otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona, y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

De forma alternativa, se pueden emplear otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrofóbicos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro para fármacos hidrofóbicos. Además, también se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque a menudo a costa de una mayor toxicidad.

Además, los compuestos se pueden suministrar usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos de unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas del presente documento también pueden comprender vehículos o excipientes sólidos o en fase de gel adecuados. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

La mayoría de los compuestos de la invención para la modulación de PK se pueden proporcionar en forma de sales fisiológicamente aceptables en las que el compuesto reivindicado puede formar la especie cargada negativamente o positivamente. Los ejemplos de las sales en las que el compuesto forma el resto cargado positivamente incluyen, sin limitación, sales de amonio cuaternario (definidas en otro lugar en el presente documento) tales como clorhidrato, sulfato, carbonato, lactato, tartrato, maleato, succinato, en las que el átomo de nitrógeno del grupo amonio cuaternario es un nitrógeno del compuesto seleccionado de la presente invención que ha reaccionado con el ácido apropiado. La sales en las que el compuesto de la presente invención forma la especie cargada negativamente incluyen, sin limitación, las sales de sodio, potasio, calcio y magnesio formadas por reacción de un grupo ácido carboxílico del compuesto con una base apropiada (por ejemplo, hidróxido sódico (NaOH), hidróxido potásico (KOH), hidróxido de calcio (Ca(OH)₂), etc.).

Dosificación

La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto que se va a tratar, de la gravedad del trastorno o afección, de la velocidad de administración, de la disposición del compuesto y de la discreción del médico prescriptor. Sin embargo, una dosificación eficaz está normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad debería ser de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 7000 mg/día, preferentemente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2500 mg/día. En algunos ejemplos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos se pueden usar dosificaciones aún más grandes sin causar ningún efecto secundario perjudicial, estando tales dosis más grandes divididas normalmente en varias dosis más pequeñas para la administración a lo largo del día.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para permitir que los expertos en la materia comprendan más claramente y practiquen la presente invención.

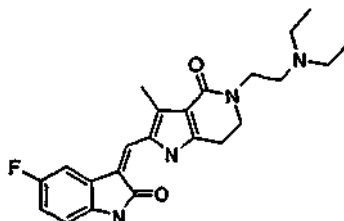
La determinación de la estructura de los compuestos se confirmó mediante un espectrofotómetro Bruker AVANCE-400 y una máquina FINNIGAN LCQ Ad (ESI). Los desplazamientos químicos se ofrecen en ppm (10⁻⁶). El disolvente

fue dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona



A una solución agitada de éster de terc-butilo del ácido 3-oxo-butírico (32 g, 0,2 mol) en ácido acético glacial se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrito sódico (13,8 g, 0,2 mol de nitrito sódico en 20 ml de agua) mientras que se mantenía la temperatura a 0 ~ 5 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo-agua durante 1 hora y a temperatura ambiente durante otras 3 horas. La solución de éster de terc-butilo del ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-butírico que se obtuvo se usó como tal. Se añadieron una mezcla de éster de dietilo del ácido 3-oxo-glutárico (40 g, 0,2 mol) en 90 ml de ácido acético glacial a la solución anterior de éster de terc-butilo del ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-butírico y polvo de cinc (26 g, 0,4 mol) alternativamente a una velocidad tal que se mantuviera la temperatura de reacción por debajo de 65 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 75 °C durante 2 horas, se añadió agua fría (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró el polvo de cinc por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml x 3), una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml x 4), y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de 2-terc-butilo éster de 4-etilo del ácido 5-etoxi-carbonilmetil-3-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (60 g, 88,5 %) en forma de un aceite de color amarillo.

MS m/z (ESI): 340 [M+1]

Se añadió una solución de éster de 2-terc-butilo éster de 4-etilo del ácido 5-etoxicarbonilmetil-3-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (30 g, 88,5 mmol) en tetrahidrofurano (268 ml), y metanol (134 ml) a una solución acuosa de hidróxido de litio (0,465 mol de hidróxido de litio en 197 ml de agua). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió agua (200 ml) al residuo y se extrajo con etil éter. La fase de agua se ajustó a pH 1 ~ 3 con solución de ácido clorhídrico al 20 %. El sólido resultante se filtró, se lavó con etil éter, y se secó al vacío para obtener éster de 2-terc-butilo éster de 4-etilo del ácido 5-carboximetil-3-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (20 g, 72,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Una solución de éster de 2-terc-butilo éster de 4-etilo del ácido 5-carboximetil-3-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (6,3 g, 20 mmol) en 600 ml de diclorometano y ácido trifluoroacético (120 ml, 1,55 mol) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo seco-etanol y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1,55 mol de hidróxido sódico en 100 ml de agua) mientras se mantenía la temperatura a -30 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml x 7). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 2-carboximetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (3,6 g, 85,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-carboximetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (2,11 g, 10 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y diclorometano (50 ml) se añadieron N₁,N₁-dietiletano-1,2-diamina (1,23 g, 11 mmol), clorhidrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (5 g, 26 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,5 g, 11 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua fría (50 ml), y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 2-[(2-dietilamino-etilcarbamoil)-metil]4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (28,1 g, 90,9 %) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-[(2-dietilamino-etilcarbamoil)-metil]4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (310 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se añadió lentamente gota a gota un complejo borano-tetrahidrofurano 1 M en tetrahidrofurano (3 ml, 3 mmol) en una atmósfera de argón. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a reflujo durante otras 5 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción agua fría (5 ml) y ácido clorhídrico 1 N (2 ml) gota a gota, se agitó la mezcla

durante 5 minutos, se ajustó a pH 10 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 2-[2-(2-dietilamino-etilamino)-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (300 mg) en forma de un aceite de color pardo que se usó como tal.

- 5 A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-[2-(2-dietilamino-etilamino)-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (295 mg, 1 mmol) en 5 ml de tolueno se añadió gota a gota lentamente trimetil aluminio 2 M en tolueno (1 ml, 2 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron ácido clorhídrico 1 N (3 ml) y agua fría (10 ml), y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se ajustó a pH 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (30 ml x 4). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una capa de Celite. El filtrado se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c]piridina-4-ona (242 mg, 97 %) en forma de un aceite de color pardo.

- 15 A una solución agitada de N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadieron lentamente 104 ml de oxiclورو de fósforo en una atmósfera de argón mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se enfrió a 0 ~ 5 °C en un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota una mezcla de 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c]piridina-4-ona (249 mg, 1 mmol) en 2 ml de N,N-dimetilformamida a la solución anterior. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C, se añadió agua fría (15 ml), y se agitó durante 5 minutos. La mezcla resultante se ajustó a pH 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (15 ml x 6). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con trietilamina: metanol: diclorometano (1:20:500) como eluyentes para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (105 mg, 38 %) en forma de un aceite de color rosa que se usó como tal.

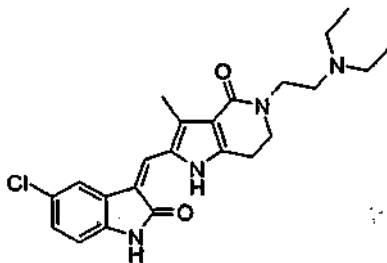
- 20 A una solución agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (74 mg, 0,237 mmol), 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (40 mg, 0,267 mmol, disponible en el mercado en Aldrich) en 0,66 ml de etanol se añadió gota a gota piperidina anhidra (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se filtró a presión reducida, se lavó con etanol anhidro (1 ml x 3), y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con trietilamina : metanol :diclorometano (1:20:500) como eluyentes para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (60 mg, 54,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 411,4 [M+1]

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,76(d, 1H, ArH), 7,74 (s, 1H, CH), 6,95 (td, 1H, ArH), 6,85~6,88 (m, 1H, ArH), 3,62 (t, 2H, CH₂), 3,48 (t, 2H, CH₂), 3,45 (t, 2H, CH₂), 2,99 (t, 2H, CH₂), 2,53 (s, 3H, -CH₃), 2,49 (c, 4H, 2 x -NCH₂), 0,97 (t, 6H, 2 x -NCH₂ CH₃).

Ejemplo 2

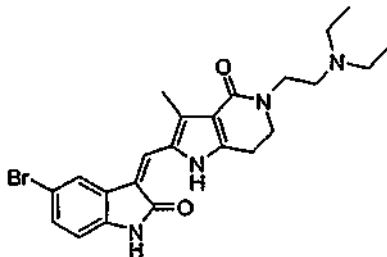
2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



- 40 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (disponible en el mercado en Aldrich) como materiales de partida para obtener 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (55 mg, 91,7 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 427 [M+1]

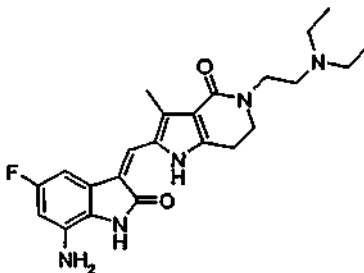
- 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,97 (d, 1H, ArH), 7,78 (s, 1H, CH), 7,16 (dd, 1H, ArH), 6,89 (d, 1H, ArH), 3,61 (t, 2H, CH₂), 3,45 (t, 2H, CH₂), 3,42 (t, 2H, CH₂), 3,00 (t, 2H, CH₂), 2,54 (s, 3H, -CH₃), 2,51 (c, 4H, 2 x NCH₂), 0,97 (t, 6H, 2 x NCH₂ CH₃)

Ejemplo 3**2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona**

- 5 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona (disponible en el mercado en Aldrich) como materiales de partida para obtener 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (56 mg, 98,7 %) en forma de un sólido de color pardo.
- 10 MS m/z (ESI): 472 [M+1]
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,09 (d, 1H, ArH), 7,78 (s, 1H, CH), 7,28 (dd, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, ArH), 3,62 (t, 2H, CH₂), 3,48 (t, 2H, CH₂), 3,43 (t, 2H, CH₂), 3,00 (t, 2H, CH₂), 2,54 (s, 3H, -CH₃), 2,50 (c, 4H, 2 x -NCH₂), 0,97 (t, 6H, 2 x -NCH₂ CH₃)

Ejemplo 4

- 15 **2-(7-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona**



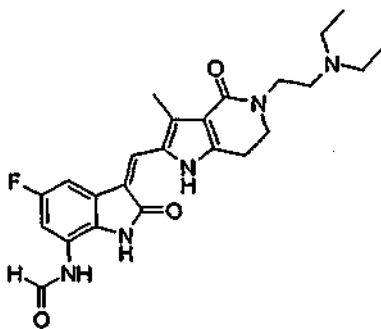
- A 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (5,0 g, 33 mmol) se añadieron ácido sulfúrico al 98 % (17,6 ml) y ácido nítrico al 65 %-68 % (2,1 ml) en un baño de hielo-agua con sal a -5 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadió hielo-agua hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró y se lavó con agua (50 ml x 3) y se recristalizó en ácido acético y agua para obtener 7-amino-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,0 g, 62,5 %) en forma de un sólido de color naranja.
- 20 MS m/z (ESI): 196 [M+1]

- El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-fluoro-7-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona para obtener 2-(7-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (49 mg, 64,1 %) en forma de un sólido de color naranja.
- 25 MS m/z (ESI): 426 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,57 (s, 1H, -CH), 6,96 (d, 1H, -ArH), 6,30 (d, 1H, -ArH), 3,61 (t, 2H, -CH₂), 3,35 (t, 2H, -CH₂), 3,17 (t, 2H, -CH₂), 2,98 (t, 2H, -CH₂), 2,54 (s, 3H, -CH₃), 2,50 (c, 4H, 2 x -NCH₂), 0,97 (t, 6H, 2 x -NCH₂ CH₃)

- 30 **Ejemplo 5**

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il}-formamida



Una solución de anhídrido acético (0,8 ml) y ácido fórmico (0,6 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y se añadió la 7-amino-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,0 g, 12 mmol) obtenida en el Ejemplo 4 en 30 ml de tetrahydrofurano y piperidina (0,02 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró y se recrystalizó en metanol para obtener N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-yl)-formamida (700 mg, 30,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 195 [M+1]

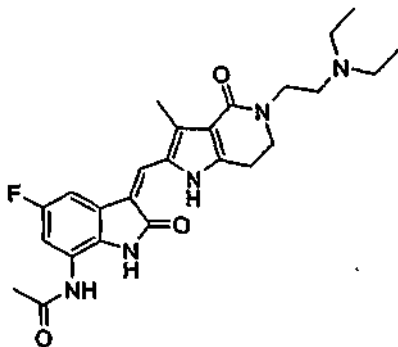
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-yl)-formamida para obtener N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-yl}-formamida (36 mg, 40,5 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 454 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 9,798 (s, 1H, -NH), 8,328 (s, 1H, -CHO), 7,772 (s, 1H, -CH), 7,452~7,424 (d, 1H, -ArH), 3,637~3,603 (t, 2H, -CH₂), 3,450 (t, 2H, CH₂), 3,024~2,991 (t, 2H, -CH₂), 0,983~0,949 (t, 6H, 2 x CH₃)

Ejemplo 6

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-yl}-acetamida



A una solución agitada de la 7-amino-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,0 g, 6 mmol) obtenida en el Ejemplo 4 en 30 ml de tetrahydrofurano se añadió trietilamina (1,3 ml, 9 mmol). La solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,3 ml, 9 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas y se enfrió hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua (50 ml x 3) y se secó al vacío para obtener N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-yl)-acetamida (1,2 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.

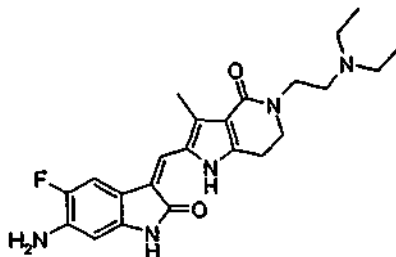
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-yl)-acetamida que se preparó mediante la acetilación de 7-amino-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con los documentos US 6.114.371, US 1997-810659) como materiales de partida para obtener N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-yl}-acetamida (36 mg, 30,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 468 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,74 (s, 1H, -CH), 7,58 (d, 1H, -ArH), 7,39 (d, 1H, -ArH), 3,63 (t, 2H, -CH₂), 3,38 (t, 2H, -CH₂), 3,01 (t, 2H, -CH₂), 2,96 (t, 2H, -CH₂), 2,65 (c, 4H, 2 x -NCH₂), 2,54 (s, 3H, -CH₃), 2,11 (s, 3H, -NHCOCH₃), 1,02 (t, 6H, 2 x -NCH₂ CH₃)

Ejemplo 7

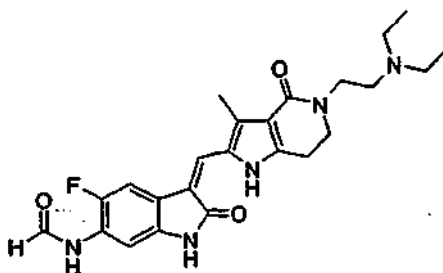
2-(6-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilaminoetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona



- 5 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-fluoro-6-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con J. Heterocyclic Chem., 31, 1513, 1994) como materiales de partida para obtener 2-(6-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (42 mg, 61,8 %) en forma de un sólido de color rojo.
- 10 MS m/z (ESI): 426 [M+1]
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,52 (d, 1H, -ArH), 7,36 (s, 1H, -CH), 6,36 (d, 1H, -ArH), 5,30 (s a, 1H, -NH₂), 3,61 (t, 2H, -CH₂), 3,32 (t, 2H, -CH₂), 3,17 (t, 2H, -CH₂), 2,96 (t, 2H, -CH₂), 2,45 (s, 3H, -CH₃), 2,64 (c, 4H, 2 x -NCH₂), 1,01 (t, 6H, 2 x -NCH₂ CH₃)

Ejemplo 8

- 15 **N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-formamida**

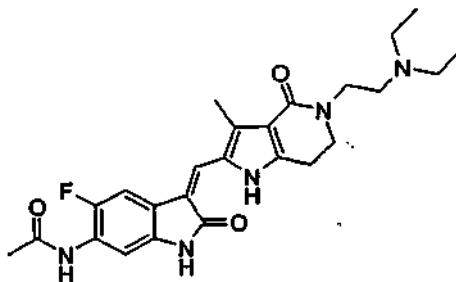


- 20 Una solución de anhídrido acético (1,6 ml) y ácido fórmico (1,2 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y se añadió a la 6-amino-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,0 g, 24 mmol) obtenida en el Ejemplo 7 en 60 ml de tetrahidrofurano y piperidina (0,04 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró y se recristalizó en metanol para obtener N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il)-formamida (4,6 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.
- MS m/z (ESI): 195 [M+1]

- 25 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-formamida como materiales de partida para obtener N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-formamida (51 mg, 69,4 %) en forma de un sólido de color rojo.
- MS m/z (ESI): 454 [M+1]

Ejemplo 9

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-acetamida



A una solución agitada de la 6-amino-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,0 g, 6 mmol) obtenida en el Ejemplo 7 en 30 ml de tetrahidrofurano se añadió trietilamina (1,3 ml, 9 mmol). La solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,3 ml, 9 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas y se enfrió hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua (50 ml x 3) y se secó al vacío para obtener N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-acetamida (1,25 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 209 [M+1]

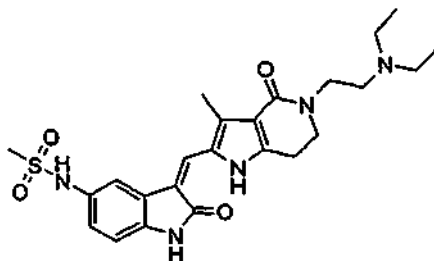
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-acetamida como materiales de partida para obtener N-{3-[5-(2-dietilaminoetil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-acetamida (38 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS m/z (ESI): 468 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,80 (d, 1H, -ArH), 7,64 (s, 1H, -CH), 7,59 (d, 1H, -ArH), 3,66 (t, 2H, -CH₂), 3,38 (t, 2H, -CH₂), 3,01 (t, 2H, -CH₂), 2,96 (t, 2H, -CH₂), 2,52 (s, 3H, -CH₃), 2,50 (c, 4H, 2 x -NCH₂), 2,10 (s, 3H, NHCOCH₃), 1,20 (t, 6H, 2 x -NCH₂ CH₃)

Ejemplo 10

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-metanosulfonamida



A una solución agitada de 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona (2 g, 13,5 mmol, preparada de acuerdo con el documento US6114371) en 30 ml de diclorometano se añadió trietilamina (1,9 ml). La solución se enfrió a -30 °C en un baño de acetona-hielo seco y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1 ml, 13,5 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 1 hora hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua (50 ml x 3) y se secó al vacío para obtener N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-metanosulfonamida (2,7 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 225 [M-1]

El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-metanosulfonamino-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-metanosulfonamida (56 mg, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

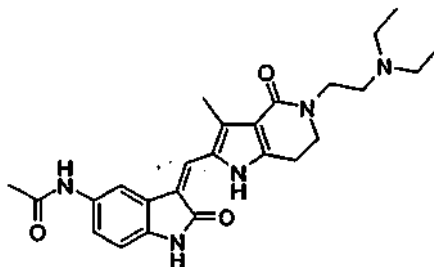
MS m/z (ESI): 486 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,60 (s, 1H, -CH), 7,02 (d, 1H, -ArH), 6,87 (d, 1H, -ArH), 6,78 (d, 1H, -ArH), 3,62 (t, 2H, -CH₂), 3,46 (t, 2H, -CH₂), 3,33 (t, 2H, -CH₂), 3,00 (t, 2H, -CH₂), 2,95 (s, 3H, -SO₂CH₃), 2,55 (s, 3H, -CH₃), 2,50 (c, 4H, 2 x NCH₂), 0,99 (t, 6H, 2 x -NCH₂CH₃)

Ejemplo 11

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-

dihidro-1H-indol-5-il}-acetamida



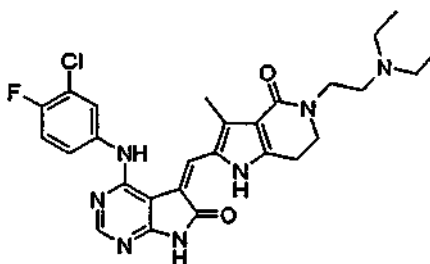
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-acetamino-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener N-[3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilén]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acetamida (52 mg, 57,9 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS m/z (ESI): 450 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,84 (s, 1H, -CH), 7,49 (s, 1H, -ArH), 7,28 (d, 1H, -ArH), 6,83 (d, 1H, -ArH), 3,63 (t, 2H, -CH₂), 3,47 (t, 2H, -CH₂), 3,37 (t, 2H, -CH₂), 3,00 (t, 2H, -CH₂), 2,59 (c, 4H, 2 x -NCH₂), 2,51 (s, 3H, -CH₃), 2,03 (s, 3H, -CH₃), 1,00 (t, 6H, 2 x -NCH₂CH₃)

Ejemplo 12

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-ona



A una solución agitada de 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona (3,5 g, 23,6 mmol, preparada de acuerdo con el documento US6114371) en 20 ml de tetrahidrofurano se añadió trietilamina (1,3 ml, 9 mmol). La solución se enfrió a -30 °C en un baño de acetona-hielo seco y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,3 ml, 9 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (20 ml) hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua (50 ml x 3) y se secó al vacío para obtener N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida (4 g, 88,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 191 [M+1].

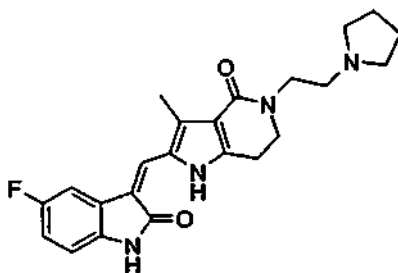
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona como materiales de partida para obtener 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilén]-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (53 mg, 39,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 539 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H, -CH), 7,69 (dd, 1H, -ArH), 7,36–7,39 (m, 3H, 2 x -ArH, -CH), 3,61 (t, 2H, -CH₂), 3,44 (t, 2H, -CH₂), 3,01 (t, 2H, -CH₂), 2,83 (t, 2H, -CH₂), 2,51 (c, 4H, 2 x -NCH₂), 2,37 (s, 3H, -CH₃), 0,96 (t, 6H, 2 x -NCH₂CH₃)

Ejemplo 13

2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-carboximetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,27 g, 6 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y diclorometano (30 ml) se añadieron clorhidrato de 2-pirrolidin-1-il-etamina (0,83 ml, 6,6 mmol), N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (3 g, 12 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,9 g, 6 mmol) en un baño de hielo/agua. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se añadió agua fría (20 ml), y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 4-metil-2-[(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-metil]-1H-pirrol-3-carboxílico (1,898 g, 100 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó como tal.

MS m/z (ESI): 308 [M+1]

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 4-metil-2-[(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-metil]-1H-pirrol-3-carboxílico (1,843 g, 6 mmol) en 12 ml de tetrahidrofurano anhidro se añadió gota a gota lentamente borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (18 ml, 18 mmol) en una atmósfera de argón. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante otras 5 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción agua fría (5 ml) y ácido clorhídrico 1 N (20 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante otros 5 minutos, se ajustó a pH 10 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 4-metil-2-[2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico (1,441 g) en forma de un aceite de color pardo que se usó como tal.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 4-metil-2-[2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico (1,441 g, 4,92 mmol) en 22,5 ml de tolueno se añadió gota a gota lentamente trimetil aluminio 2 M en tolueno (5,1 ml, 10,2 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron ácido clorhídrico 1 N (20 ml) y agua fría (20 ml), y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se ajustó a pH 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (40 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una capa de Celite. El filtrado se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (719 mg, 59,2 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó como tal.

Se añadió lentamente N,N-dimetilformamida (1,5 ml) a oxiclورو de fósforo (115 ml, 3,2 mmol) en una atmósfera de argón mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se enfrió a 0 ~ 5 °C en un baño de hielo-agua. Una mezcla de 3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (719 mg, 2,91 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota a la solución anterior. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C, se añadió agua fría (20 ml) y se agitó durante otros 5 minutos. La mezcla resultante se ajustó a pH 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con trietilamina: metanol: diclorometano (1:20:500) como eluyentes para obtener 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (411 mg, 51,37 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó como tal.

A una solución agitada de 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (81 mg, 0,79 mmol), 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (44 mg, 0,79 mmol) en 0,48 ml de etanol se añadió gota a gota piperidina anhidra (0,06 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se filtró a presión reducida, se lavó con etanol anhidro (0,2 ml x 5) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con trietilamina: metanol: diclorometano (1:20:500) como eluyentes para obtener 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (24 mg, 7,4 %) en forma de un sólido de color pardo.

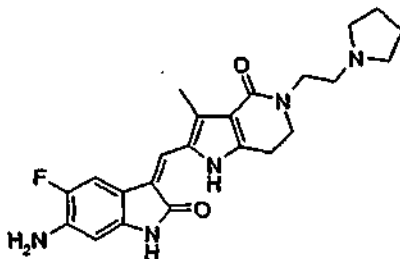
MS m/z (ESI): 409 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,80 (s, 1H, -ArH), 7,76 (s, 1H, -CH), 6,95 (td, 1H, -ArH), 6,84~6,87 (m, 1H, -ArH), 3,62 (t, 2H, -CH₂), 3,52 (t, 2H, -CH₂), 3,01 (t, 2H, -CH₂), 2,60 (t, 2H, -CH₂), 2,55 (s, 3H, CH₃), 2,51 (c, 4H, 2 x -NCH₂),

1,67~1,70 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 14

2-(6-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



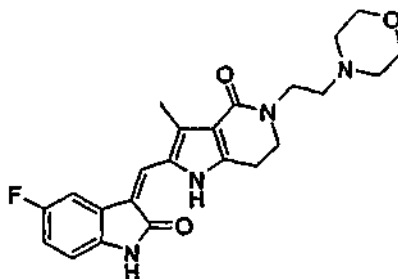
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-fluoro-6-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(6-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (22 mg, 54 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 424 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,53 (d, 1H, -ArH), 7,35 (s, 1H, -CH), 6,35 (d, 1H, -ArH), 5,30 (s a, 1H, -NH₂), 3,60 (t, 2H, -CH₂), 3,51 (t, 2H, -CH₂), 2,96 (t, 2H, -CH₂), 2,60 (t, 2H, -CH₂), 2,51 (s, 3H, -CH₃), 2,47 (c, 4H, 2 x -NCH₂), 1,64~1,69 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 15

2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-carboximetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (2,67 g, 12,67 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) y diclorometano (65 ml) se añadió 2-morfolin-4-il-etamina (1,81 g, 13,9 mmol), clorhidrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (4,84 g, 25,34 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,71 g, 12,67 mmol) en un baño de hielo/agua. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua fría (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 4-metil-2-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,48 g, 85 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó como tal.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 4-metil-2-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,48 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió gota a gota lentamente complejo borano-tetrahidrofurano 1 M en tetrahidrofurano (32,4 ml, 32,4 mmol) en una atmósfera de argón. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante otras 5 horas. Se añadieron a la mezcla resultante agua fría (5 ml) y ácido clorhídrico 1 N (15 ml) gota a gota, se ajustó a pH 10 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 4-metil-2-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,08 g) en forma de un aceite de color rojo que se usó como tal.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 4-metil-2-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,08 g, 10 mmol) en 50 ml de tolueno se añadió gota a gota lentamente trimetil aluminio 2 M en tolueno (10 ml, 20

mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo/agua, se añadieron ácido clorhídrico 1 N (30 ml) y agua fría (50 ml), y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se ajustó a pH 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (40 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), y se filtraron a través de una capa de Celite. El filtrado se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (2,31 g) en forma de un aceite de color rojo que se usó como tal.

A N,N-dimetilformamida (1,68 ml) se añadió gota a gota lentamente oxocloruro de fósforo (0,9 ml, 9,65 mmol) en una atmósfera de argón mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se enfrió a 0 ~ 5 °C en un baño de hielo-agua. Una mezcla de 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (2,31 g, 8,77 mmol) en 10,5 ml de N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota a la solución anterior. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C, se añadió agua fría (5 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla resultante se ajustó a pH 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (15 ml x 6). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano: metanol (10:1) como eluyentes para obtener 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (550 mg, 17,5 %) en forma de un aceite de color rojo.

MS m/z (ESI): 292 [M+1]

RMN ¹H (CHCl₃-d₆, 400 MHz) 9,598 (s, 1H, -CHO), 3,730~3,614 (m, 8H, 2 x -OCH₂-; 2 x -CONCH₂), 3,000~2,966 (t, 2H, -CH₂), 2,628 (s, 3H, -CH₃), 2,603~2,569 (t, 2H, -NCH₂), 2,540~2,531 (m, 4H, 2 x -NCH₂)

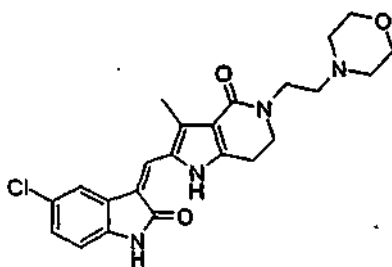
A una solución agitada de 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (52 mg, 0,15 mmol) y 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (25 mg, 0,4 mmol) en 0,4 ml de etanol se añadió gota a gota piperidina anhidra (0,04 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se filtró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con etanol anhidro (0,2 ml x 5), se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano: metanol (10:1) como eluyentes para obtener 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 425 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,767~7,761 (d, 1H, -ArH), 7,742~7,734 (d, 1H, -CH=C), 6,974~6,928 (dd, 1H, -ArH), 6,885~6,853 (dd, 1H, -ArH), 3,633~3,474 (m, 8H, 2 x -OCH₂; 2 x -CONCH₂), 3,021~2,987 (t, 2H, -CH₂), 2,530 (s, 3H, -CH₃), 2,465~2,428 (t, 2H, -NCH₂), 2,338~2,319 (m, 4H, 2 x -NCH₂)

Ejemplo 16

2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



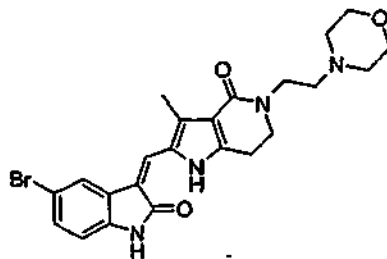
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (31 mg, 38,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 441 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,975~7,971 (d, 1H, -ArH), 7,790~7,783 (d, 1H, -CH=C), 7,173~7,148 (dd, 1H, -ArH), 6,907~6,886 (dd, 1H, -ArH), 3,632~3,507 (m, 8H, 2 x -OCH₂; 2 x -CONCH₂), 3,023~2,989 (t, 2H, -CH₂), 2,538 (s, 3H, -CH₃), 2,473 (t, 2H, -NCH₂), 2,436 (m, 4H, 2 x -NCH₂)

Ejemplo 17

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



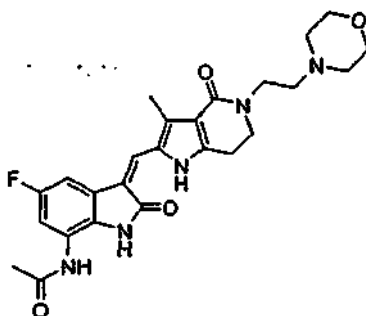
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-bromo-6-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (35 mg, 39,8 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 486 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,101 (s, 1H, -ArH), 7,795~7,787 (d, 1H, -CH=C), 7,301~7,276 (dd, 1H, -ArH), 6,863~6,843 (dd, 1H, -ArH), 3,632~3,506 (m, 8H, 2 x -OCH₂; 2 x -CONCH₂), 3,023~2,990 (t, 2H, -CH₂), 2,540 (s, 3H, -CH₃), 2,468 (t, 2H, -NCH₂), 2,430 (m, 4H, 2 x -NCH₂)

Ejemplo 18

N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il}-acetamida



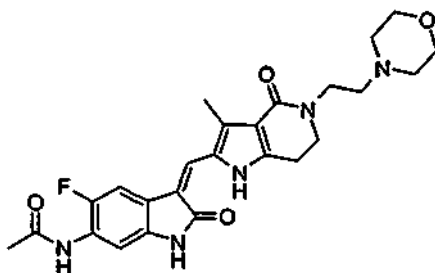
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il)-acetamida como materiales de partida para obtener N-{5-fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il}-acetamida (33 mg, 37 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 482 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,740 (s, 1H, -CH=C), 7,587~7,571 (d, 1H, -ArH), 7,391~7,368 (d, 1H, -ArH), 3,635~3,512 (m, 8H, 2 x -OCH₂; 2 x -CONCH₂), 3,036~3,002 (t, 2H, -CH₂), 2,535 (s, 3H, -CH₃), 2,466~2,450 (t, 2H, -NCH₂), 2,428(m, 4H, 2 x -NCH₂), 2,090 (s, 3H, -CH₃CO)

Ejemplo 19

N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-acetamida



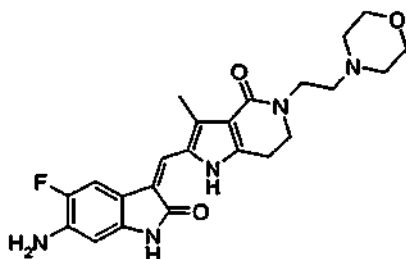
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-acetamida como materiales de partida para obtener N-{5-fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-ilmetilén]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-acetamida (35 mg, 39,3 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

MS m/z (ESI): 482 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,801~7,773 (d, 1H, -ArH), 7,633 (s, 1H, -CH=C), 7,600~7,584 (d, 1H, -ArH), 3,623~3,498 (m, 8H, 2 x -OCH₂; 2 x -CONCH₂), 3,005~2,973 (t, 2H, -CH₂), 2,511 (s, 3H, -CH₃), 2,465 (t, 2H, -NCH₂), 2,429 (m, 4H, 2 x -NCH₂), 2,100 (s, 3H, -CH₃CO)

Ejemplo 20

2-(6-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona



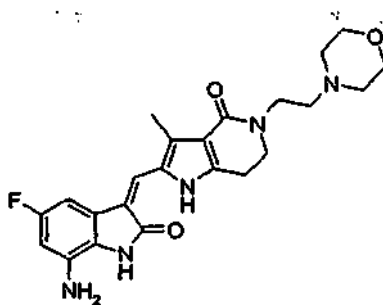
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-fluoro-6-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(6-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona (40 mg, 50 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 440 [M+1]

RMN ¹H (MeOH-d₄, 400 MHz) 7,500 (s, 1H, -CH=C), 6,786~6,758 (dd, 1H, -ArH), 6,345~6,312 (dd, 1H, -ArH), 3,718~3,630 (m, 8H, 2 x -OCH₂; 2 x -CONCH₂), 3,036~3,002 (t, 2H, -CH₂), 2,610~2,576 (t, 2H, -NCH₂), 2,550 (m, 4H, 2 x -NCH₂), 2,535 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 21

2-(7-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona



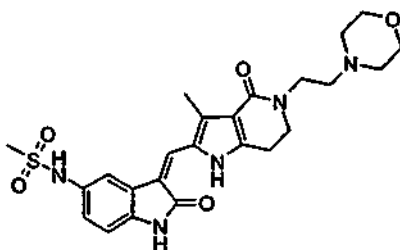
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-fluoro-7-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(7-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona (35 mg, 43,8 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 440 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,530~7,502 (d, 1H, -ArH), 7,339 (s, 1H, -CH=C), 6,363~6,344 (d, 1H, -ArH), 3,611~3,494 (m, 8H, 2 x -OCH₂; 2 x -CONCH₂), 2,970~2,937 (t, 2H, -CH₂), 2,482 (t, 2H, -NCH₂), 2,461 (s, 3H, -CH₃), 2,450 (m, 4H, 2 x -NCH₂)

Ejemplo 22

N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-ilmetilén]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-metanosulfonamida



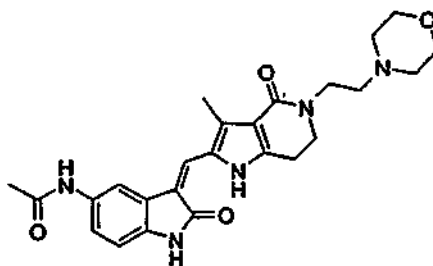
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-metanosulfonamino-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener N-{3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-metanosulfonamida (42 mg, 47,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 500 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,605 (s, 1H, -CH=C), 7,046~7,027 (d, 1H, -ArH), 6,886~6,866 (d, 1H, -ArH), 6,795~6,775 (d, 1H, -ArH), 3,648~3,485 (m, 8H, 2 x -OCH₂; 2 x -CONCH₂), 3,021 (t, 2H, -CH₂), 2,955 (s, 3H, -CH₃SO₂), 2,543 (s, 3H, -CH₃), 2,474 (t, 2H, -NCH₂), 2,443 (m, 4H, 2 x -NCH₂)

Ejemplo 23

N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-acetamida



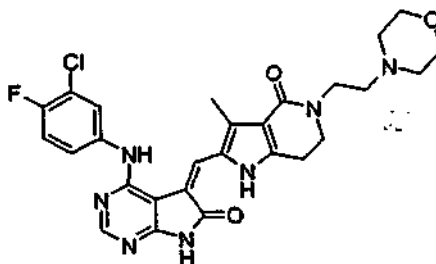
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida como materiales de partida para obtener N-{3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-acetamida (60 mg, 71,2 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 464 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,835 (s, 1H, -CH=C), 7,498~7,490 (d, 1H, -ArH), 7,293~7,267 (dd, 1H, -ArH), 6,843~6,822 (d, 1H, -ArH), 3,599~3,507 (m, 8H, 2 x -OCH₂; 2 x -CONCH₂), 3,017~2,983 (t, 2H, -CH₂), 2,535 (s, 3H, -CH₃), 2,474 (t, 2H, -NCH₂), 2,438 (m, 4H, 2 x -NCH₂), 2,033 (s, 3H, -CH₃CO)

Ejemplo 24

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona como materiales de partida para obtener el compuesto del título (60 mg, 71,2 %) en forma de un sólido de color amarillo.

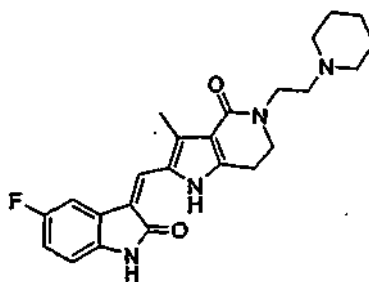
5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona como materiales de partida para obtener 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetil]-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (33 mg, 37,9 %) en forma de un sólido de color pardo.

MS m/z (ESI): 553 [M+1]

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,312 (s, 1H, -CH=N), 7,707~7,684 (dd, 1H, -ArH), 7,397~7,333 (m, 3H, -ArH; -CH=C), 3,632~3,497 (m, 8H, 2 x -OCH₂; 2 x -CONCH₂), 3,041~3,007 (t, 2H, -CH₂), 2,460 (t, 2H, -NCH₂), 2,423 (m, 4H, 2 x -NCH₂), 2,376 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 25

- 10 **2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona**



- 15 A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-carboximetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (2,67 g, 12,67 mmol) en N,N-dimetilformamida (6,5 ml) y diclorometano (65 ml) se añadió 2-piperidin-1-il-etilamina (1,78 g, 13,9 mmol), clorhidrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (4,84 g, 25,34 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,71 g, 12,67 mmol) en un baño de hielo/agua. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se añadió agua fría (50 ml), y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 4-metil-2-[(2-piperidin-1-il-etilcarbamoil)-metil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,46 g, 85 %)
- 20 en forma de un aceite de color pardo que se usó como tal.
MS m/z (ESI): 322 [M+1]

- 25 A una solución agitada de éster de etilo del ácido 4-metil-2-[(2-piperidin-1-il-etilcarbamoil)-metil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,46 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió gota a gota lentamente complejo borano-tetrahidrofurano 1 M en tetrahidrofurano (32,4 ml, 32,4 mmol) en una atmósfera de argón. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a reflujo durante otras 5 horas. Se añadieron a la mezcla agua fría (5 ml) y ácido clorhídrico 1 N (15 ml) gota a gota y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se ajustó a pH 10 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 4-metil-2-[2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,07 g) en forma de un aceite de color pardo que se usó como tal.

- 35 A una solución agitada de éster de etilo del ácido 4-metil-2-[2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,07 g, 10 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió gota a gota lentamente trimetil aluminio 2 M en tolueno (10 ml, 20 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo/agua, se añadió agua fría (50 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se ajustó a pH 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (40 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), y se filtraron a través de una capa de Celite. El filtrado se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (2,29 g) en forma de un aceite de color rojo que se usó como tal.

- 40 A una solución agitada de N,N-dimetilformamida (1,68 ml) se añadió gota a gota lentamente oxiclورو de fósforo (0,9 ml, 9,65 mmol) en una atmósfera de argón mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se enfrió a 0 ~ 5 °C en un baño de hielo-agua. Una mezcla de 3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (2,29 g, 8,77 mmol) en 10,5 ml de N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota a la solución anterior. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C, se añadió agua fría (5 ml), y se agitó durante 5 minutos. La mezcla resultante se ajustó a pH 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano: metanol (10:1) como eluyentes para obtener 3-metil-4-oxo-5-(2-
- 50

piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (989 mg, 31,7 % en 3 etapas) en forma de un aceite de color rojo que se usó como tal.

MS m/z (ESI): 290 [M+1]

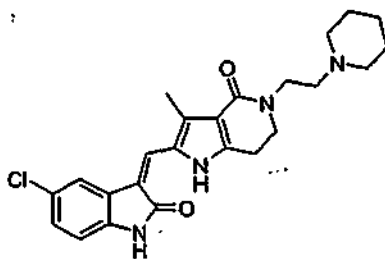
- 5 A una solución agitada de 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (52 mg, 0,18 mmol) y 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (25 mg, 0,4 mmol) en 0,4 ml de etanol se añadió gota a gota piperidina anhidra (0,04 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se filtró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con etanol anhidro (0,2 ml x 5), y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano: metanol (15:1) como eluyentes para obtener 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 423 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,792~7,786 (d, 1H, -ArH), 6,872~6,839 (dd, 1H, -ArH), 3,633~3,600 (t, 2H, -CONCH₂), 3,274 (s, 1H, -CH), 3,027~2,994 (t, 2H, -CH₂), 2,543 (s, 3H, -CH₃), 1,393 (m, 2H, -CH₂)

Ejemplo 26

- 15 **2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona**



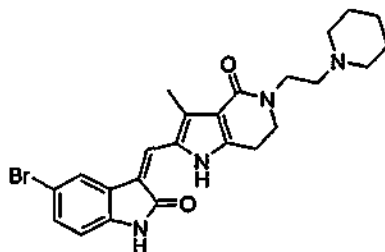
- 20 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (58 mg, 77,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 439 [M+1]

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,000~7,996 (d, 1H, ArH), 7,807 (s, 1H, -CH=C), 7,167~7,141 (dd, 1H, -ArH), 6,891~6,870 (dd, 1H, -ArH), 3,630~3,492 (m, 4H, 2 x -CONCH₂), 3,023~2,990 (t, 2H, -CH₂), 2,554 (s, 3H, -CH₃), 2,405 (m, 6H, 3 x -NCH₂), 1,393~1,384 (m, 2H, -CH₂)

Ejemplo 27

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



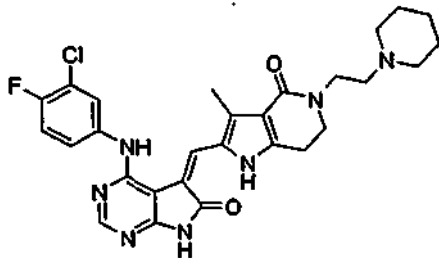
- 30 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (62 mg, 75,2 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 484 [M+1]

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,125~8,121 (d, 1H, -ArH), 7,812 (s, 1H, -CH=C), 7,295~7,270 (dd, 1H, -ArH), 6,848~6,827 (d, 1H, -ArH), 3,630~3,494 (m, 4H, 2 x -CONCH₂), 3,024~2,990 (t, 2H, -CH₂), 2,551 (s, 3H, -CH₃), 2,401 (m, 6H, 3 x -NCH₂), 1,395~1,384 (m, 2H, -CH₂)

Ejemplo 28

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

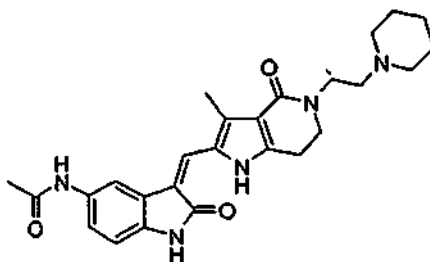


- 5 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona como materiales de partida para obtener 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (44 mg, 46,8 %) en forma de un sólido de color naranja.

10 MS m/z (ESI): 551 [M+1]
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,310 (s, 1H, -CH=N), 7,713~7,691 (dd, 1H, -ArH), 7,369~7,354 (m, 3H, -ArH; -CH=C), 3,617~3,584 (t, 2H, -CH₂), 3,505~3,472 (t, 2H, -CH₂), 3,029~2,996 (t, 2H, -CH₂), 1,489~1,464 (t, 4H, 2 x -CH₂), 1,391~1,369 (dd, 2H, -CH₂)

Ejemplo 29

- 15 **N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-acetamida**

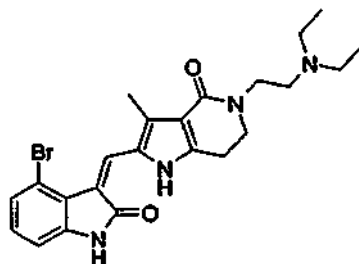


- 20 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-acetamino-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener N-{3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-acetamida (55 mg, 69,7 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 462 [M+1]
 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,832 (s, 1H, -CH=N), 7,284~7,263 (dd, 1H, -ArH), 6,833~6,812 (d, 1H, -ArH), 3,618~3,584 (t, 2H, -CH₂), 3,513~3,479 (t, 2H, -CH₂), 3,006~2,971 (t, 2H, -CH₂), 2,028 (s, 3H, -CH₃), 1,483 (m, 4H, 2x-CH₂), 1,377 (m, 2H, -CH₂)

Ejemplo 30

2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



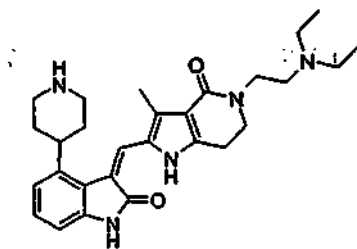
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US20030225127) como materiales de partida para obtener 2-(4-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona

MS m/z (ESI): 472 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,586 (s, 1H, -CH), 7,242~7,221 (d, 1H, -ArH), 7,099~7,059 (t, 1H, -ArH), 6,952~6,933 (d, 1H, -ArH), 3,646~3,613 (t, 2H, -CH₂), 3,456 (t, 2H, -CH₂), 3,020 (t, 2H, -CH₂), 0,970 (t, 6H, 2 x CH₃)

Ejemplo 31

5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona



A una suspensión de 4-piridin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,28 g, 20,4 mmol, preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) en metanol (160 ml), agua (70 ml) y ácido acético (30 ml) se añadieron ácido clorhídrico al 37 % (2 ml) y óxido de platino(IV) (360 mg). El sistema se hidrogenó durante tres días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó y se secó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (500 ml) y se neutralizó con hidróxido a partir de una resina a pH = 9-10. La resina se filtró y se lavó con metanol, y el filtrado se evaporó y se concentró a presión reducida para obtener 4-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,2 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 217 [M+1].

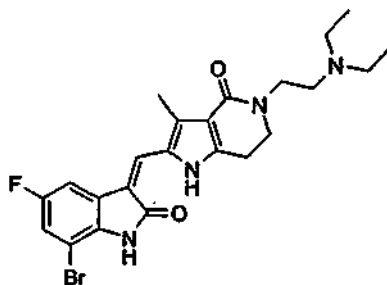
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona (20 mg, 26,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 476 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,535 (s, 1H, -CH), 7,148~7,109 (d, 1H, -ArH), 6,952~6,932 (d, 1H, -ArH), 6,779~6,760 (d, 1H, -ArH), 3,629~3,595 (t, 2H, -CH₂), 3,462~3,427 (t, 2H, -CH₂), 2,760~2,703 (t, 2H, -CH₂), 1,874~1,844 (d, 2H, -CH₂), 0,977~0,942 (t, 6H, 2 x -CH₃)

Ejemplo 32

2-(7-Bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilaminoetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona



Una suspensión de 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,5 g, 10 mmol) en 15 ml de acetonitrilo y N-bromosuccinimida (1,8 g, 10 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con etanol (5 ml) y se secó al vacío para obtener 7-bromo-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,6 g, 69,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

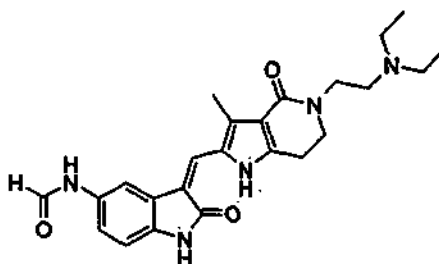
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-fluoro-7-bromo-1,3-

dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(7-bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (62 mg, 78,2 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 490 [M+1]

5 Ejemplo 33

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida



Una solución de anhídrido acético (1,6 ml) y ácido fórmico (1,2 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y se añadió 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona (3,56 g, 24 mmol, preparada de acuerdo con el documento US6114371) en 60 ml de tetrahidrofurano y piperidina (0,04 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró y se recristalizó en metanol para obtener N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-formamida (3,6 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 177 [M+1]

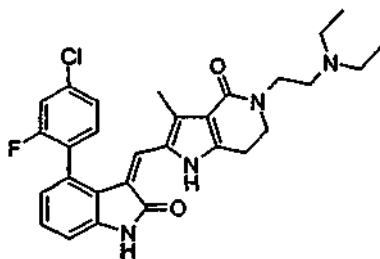
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-formamida como materiales de partida para obtener N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida (55 mg, 80,6 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 436 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,994~9,966 (d, 1H, -NH), 7,881 (s, 1H, -ArH), 7,322~7,302 (d, 1H, -ArH), 6,874~6,813 (d, 1H, -ArH), 3,633~3,599 (t, 2H, -CH₂), 3,447 (t, 2H, -CH₂), 3,306 (s, 1H, -CH), 3,007~2,974 (t, 2H, -CH₂), 2,518 (s, 3H, -CH₃), 0,981~0,947 (t, 6H, 2 x -CH₃)

Ejemplo 34

2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO200205517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (35 mg, 38,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

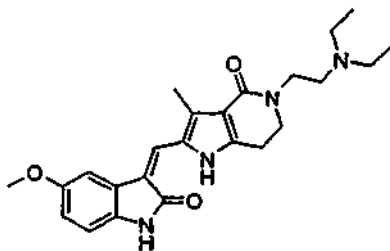
MS m/z (ESI): 522 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,699~7,674 (d, 1H, -ArH), 7,519 (s, 2H, 2 x -ArR), 7,260~7,222 (t, 1H, -ArH), 6,994~6,975 (d, 1H, -ArH), 6,870~6,851 (d, 1H, -ArH), 6,605 (d, 1H, -ArH), 3,590~3,421 (m, 4H, 2 x -CONH₂), 3,295 (s, 3H, -CH₃), 2,959 (t, 2H, -CH₂), 1,895 (t, 2H, -CH₂), 1,236 (t, 2H, -CH₂), 0,951 (t, 6H, 2 x CH₃)

Ejemplo 35

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-

c]piridin-4-ona



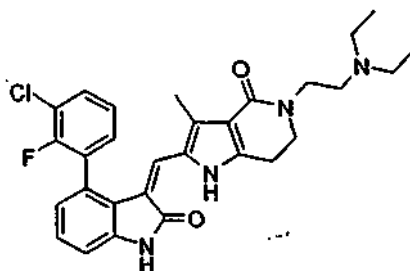
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US6114371) como materiales de partida para obtener 5-(2-dietilaminoetil)-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (80 mg, 65,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 423 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,685 (s, 1H, -CH), 7,487~7,481 (d, 1H, -ArH), 6,785~6,764 (d, 1H, -ArH), 6,728~6,701 (d, 1H, -ArH), 3,777 (s, 3H, -CH₃), 3,630~3,596 (t, 2H, -CH₂), 2,998~2,964 (t, 2H, -CH₂), 0,986~0,951 (t, 6H, 2 x -CH₃)

Ejemplo 36

2-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona



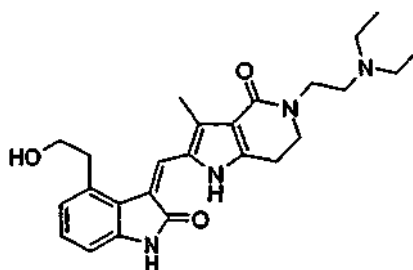
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 30,0 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS m/z (ESI): 522 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,983 (s, 1H, -CH), 7,585~7,544 (m, 1H, -ArH), 7,345 (m, 2H, 2 x -ArH), 7,025~7,005 (d, 1H, -ArH), 6,936~6,917 (d, 1H, -ArH), 6,871 (s, 1H, -CH), 3,790 (t, 3H, -CH₃), 2,013 (t, 3H, -CH₃), 1,280 (s, 2H, -CH₂)

Ejemplo 37

5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-

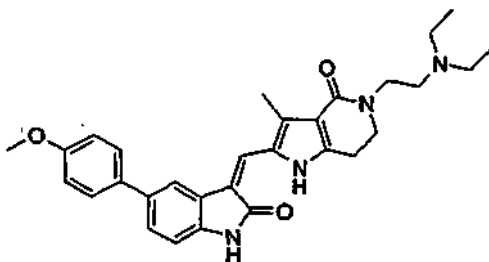
dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(2-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US2004186160) como materiales de partida para obtener

5 MS m/z (ESI): 437 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,666 (s, 1H, -CH), 7,070~7,031 (s, 1H, -OH), 6,853~6,834 (d, 1H, -ArH), 6,760~6,750 (d, 1H, -ArH), 3,709 (t, 2H, -CH₂), 3,209~3,175 (t, 2H, -CH₂), 2,503 (s, 3H, -CH₃), 0,829~0,799 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 38

10 **5-(2-Dietilamino-etil)-2-[5-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona**



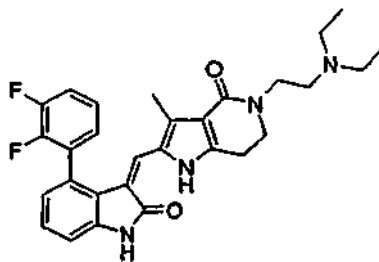
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-(4-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-2-[5-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (60 mg, 67,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 499 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,851~7,831 (d, 1H, -ArH), 7,670 (s, 1H, -ArH), 7,602~7,580 (d, 2H, 2 x -ArH), 7,273~7,253 (d, 1H, -ArH), 7,066 (s, 1H, -CH), 7,036~7,014 (d, 2H, 2 x -ArH), 3,641~3,607 (t, 2H, -CH₂), 3,279 (s, 3H, -CH₃), 3,002 (t, 2H, -CH₂), 2,535 (s, 3H, -CH₃), 2,504~2,496 (m, 4H, 2 x -CH₂), 0,970 (t, 6H, 2 x -CH₃)

Ejemplo 39

5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



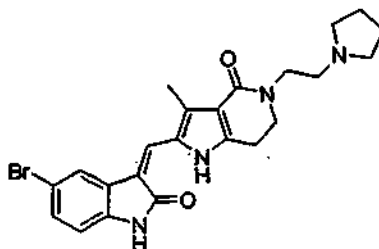
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento W02002055517) como materiales de partida para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (20 mg, 22,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 MS m/z (ESI): 505 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,769 (s, 1H, -CH), 6,926~6,891 (d, 1H, -ArH), 3,614 (t, 4H, 2 x -CH₂), 2,917~2,884 (t, 3H, -CH₃), 1,932 (s, 3H, -CH₃), 1,490 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 40

35 **2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona**



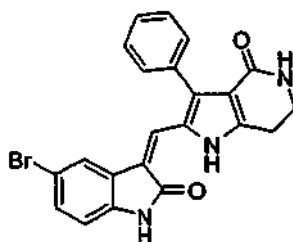
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (1,33 g, 94,2 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 470 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,53 (d, 1H, ArH), 7,35 (s, 1H, CH), 6,35 (d, 1H, ArH), 5,30 (s a, 1H, NH₂), 3,60 (t, 2H, CH₂), 3,51 (t, 2H, CH₂), 2,96 (t, 2H, CH₂), 2,60 (t, 2H, CH₂), 2,51 (s, 3H, CH₃), 2,47 (c, 4H, 2 x NCH₂), 1,64~1,69 (m, 4H, 2 x CH₂)

Ejemplo 41

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-fenil-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



A una solución agitada de 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (7,5 g, 52 mmol), ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (9,45 g, 50 mmol) y 4-dimetilamino piridina (9,6 g) en diclorometano (525 ml) se añadió gota a gota lentamente una solución de clorhidrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (11 g, 57,5 mmol) en 352 ml de diclorometano en un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se lavó con solución acuosa al 5 % de bisulfato potásico (300 ml x 4), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener éster de terc-butilo del ácido [3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxin-5-iliden)-3-hidroxi-propil]-carbámico que se usó como tal.

MS m/z (ESI): 316 [M+1]

Una solución agitada de éster de terc-butilo del ácido [3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxin-5-iliden)-3-hidroxi-propil]-carbámico en etanol absoluto (112 ml) se calentó a reflujo a 70 °C durante una noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-3-oxo-pentanoico (11,22 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 258 [M-1]

A una solución agitada de acetato sódico anhidro (2,66 g, 82 mmol) en 140 ml de agua se añadió la solución de éster de etilo del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-3-oxo-pentanoico (4,20 g, 16,2 mmol) en 20 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 5 minutos, se añadió 2-amino-1-fenil-etanona (2,5 g, 14,6 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió a la mezcla resultante agua (300 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener éster de etilo del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (5,0 g, 88,7 %).

MS m/z (ESI): 359 [M+1]

A una solución agitada de diclorometano (5,5 ml) y N,N-dimetilformamida (0,2 ml) se añadió gota a gota lentamente oxiclورو de fósforo (0,184 ml, 2 mmol) en una atmósfera de argón mientras se mantenía la temperatura a -10 °C ~ 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos a -10 °C, se añadió la solución de éster de etilo del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (0,36 g, 1 mmol) en diclorometano (2 ml) mientras se mantenía la temperatura a -10 °C ~ 0 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se agitó durante otras 2,5 horas a temperatura ambiente, se añadió agua fría, se ajustó a pH 11 ~ 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 6), se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-5-formil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (309 mg, 81,9 %) en forma de un aceite de color

rojo.

MS m/z (ESI): 385 [M-1]

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-5-formil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,120 g, 3 mmol) en diclorometano (32 ml) se añadió gota a gota lentamente ácido trifluoroacético (3,2 ml) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas, y se concentró para obtener éster de etilo del ácido 2-(2-amino-etil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico que se usó como tal.

Una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-(2-amino-etil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico y monohidrato de hidróxido de litio (840 mg, 20 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 3 horas. Se añadió a la mezcla agua fría (150 ml), se agitó durante 10 minutos, se extrajo con diclorometano: metanol = 5:1 (50 ml x 7), se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se recrystalizó en diclorometano y metanol para obtener 4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (280 mg, 38,9 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 241 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,261 (s, 1H, -NH), 3,418~3,394 (t, 2H, -CH₂), 2,882~2,848 (t, 2H, -CH₂)

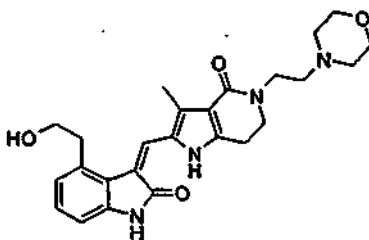
Una solución agitada de 4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (36 mg, 0,15 mmol), 5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona (33 mg, 0,146 mmol), piperidina (0,05 ml) y N,N-dimetilformamida (0,05 ml) en etanol anhidro (0,75 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se filtró para obtener 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-fenil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (61 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 435 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,346~7,341 (d, 1H, -ArH), 7,295~7,270 (dd, 1H, -ArH), 6,857~6,837 (d, 1H, -ArH), 3,033~3,000 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 42

2-[4-(2-Hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



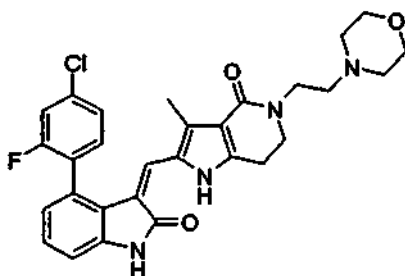
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(2-hidroxietil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US2004186160) como materiales de partida para obtener 2-[4-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 33,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 451 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,646 (s, 1H, -CH), 7,084~7,045 (t, 1H, -ArH), 6,845~6,826 (d, 1H, -ArH), 6,784~6,765 (d, 1H, -ArH), 3,752~3,704 (t, 2H, -CH₂), 3,628~3,594 (t, 2H, -CH₂), 3,108~3,072 (t, 2H, -CH₂), 3,020~2,987 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 43

2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener

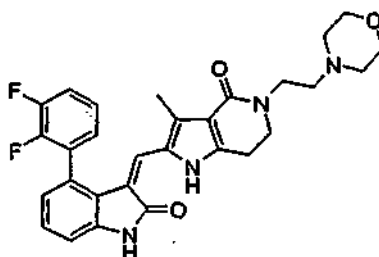
2-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 33,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 536 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,698~7,675 (d, 1H, -ArH), 7,260~7,221 (t, 1H, -ArH), 6,994~6,975 (d, 1H, -ArH), 6,870~6,850 (d, 1H, -ArH), 6,607 (s, 1H, -CH), 3,484~3,444 (t, 2H, -CH₂), 2,982~2,948 (t, 2H, -CH₂), 1,893 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 44

2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



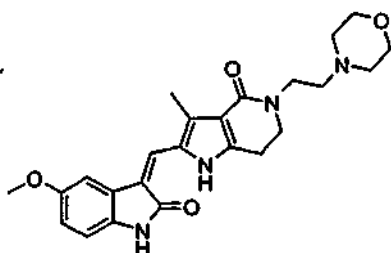
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 33,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 519 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,662~7,596 (c, 1H, -ArH), 7,456~7,404 (c, 1H, -ArH), 7,334~7,300 (t, 1H, -ArH), 7,271~7,233 (s, 1H, -ArH), 7,010~6,990 (d, 1H, -ArH), 6,891~6,872 (d, 1H, -ArH), 6,706 (s, 1H, -CH), 3,495~3,462 (t, 2H, -CH₂), 2,982~2,949 (t, 2H, -CH₂), 1,877 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 45

2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



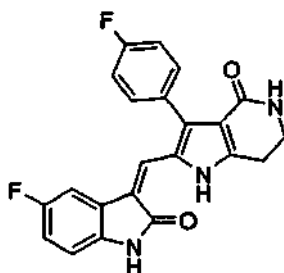
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US6114371) como materiales de partida para obtener 2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 33,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 437 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,687 (s, 1H, -CH), 7,488~7,483 (d, 1H, -ArH), 6,786~6,765 (d, 1H, -ArH), 6,729~6,702 (dd, 1H, -ArH), 3,777 (s, 3H, -CH₃), 3,627~3,594 (t, 2H, -CH₂), 3,569~3,548 (m, 4H, 2 x -CH₂), 3,534~3,500 (t, 2H, -CH₂), 3,006~2,973 (t, 2H, -CH₂), 2,536 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 46

2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



A una solución agitada de 1,3,5,7-tetraaza-triciclo[3.3.1.1*3,7*]decano (7,2 g, 51,5 mmol) en cloroformo (250 ml) se añadió 2-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (10,85 g, 50 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó y, manteniendo la temperatura a 48 °C, se agitó durante 3 horas hasta que se formó un precipitado. El sólido resultante se filtró y se lavó con cloroformo para obtener bromhidrato de 1-(4-fluoro-fenil)-2-(1,3,5,7-tetraaza-triciclo[3.3.1.1*3,7*]dec-1-il)-etanona que se usó como tal.

A una solución agitada de bromhidrato de 1-(4-fluoro-fenil)-2-(1,3,5,7-tetraaza-triciclo[3.3.1.1*3,7*]dec-1-il)-etanona (17,8 g, 50 mmol) en metanol (100 ml) se añadió gota a gota lentamente ácido clorhídrico 12 N (50 ml) en un baño de hielo/agua. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche hasta que se formó un precipitado, y a continuación se filtró para obtener clorhidrato de 2-amino-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (8,088 g, 85,36 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 154 [M+1]

A una solución agitada de 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (7,5 g, 52 mmol), ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (9,45 g, 50 mmol) y 4-dimetilamino piridina (9,6 g) en diclorometano (525 ml) se añadió gota a gota lentamente una solución de clorhidrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (11,0 g, 57,5 mmol) en diclorometano (325 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se lavó con solución acuosa al 5 % de sulfato potásico (300 ml x 4), se secó, se filtró y se concentró para obtener éster de terc-butilo del ácido [3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-iliden)-3-hidroxi-propil]-carbámico (18,75 g, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS m/z (ESI): 314 [M-1]

Una solución agitada de éster de terc-butilo del ácido [3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-iliden)-3-hidroxi-propil]-carbámico (18,75 g, 50 mmol) en etanol absoluto (112 ml) se calentó durante una noche a 70 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-3-oxo-pentanoico (14 g, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó como tal.

A una solución agitada de acetato sódico anhidro (2,05 g, 25 mmol) en agua (12,5 ml) se añadió la solución de éster de etilo del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-3-oxo-pentanoico (3,23 g, 12,5 mmol) en etanol anhidro (2 ml), a continuación se añadió a la mezcla clorhidrato de 2-amino-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (2,37 g, 12,5 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (4,3 g, 91,7 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 375 [M-1]

A una solución agitada de diclorometano (5 ml) y N,N-dimetilformamida (0,6 ml) se añadió gota a gota lentamente oxiclورو de fósforo (0,414 ml, 4,5 mmol) en una atmósfera de argón mientras se mantenía la temperatura a -10 °C ~ 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos a -10 °C, y se añadió la solución de éster de etilo del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (1,125 g, 3 mmol) en diclorometano (3 ml) mientras se mantenía la temperatura a -10 °C ~ 0 °C durante 1 hora. La mezcla se agitó durante otras 2,5 horas a temperatura ambiente, se añadió agua fría, se ajustó a pH 11 ~ 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 6), se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-5-formil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,02 g, 84,37 %) en forma de un aceite de color rojo.

MS m/z (ESI): 403 [M+1]

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-5-formil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,02 g, 2,5 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió gota a gota lentamente ácido trifluoroacético (2,5 ml) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas, y se concentró para obtener éster de etilo del ácido 2-(2-amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-5-formil-1H-pirrol-3-carboxílico que se usó como tal.

MS m/z (ESI): 305 [M+1]

Una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-(2-amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-5-formil-1H-pirrol-3-carboxílico

(257,5 mg, 2,5 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (840 mg, 20 mmol) en etanol (95 %, 20 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 3 horas. Se añadió a la mezcla agua fría (150 ml), se agitó durante 10 minutos, se extrajo con una mezcla de disolventes 5 a 1 de diclorometano y metanol (50 ml x 7), se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se recrystalizó

en diclorometano y metanol para obtener 3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (170 mg, 26,3 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 259 [M+1]

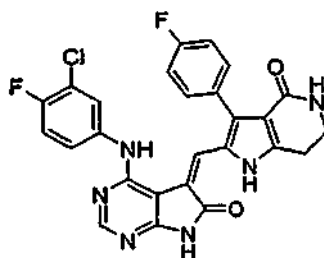
Una solución agitada de 3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (50 mg, 0,194 mmol), 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (28 mg, 0,184 mmol), piperidina (0,05 ml) y N,N-dimetilformamida (0,05 ml) en etanol anhidro (0,5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se filtró para obtener 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3, 2-c]piridin-4-ona (50 mg, 65,92 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 390 [M-1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,509~7,474 (t, 2H, 2 x -ArH), 6,984~6,980 (t, 1H, -ArH), 6,879~6,847 (t, 1H, -ArH), 4,332 (s, 1H, -NH), 3,035~3,002 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 47

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-ona



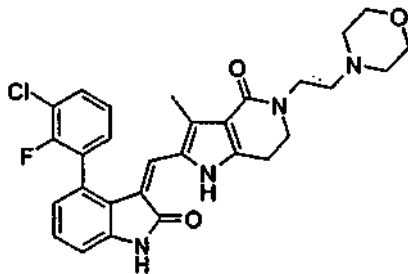
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 46 con 3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,7-dihidro-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-ona como materiales de partida para obtener 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-ona (80 mg, 77,4 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 519 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 11,896 (s, 1H, -NH), 9,020 (s, 1H, -ArH), 7,220~7,176 (t, 1H, -ArH), 7,141~7,097 (t, 1H, -ArH), 2,863~2,830 (t, 1H, -NH)

Ejemplo 48

2-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído, y 4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (54 mg, 62,1 %) en forma de un sólido de color amarillo.

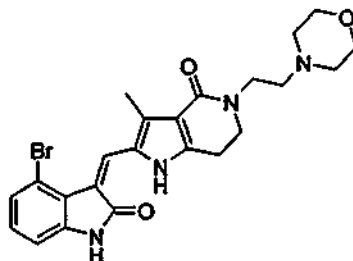
MS m/z (ESI): 536 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,813~7,771 (m, 1H, -ArH), 7,279~7,241 (t, 1H, -ArH), 7,015~6,996 (d, 1H, -ArH), 6,894~6,875 (d, 1H, -ArH), 6,666 (s, 1H, -CH), 3,502~3,469 (t, 2H, -CH₂), 2,990~2,956 (t, 2H, -CH₂), 1,885 (s, 3H, -

CH₃).

Ejemplo 49

2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



5

El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US20030225127) como materiales de partida para obtener 2-(4-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (74 mg, 93,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10

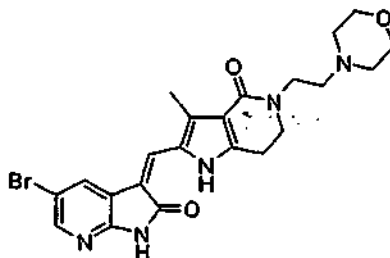
MS m/z (ESI): 486 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,587 (s, 1H, -CH), 7,244~7,223 (d, 1H, -ArH), 7,101~7,062 (t, 1H, -ArH), 6,955~6,936 (d, 1H, -ArH), 3,694~3,612 (t, 2H, -CH₂), 3,048~3,015 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 50

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

15



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-bromo-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (preparada de acuerdo con Heterocycles, 60 (4), 865-877, 2003) como materiales de partida para obtener 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20

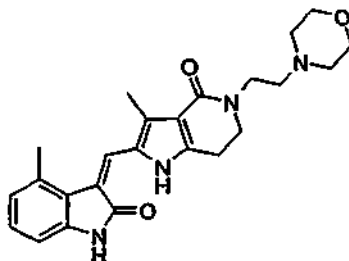
MS m/z (ESI): 487 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,487~8,482 (d, 1H, -ArH), 8,114~8,109 (d, 1H, -ArH), 7,882 (s, 1H, -CH), 3,635~3,601 (t, 2H, -CH₂), 3,046~3,013 (t, 2H, -CH₂), 2,545 (s, 3H, -CH₃)

25

Ejemplo 51

3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



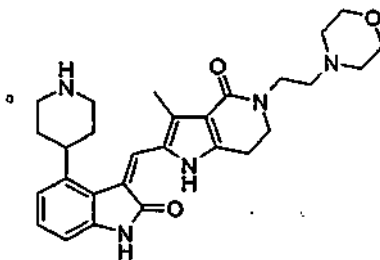
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US6114371) como materiales de partida para obtener 3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (50 mg, 73,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 421 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,567 (s, 1H, -CH), 7,082~7,043 (t, 1H, -ArH), 6,843~6,824 (d, 1H, -ArH), 6,789~6,769 (d, 1H, -ArH), 3,636~3,602 (t, 2H, -CH₂), 3,026~2,993 (t, 2H, -CH₂), 2,595 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 52

3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



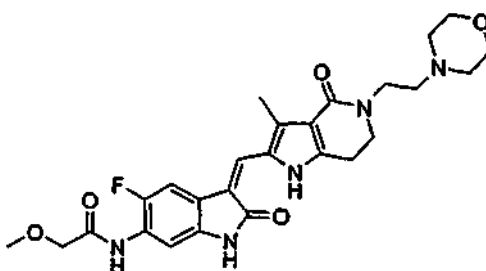
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (34 mg, 42,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 490 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,517 (s, 1H, -CH), 7,171~7,130 (t, 1H, -ArH), 6,945~6,926 (d, 1H, -ArH), 6,803~6,783 (d, 1H, -ArH), 3,633~3,600 (t, 2H, -CH₂), 3,028~2,296 (t, 2H, -CH₂), 1,942~1,916 (m, 2H, -CH₂), 1,754~1,725 (m, 2H, -CH₂)

Ejemplo 53

N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida



A una solución agitada de la 6-amino-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,028 g, 12,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 7 en 30 ml de tetrahidrofurano se añadió piperidina (1,3 ml). La mezcla se enfrió a -50 °C en un baño de etanol-hielo seco y se añadió cloruro de metoxiacetilo (1,35 g, 12,5 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano gota a gota. Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche hasta que se

formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se recrystalizó en metanol para obtener N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metoxi-acetamida (2,0 g, 69,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 237 [M-1]

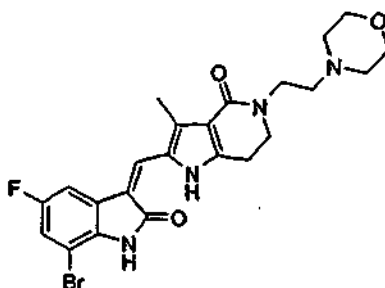
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metoxi-acetamida como materiales de partida para obtener N-{5-fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida (70 mg, 84,4 %) en forma de un sólido de color pardo.

MS m/z (ESI): 512 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,325 (s, 1H, -NH), 7,879~7,851 (d, 1H, -ArH), 7,679 (s, 1H, -CH), 7,586~7,548 (d, 1H, -ArH), 4,064 (s, 2H, -CH₂), 3,632~3,599 (t, 2H, -CH₂), 3,021~2,988 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 54

2-(7-Bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



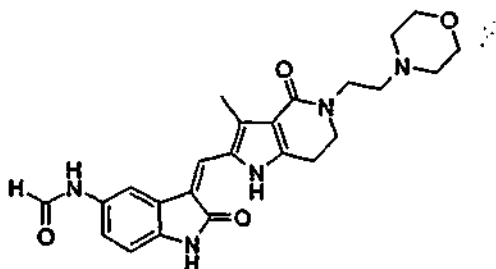
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-fluoro-7-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(7-bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (73 mg, 89,5 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 504 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,892~7,870 (d, 1H, -ArH), 7,809 (s, 1H, -CH), 7,285~7,256 (dd, 1H, -ArH), 3,646~3,612 (t, 2H, -CH₂), 3,061~3,027 (t, 2H, -CH₂), 2,558 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 55

N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida

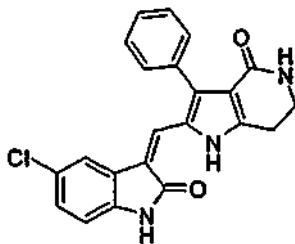


El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-formamida como materiales de partida para obtener N-{3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida (62 mg, 85,1 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 450 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,248 (s, 1H, -CH), 7,889 (t, 1H, -ArH), 7,515 (s, 1H, -CHO), 7,329~7,308 (m, 1H, -ArH), 3,637~3,603 (t, 2H, -CH₂), 3,025~2,991 (t, 2H, -CH₂).

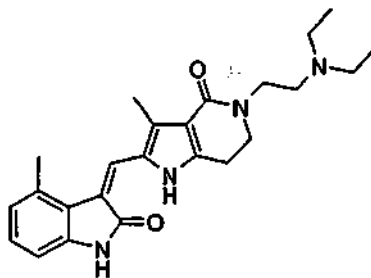
Ejemplo 56

2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-fenil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 41 con 4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-fenil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (22 mg, 31,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 390 [M+1]

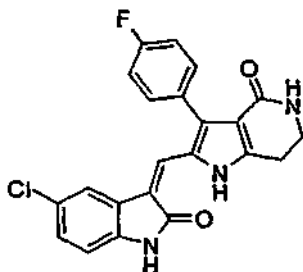
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,428~7,407 (m, 1H, -ArH), 7,174~7,149 (dd, 1H, -ArH), 6,903~6,883 (d, 1H, -ArH), 3,039~3,006 (t, 2H, -CH₂)

10 Ejemplo 57**5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona**

El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US6114371) como materiales de partida para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (40 mg, 52,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS m/z (ESI): 407 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,697 (s, 1H, -CH), 7,455 (s, 3H, -CH₃), 7,109 (d, 1H, -ArH), 1,060 (s, 2H, -CH₂)

Ejemplo 58**2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona**

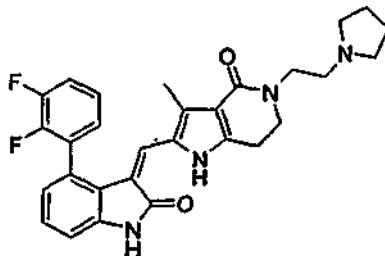
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 46 con 3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (32 mg, 34,2 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 408 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,426 (s, 1H, -CH), 7,176~7,158 (d, 1H, -ArH), 6,898~6,882 (d, 1H, -ArH), 4,332 (s, 1H, -NH), 3,032~3,006 (t, 2H, -CH₂), 1,066~1,038 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 59

2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



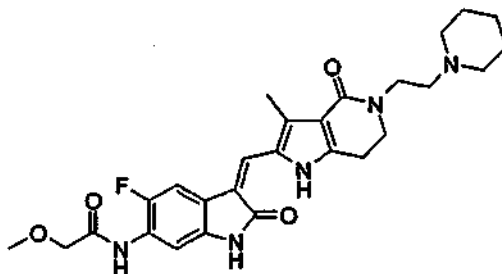
- 5 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 33,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10 MS m/z (ESI): 503 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,656~7,604 (dd, 1H, -ArH), 7,450~7,408 (dd, 1H, -ArH), 7,330~7,302 (t, 1H, -ArH), 7,266~7,234 (t, 1H, -ArH), 7,008~6,992 (d, 1H, -ArH), 6,888~6,874 (d, 1H, -ArH), 6,706 (s, 1H, -CH), 3,576~3,550 (t, 2H, -CH₂), 3,484~3,456 (t, 2H, -CH₂), 2,970~2,944 (t, 2H, -CH₂), 2,546 (t, 2H, -CH₂), 1,876 (s, 3H, -CH₃), 1,656 (c, 4H, 2 x CH₂)

15 **Ejemplo 60**

N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida



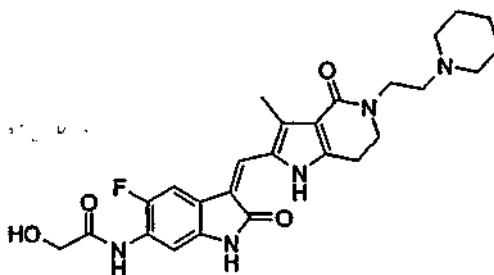
- 20 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metoxi-acetamida como materiales de partida para obtener N-{5-fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida (55 mg, 55,0 %) en forma de un sólido de color pardo.

25 MS m/z (ESI): 510 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,749~7,822 (d, 1H, -ArH), 7,550~7,543 (d, 1H, -ArH), 4,046~4,052 (d, 2H, -OCH₂), 3,613~3,579 (t, 2H, -CH₂), 3,395 (s, 3H, -CH₃), 3,001~3,967 (t, 2H, -CH₂), 2,084 (s, 1H, -NH), 1,480~1,468 (m, 4H, 2 x -CH₂), 1,380~1,368 (d, 2H, -CH₂)

Ejemplo 61

- 30 **N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida**



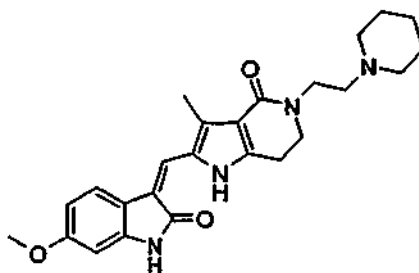
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metoxi-acetamida (preparada de acuerdo con el documento WO200205517) como materiales de partida para obtener N-[5-fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidroxi-acetamida (52 mg, 52,7 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 496 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,877~7,849 (d, 1H, -ArH), 7,725~7,709 (d, 1H, -ArH), 4,036 (s, 2H, -CH₂), 3,617~3,585 (t, 2H, -CH₂), 3,510~3,477 (t, 2H, -CH₂), 2,086 (s, 4H, 2 x -CH₂), 1,482~1,472 (t, 4H, 2 x -CH₂), 1,382~1,370 (t, 2H, -CH₂), 1,151 (s, 1H, -OH)

Ejemplo 62

2-(6-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona



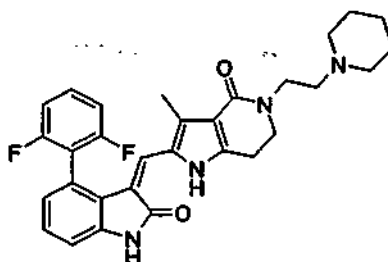
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 6-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con Journal of Organic Chemistry, 70(5), 1828-1834, 2005) como materiales de partida para obtener 2-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona (51 mg, 61,8 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 435 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,690~7,669 (d, 1H, -ArH), 6,601~6,574 (dd, 1H, -ArH), 6,477~6,471 (d, 1H, -ArH), 3,763 (s, 3H, -OCH₃), 3,611~3,576 (t, 2H, -CH₂), 2,984~2,951 (t, 2H, -CH₂), 2,087 (s, 3H, -CH₃), 1,492~1,466 (t, 4H, 2 x -CH₂), 1,381~1,368 (d, 2H, -CH₂)

Ejemplo 63

2-[4-(2,6-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-

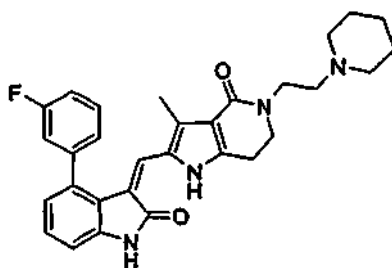
oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(2,6-difluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(2,6-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (70 mg, 70,7 %) en forma de un sólido de color naranja.

5 MS m/z (ESI): 517 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,681~7,639 (t, 1H, -ArH), 7,285~7,247 (t, 1H, -ArH), 7,029~7,009 (d, 1H, -ArH), 6,912~6,894 (t, 1H, -ArH), 6,641 (s, 1H, -CH), 3,572~3,539 (t, 2H, -CH₂), 2,974~2,941 (t, 2H, -CH₂), 1,842 (s, 3H, -CH₃), 1,462~1,365 (t, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 64

10 **2-[4-(3-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona**



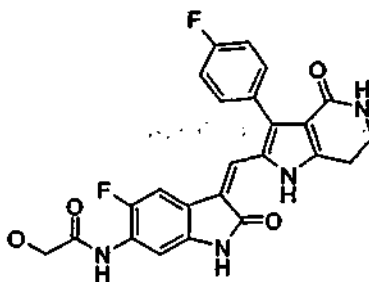
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(3-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (63 mg, 60,7 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 499 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,591~7,571 (dd, 1H; -ArH), 7,235~7,197 (t, 1H, -ArH), 6,983~6,945 (d, 1H, -ArH), 3,564~3,531 (t, 2H, -CH₂), 2,957~2,923 (t, 2H, -CH₂), 1,454~1,441 (t, 4H, 2 x -CH₂), 1,072~1,037 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 65

N-{5-Fluoro-3-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida



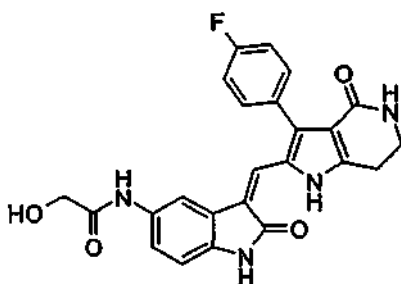
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 46 con 3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidroxi-acetamida como materiales de partida para obtener N-{5-fluoro-3-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida (72 mg, 80,6 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 465 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,294 (s, 1H, -NH), 7,944 (s, 1H, -CH), 7,742~7,726 (d, 1H, -ArH), 7,282~7,237 (d, 1H, -ArH), 4,027 (s, 1H, -NH), 3,019~2,985 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 66

N-{3-[3-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-2-hidroxi-acetamida



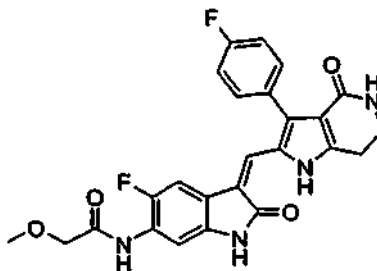
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 46 con 3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 2-hidroxi-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida como materiales de partida para obtener N-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-2-hidroxi-acetamida (50 mg, 47,0 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 447 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 14,052 (s, 1H, -NH), 9,552 (s, 1H, -NH), 7,618 (s, 1H, -NH), 7,420~7,376 (d, 1H, -ArH), 7,110 (s, 1H, -CH), 6,839~6,818 (d, 1H, -ArH), 5,604~5,575 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 67

N-{5-Fluoro-3-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida



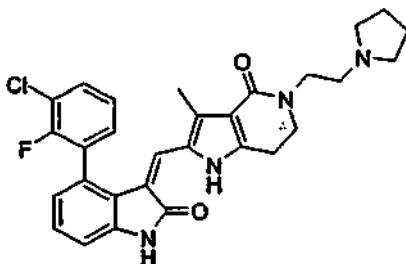
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 46 con 3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metoxi-acetamida como materiales de partida para obtener N-{5-fluoro-3-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida (50 mg, 54,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 479 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,293 (s, 1H, -NH), 7,594~7,578 (d, 1H, -ArH), 7,167 (s, 1H, -CH), 4,332 (s, 2H, 2 x -NH), 3,020~1,987 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 68

2-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona

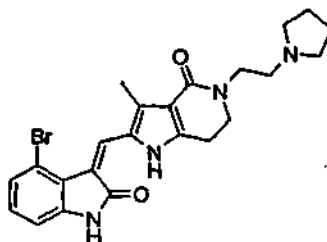
tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (24 mg, 28,5 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 520 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,278~7,239 (t, 1H, -ArH), 7,016~6,997 (d, 1H, -ArH), 6,885~6,866 (d, 1H, -ArH), 6,656~6,652 (d, 1H, -ArH), 3,579~3,545 (t, 2H, -CH₂), 2,972-2,938 (t, 2H, -CH₂), 1,872 (s, 3H, -CH₃), 1,650 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 69

2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



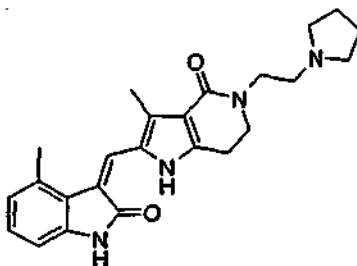
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US20030225127) como materiales de partida para obtener 2-(4-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (44 mg, 74,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 470 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,238~7,218 (d, 1H, -ArH), 7,101~7,060 (t, 1H, -ArH), 6,959~6,939 (d, 1H, -ArH), 3,631~3,598 (t, 2H, -CH₂), 3,032~3,001 (t, 2H, -CH₂), 2,482 (s, 3H, -CH₃), 1,682 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 70

3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



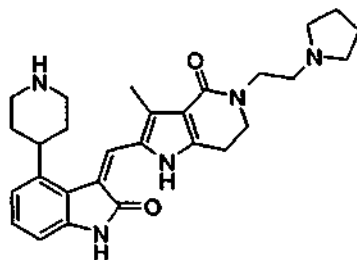
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US6114371) como materiales de partida para obtener 3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (32 mg, 62,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 405 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,555 (s, 1H, -CH), 7,077~7,039 (t, 1H, -ArH), 6,837~6,818 (d, 1H, -ArH), 6,788~6,769 (d, 1H, -ArH), 3,623~3,588 (t, 2H, -CH₂), 3,523~3,488 (t, 2H, -CH₂), 3,007~2,974 (t, 2H, -CH₂), 1,668 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 71

3-Metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



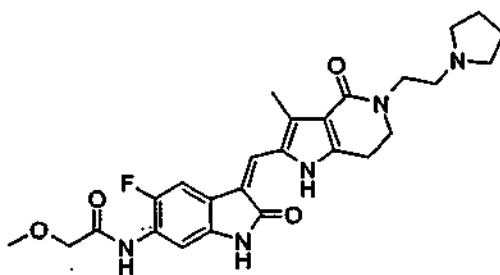
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 3-metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (18 mg, 30,2 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 474 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,53 (d, 1H, ArH), 7,35 (s, 1H, CH), 6,35 (d, 1H, ArH), 5,30 (s a, 1H, NH₂), 3,60 (t, 2H, CH₂), 3,51 (t, 2H, CH₂), 2,96 (t, 2H, CH₂), 2,60 (t, 2H, CH₂), 2,51 (s, 3H, CH₃), 2,47 (c, 4H, 2 x NCH₂), 1,64~1,69 (m, 4H, 2 x CH₂).

Ejemplo 72

N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida



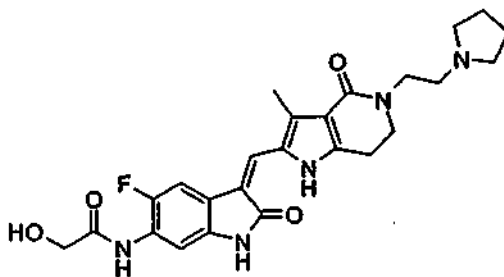
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metoxi-acetamida como materiales de partida para obtener N-{5-fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida (51 mg, 81,7 %) en forma de un sólido de color pardo.

MS m/z (ESI): 496 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,859~7,831 (d, 1H, -ArH), 7,661 (s, 1H, -CH), 7,558~7,542 (d, 1H, -ArH), 3,621~3,587 (t, 2H, -CH₂), 3,520~3,486 (t, 2H, -CH₂), 3,391 (s, 3H, -OCH₃), 3,004~2,971 (t, 2H, -CH₂), 1,669 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 73

N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-

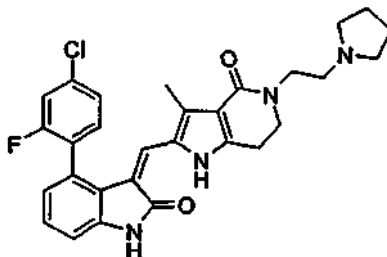
1H-indol-6-il)-2-hidroxi-acetamida como materiales de partida para obtener N-[5-fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidroxi-acetamida (40 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 482 [M+1]

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,887~7,859 (d, 1H, -ArH), 7,719~7,703 (d, 1H, -ArH), 7,660 (s, 1H, -CH), 4,046~4,019 (d, 2H, -CH₂), 3,621~3,588 (t, 2H, -CH₂), 3,527~3,492 (t, 2H, -CH₂), 3,008~2,974 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 74

2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



10

El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener

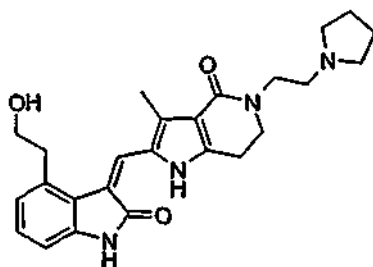
- 15 2-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (35 mg, 51,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 520 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,694~7,676 (d, 1H, -ArH), 7,530~7,492 (m, 2H, 2 x -ArH), 7,254~7,222 (t, 1H, -ArH), 6,990~6,976 (d, 1H, -ArH), 6,866~6,850 (d, 1H, -ArH), 6,606 (s, 1H, -CH), 3,578~3,550 (t, 2H, -CH₂), 3,488~3,462 (t, 2H, -CH₂), 2,970~2,944 (t, 2H, -CH₂), 1,892 (s, 3H, -CH₃)

20 Ejemplo 75

2-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



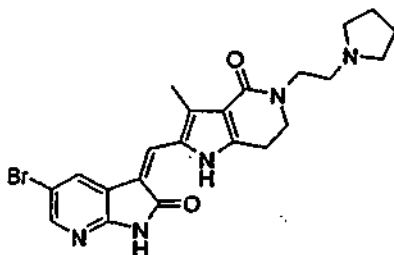
- 25 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(2-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US2004186160) como materiales de partida para obtener 2-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 30,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 435 [M+1]

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,644 (s, 1H, -CH), 7,078~7,046 (t, 1H, -ArH), 6,842~6,826 (t, 1H, -ArH), 6,780~6,764 (t, 1H, -ArH), 4,880~4,862 (t, 1H, -OH), 3,746~3,706 (c, 2H, -CH₂), 3,620~3,592 (t, 2H, -CH₂), 3,520~3,492 (t, 2H, -CH₂), 3,102~3,072 (t, 2H, -CH₂), 3,006~2,978 (t, 2H, -CH₂), 1,668 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 76

- 35 **2-[5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona**



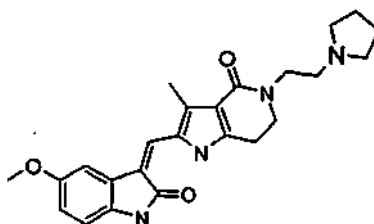
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-bromo-1,3-dihidro-pirrol-2,3-b]piridin-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona (35 mg, 37,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 471 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,116~8,112 (d, 1H, -ArH), 7,886 (s, 1H, -ArH), 3,628~3,602 (1, 2H, -CH₂), 3,522~3,494 (t, 2H, -CH₂), 3,036~3,008 (t, 2H, -CH₂), 2,582~2,534 (m, 4H, 2 x -CH₂), 2,502~2,482 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 77

2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona



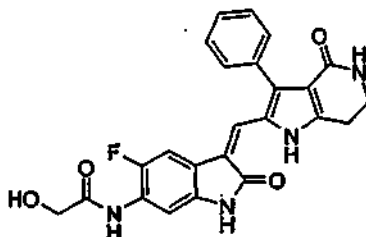
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US6114371) como materiales de partida para obtener 2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 33,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 421 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,694~7,676 (d, 1H, -ArH), 7,496 (s, 1H, -CH), 6,594~6,572 (d, 1H, -ArH), 6,454~6,450 (d, 1H, -ArH), 3,762 (s, 3H, -CH₃), 3,612~3,584 (t, 2H, -CH₂), 3,520~3,492 (t, 2H, -CH₂), 2,982~2,956 (t, 2H, -CH₂), 1,676 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 78

N-[5-Fluoro-2-oxo-3-(4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-ilmetilen)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidroxi-acetamida



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 41 con 4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidroxi-acetamida como materiales de partida para obtener N-[5-fluoro-2-oxo-3-(4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-ilmetilen)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidroxi-acetamida (39 mg, 92 %) en forma de un sólido de color rojo.

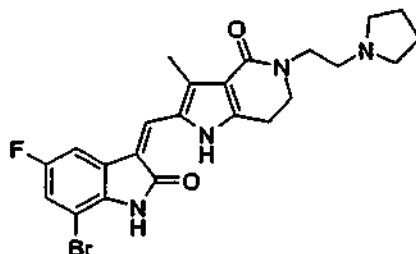
MS m/z (ESI): 447 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,946 (s, 1H, -NH), 7,750~7,733 (d, 1H, -ArH), 7,241~7,214 (d, 1H, -ArH), 7,173 (s,

1H, -ArH), 4,028 (s, 2H, -CH₂), 3,027~2,993 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 79

2-(7-Bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



5

El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-fluoro-7-bromo-1,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(7-bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (54 mg, 87,9 %) en forma de un sólido de color naranja.

10

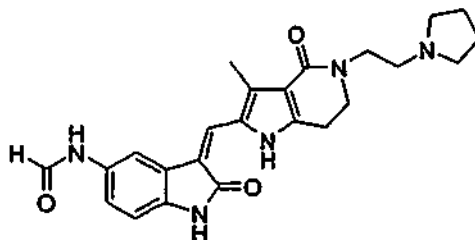
MS m/z (ESI): 488 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,53 (d, 1H, ArH), 7,35 (s, 1H, CH), 6,35 (d, 1H, ArH), 5,30 (s a, 1H, NH₂), 3,60 (t, 2H, CH₂), 3,51 (t, 2H, CH₂), 2,96 (t, 2H, CH₂), 2,60 (t, 2H, CH₂), 2,51 (s, 3H, CH₃), 2,47 (c, 4H, 2 x NCH₂), 1,64~1,69 (m, 4H, 2 x CH₂)

15

Ejemplo 80

N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida



20

El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-formamida como materiales de partida para obtener N-{3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida (48 mg, 87,9 %) en forma de un sólido de color naranja.

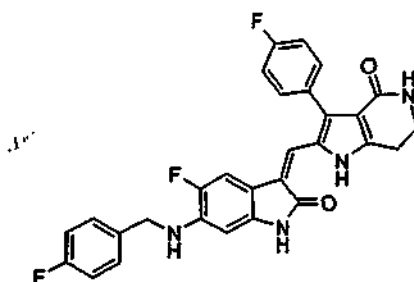
MS m/z (ESI): 434 [M+1]

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,874~7,870 (d, 1H, -ArH), 7,508 (s, 1H, -CH), 7,336~7,310 (dd, 1H, -ArH), 1,666~1,659 (m, 6H, 3 x -CH₂)

Ejemplo 81

2-[5-Fluoro-6-(4-fluoro-bencilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



A una solución agitada de la 6-amino-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,26 g, 13,6 mmol) obtenida en el Ejemplo 6 en 40 ml de etanol se añadió 4-fluoro-benzaldehído (1,5 ml, 13,6 mmol) a 0 °C en un baño de hielo-agua. La solución resultante se agitó durante 1 hora, se añadió borohidruro sódico (1,08 g, 28,5 mmol) y se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió agua a la mezcla resultante hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró y se lavó con agua (50 ml x 3). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano y metanol (20:1) como eluyentes para obtener 5-fluoro-6-(4-fluoro-bencilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,67 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 275 [M+1]

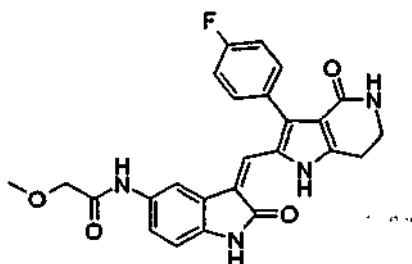
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 46 con 3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-fluoro-6-(4-fluoro-bencilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-[5-fluoro-6-(4-fluoro-bencilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona (34 mg, 43,5 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 515 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,020 (s, 1H, -ArH), 7,220~7,176 (t, 1H, -ArH), 7,141~7,097 (t, 1H, -ArH), 2,863~2,830 (t, 1H, -NH)

Ejemplo 82

N-{3-[3-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-2-metoxi-acetamida



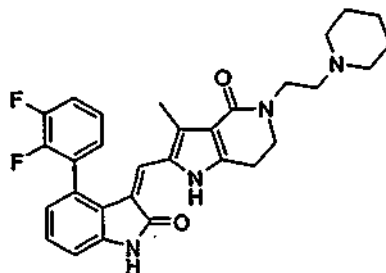
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 46 con 3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 2-metoxi-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida como materiales de partida para obtener N-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-2-metoxi-acetamida (46 mg, 68,7 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 461 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,020 (s, 1H, -ArH), 7,220~7,176 (t, 1H, -ArH), 7,141~7,097 (t, 1H, -ArH), 2,863~2,830 (t, 1H, -NH)

Ejemplo 83

2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona



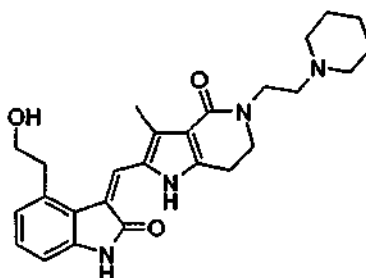
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento W0200205517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona (70 mg, 70,7 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 517 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,643~7,642 (c, 1H, -ArH), 7,335~7,301 (c, 1H, -ArH), 7,281 ~7,243 (t, 1H, -ArH), 7,019-6,999 (dd, 1H, -ArH), 6,896~6,877 (d, 1H, -ArH), 3,575~3,541 (t, 2H, -CH₂), 2,977~2,944 (t, 2H, -CH₂), 2,077~1,969 (t, 2H, -CH₂), 1,869 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 84

2-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona



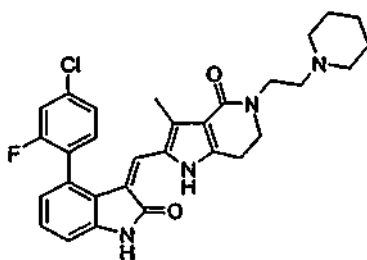
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(2-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US2004186160) como materiales de partida para obtener 2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona (70 mg, 70,7 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 449 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,630 (s, 1H, -CH), 7,091~7,052 (1, 1H, -ArH), 6,846-6,828 (d, 1H, -ArH), 6,795~6,776 (d, 1H, -ArH), 3,732~3,695 (t, 2H, -CH₂), 3,614~3,580 (t, 2H, -CH₂), 3,105~3,068 (t, 2H, -CH₂), 3,007~2,973 (t, 2H, -CH₂), 2,469 (s, 3H, -CH₃), 1,491~1,466 (c, 4H, 2 x -CH₂), 1,377~1,366 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 85

2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-

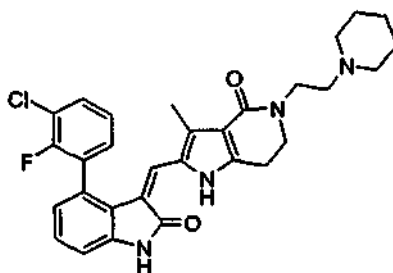
oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (45 mg, 44,2 %) en forma de un sólido de color amarillo.

5 MS m/z (ESI): 534 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,690~7,665 (d, 1H, -ArH), 7,248~7,229 (t, 1H, -ArH), 7,004~6,984 (d, 1H, -ArH), 6,871~6,852 (d, 1H, -ArH), 6,604 (s, 1H, -NH), 3,574~3,544 (t, 2H, -CH₂), 2,955~2,940 (t, 2H, -CH₂), 1,887 (s, 3H, -CH₃), 1,365 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 86

10 **2-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona**



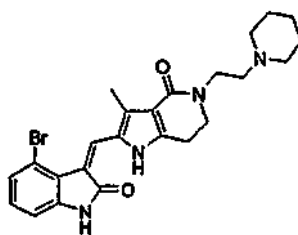
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (40 mg, 53,1 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 534 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,773~7,755 (m, 1H, -ArH), 7,281~7,243 (t, 1H, -ArH), 7,021~7,001 (d, 1H, -ArH), 6,886~6,867 (d, 1H, -ArH), 6,656~6,652 (d, 1H, -ArH), 3,575~3,541 (t, 2H, -CH₂), 2,974~2,941 (t, 2H, -CH₂), 1,869 (s, 3H, -CH₃), 1,470~1,459 (m, 4H, 2 x -CH₂), 1,373~1,361 (m, 2H, -CH₂)

Ejemplo 87

2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



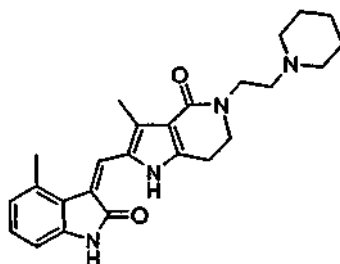
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US20030225127) como materiales de partida para obtener 2-(4-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (58 mg, 84,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 484 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,575 (s, 1H, -CH), 7,239~7,218 (d, 1H, -ArH), 7,099~7,060 (t, 1H, -ArH), 6,957~6,938 (d, 1H, -ArH), 3,629~3,595 (t, 2H, -CH₂), 3,029~2,996 (t, 2H, -CH₂), 2,483 (s, 3H, -CH₃), 1,505~1,452 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 88

3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



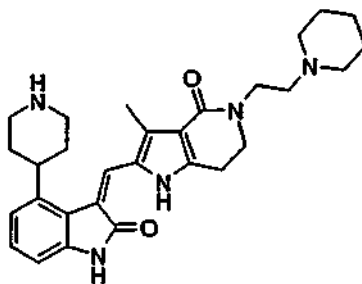
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US6114371) como materiales de partida para obtener 3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (41 mg, 75,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 419 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,558 (s, 1H, -CH), 7,081~7,043 (t, 1H, -ArH), 6,841~6,822 (d, 1H, -ArH), 6,794~6,775 (d, 1H, -ArH), 3,618~3,584 (t, 2H, -CH₂), 3,009~2,975 (1, 2H, -CH₂), 2,585 (s, 3H, -CH₃), 2,461 (s, 3H, -CH₃), 1,486~1,473 (m, 4H, 2 x -CH₂), 1,384~1,373 (m, 2H, -CH₂)

Ejemplo 89

3-Metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



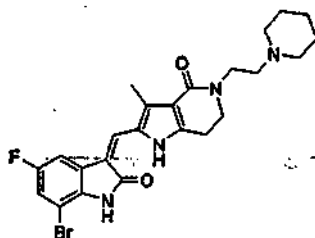
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 3-metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (18 mg, 27,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 488 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,505 (s, 1H, -CH), 7,172~7,133 (t, 1H, -ArH), 6,946~6,926 (d, 1H, -ArH), 6,808~6,789 (d, 1H, -ArH), 3,619~3,585 (t, 2H, -CH₂), 3,013~2,980 (t, 2H, -CH₂), 1,763~1,738 (m, 4H, 2 x -CH₂), 1,379~1,369 (m, 2H, -CH₂)

Ejemplo 90

2-(7-Bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-fluoro-7-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(7-bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-

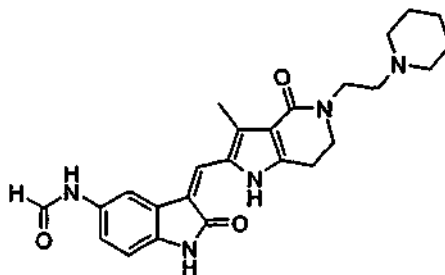
metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (57 mg, 87,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 502 [M+1]

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,891~7,863 (dd, 1H, -ArH), 7,807 (s, 1H, -CH), 7,283~7,255 (dd, 1H, -ArH), 3,638~3,604 (t, 2H, -CH₂), 3,507~3,462 (m, 2H, -CH₂), 3,053~3,022 (t, 2H, -CH₂), 2,557 (s, 3H, -CH₃), 1,487 (m, 4H, 2 x -CH₂), 1,384 (m, 2H, -CH₂)

Ejemplo 91

N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida



10

El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-formamida como materiales de partida para obtener N-{3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida (34 mg, 78,7 %) en forma de un sólido de color rojo.

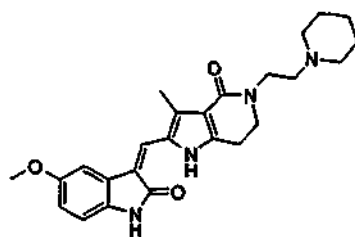
15

MS m/z (ESI): 448 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 10,001 (s, 1H, -NH), 8,246~8,242 (d, 1H, -ArH), 7,310~7,306 (d, 1H, -ArH), 3,629~3,595 (t, 2H, -CH₂), 3,017~2,984 (t, 2H, -CH₂), 1,488 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 92

20 **2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona**



25

El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento US6114371) como materiales de partida para obtener 2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (17 mg, 39,9 %) en forma de un sólido de color naranja.

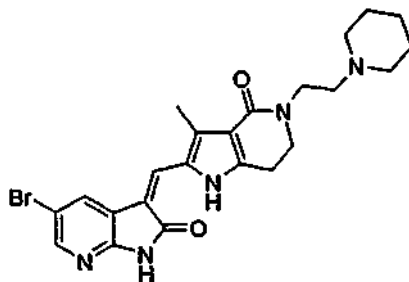
MS m/z (ESI): 435 [M+1]

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,698 (s, 1H, -CH), 7,499~7,493 (d, 1H, -ArH), 6,795~6,773 (d, 1H, -ArH), 6,739~6,733 (d, 1H, -ArH), 3,784 (s, 3H, -OCH₃), 3,634~3,600 (t, 2H, -CH₂), 3,012~2,998 (m, 2H, -CH₂), 2,546 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 93

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



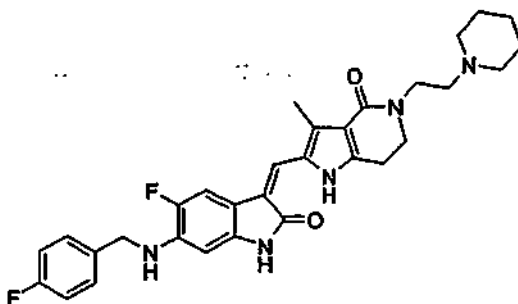
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-bromo-1,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona como materiales de partida para obtener 2-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (32 mg, 65,1 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 485 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,502~8,496 (d, 1H, -ArH), 8,126~8,121 (d, 1H, -ArH), 7,897 (s, 1H, -CH), 3,637~3,603 (t, 2H, -CH₂), 3,050~3,017 (1, 2H, -CH₂), 2,556 (s, 3H, -CH₃), 1,489 (m, 4H, 2 x -CH₂), 1,381 (m, 2H, -CH₂)

Ejemplo 94

2-[5-Fluoro-6-(4-fluoro-bencilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



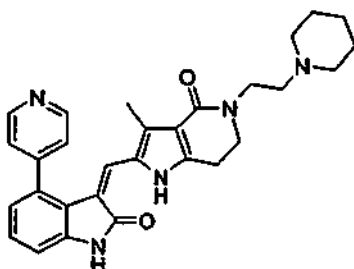
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-fluoro-6-(4-fluoro-bencilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-[5-fluoro-6-(4-fluoro-bencilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (44 mg, 65,1 %) en forma de un sólido de color rojo.

MS m/z (ESI): 546 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,614~7,584 (d, 1H, -ArH), 6,431 (t, 1H, -ArH), 6,056~6,038 (d, 1H, -ArH), 4,362~4,347 (d, 2H, -CH₂), 3,600~3,566 (t, 2H, -CH₂), 3,485 (t, 2H, -CH₂), 2,957~2,923 (t, 2H, -CH₂), 2,467 (s, 3H, -CH₃), 1,484 (m, 4H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 95

3-Metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-piridin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener 3-metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

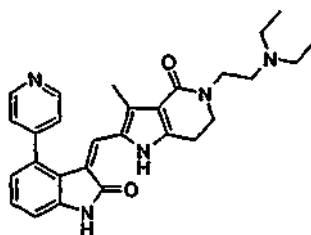
5 (50 mg, 73,1 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 482 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 6,905-6,883 (dd, 1H, -ArH), 6,733-6,712 (dd, 1H, -ArH), 6,694 (s, 1H, -CH), 2,864-2,830 (1, 2H, -CH₂), 1,708 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 96

10 **5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona**



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-piridin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

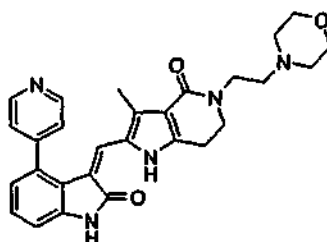
15 (48 mg, 64,9 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 470 [M+1]

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,652-8,637 (m, 2H, 2 x -CH), 6,902-6,880 (dd, 1H, -ArH), 6,732-6,711 (dd, 1H, -ArH), 6,695 (s, 1H, -CH), 3,482-3,448 (t, 2H, -CH₂), 2,864-2,830 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 97

3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



25 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-piridin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2002055517) como materiales de partida para obtener 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (54 mg, 72,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 MS m/z (ESI): 484 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,649-8,634 (d, 2H, 2 x -CH), 6,900-6,881 (dd, 1H, -ArH), 6,730-6,711 (d, 1H, -ArH), 6,689 (s, 1H, -CH), 3,392-3,359 (t, 2H, -CH₂), 2,870-2,837 (t, 2H, -CH₂), 1,710 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 98

35 **(S)-N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida**

5

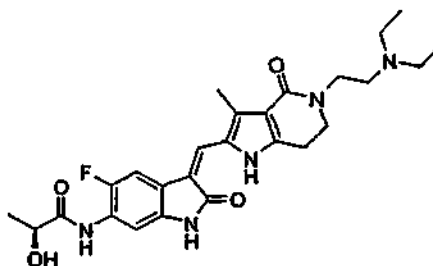
10

20

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,773–7,745 (d, 1H, -ArH), 7,638–7,622 (d, 1H, -ArH), 4,142–4,091 (c, 1H, -OH), 3,530–3,496 (t, 2H, -CH $_2$), 2,915–2,882 (t, 2H, -CH $_2$), 1,247–1,230 (d, 3H, -CH $_3$)

25

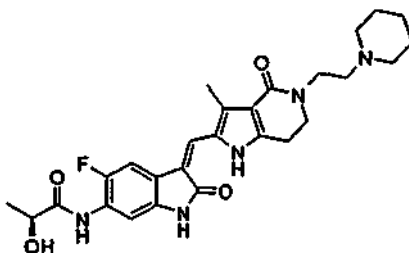
(S)-N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida



30

35

(S)-N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida



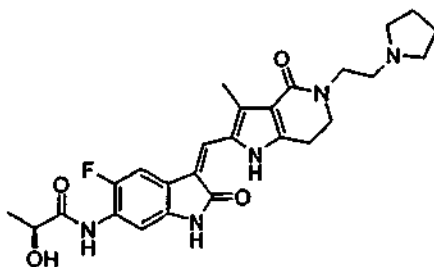
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 25 con 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-carbaldehído y (S)-N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidroxi-propionamida como materiales de partida para obtener (S)-N-{5-fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c] piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida (44 mg, 58,4 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 510 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,763-7,735 (s, 1H, -ArH), 7,632-7,616 (d, 1H, -ArH), 4,120-4,103 (c, 1H, -OH), 3,514-3,480 (t, 2H, -CH₂), 2,900-2,866 (t, 2H, -CH₂), 1,242-1,225 (d, 3H, -CH₃)

10 Ejemplo 101

(S)-N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida



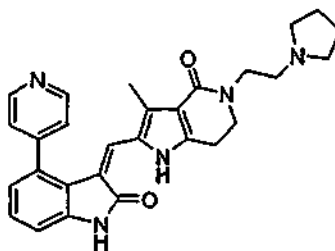
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-carbaldehído y (S)-N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidroxi-propionamida como materiales de partida para obtener (S)-N-{5-fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida (48 mg, 67,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 496 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,776-7,748 (d, 1H, -ArH), 7,641-7,625 (d, 1H, -ArH), 4,122-4,105 (c, 1H, -OH), 3,524-3,491 (t, 2H, -CH₂), 3,426-3,391 (t, 2H, -CH₂), 2,908-2,874 (t, 2H, -CH₂), 1,244-1,226 (d, 3H, -CH₃)

Ejemplo 102

3-Metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona



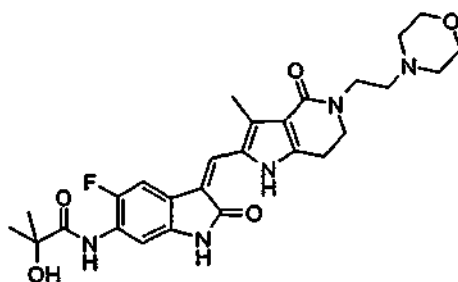
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-piridin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO200205517) como materiales de partida para obtener 3-metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona (31 mg, 63,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 468 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,156~7,136 (t, 1H, -ArH), 6,906~6,886 (d, 1H, -ArH), 6,739~6,719 (d, 1H, -ArH), 6,704 (s, 1H, -CH), 3,483~3,450 (t, 2H, -CH₂), 2,875~2,841 (t, 2H, -CH₂), 1,719 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 103

5 N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-ilmetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidroxi-2-metil-propionamida



10 A una solución agitada de 5-fluoro-6-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona (410 mg, 2,46 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió piperidina (0,3 ml). La mezcla se enfrió a -40 °C en un baño de acetona-hielo seco y se añadió éster de 1-clorocarbonil-1-metil-etilo del ácido acético (405 mg, 2,46 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano gota a gota. Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se recrystalizó en metanol para obtener éster de 1-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilcarbamoil)-1-metil-etilo del ácido acético (720 mg, 99,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 MS m/z (ESI): 293 [M-1]

20 A una mezcla agitada de éster de 1-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilcarbamoil)-etilo del ácido acético (720 mg, 2,45 mmol) en metanol (5 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido sódico (200 mg, 50 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (100 x 3) y agua (100 x 3). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidroxi-2-metil-propionamida (220 mg, 35,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 251 [M-1]

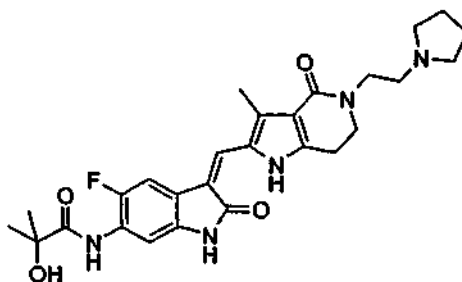
25 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15 con 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidroxi-2-metil-propionamida como materiales de partida para obtener N-{5-fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-ilmetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidroxi-2-metil-propionamida (46 mg, 63,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 526 [M+1]

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,903~7,875 (d, 1H, -ArH), 7,795~7,779 (d, 1H, -ArH), 6,055 (s, 1H, -CH), 3,632~3,599 (t, 2H, -CH₂), 3,538~3,504 (t, 2H, -CH₂), 3,020~2,986 (t, 2H, -CH₂), 2,524 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 104

N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-ilmetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidroxi-2-metil-propionamida



35 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 13 con 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidroxi-2-metil-propionamida como materiales de partida para obtener N-{5-fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-

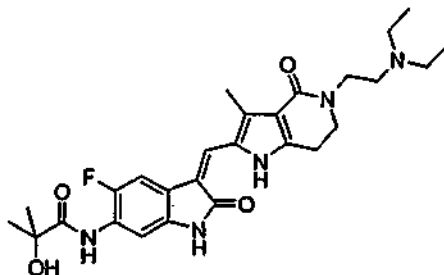
(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidroxi-2-metil-propionamida (40 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 510 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,903~7,875 (t, 1H, -ArH), 7,794~7,778 (d, 1H, -ArH), 6,055 (s, 1H, -CH), 3,630~3,596 (t, 2H, -CH₂), 3,531~3,496 (t, 2H, -CH₂), 3,013~2,980 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 105

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidroxi-2-metil-propionamida



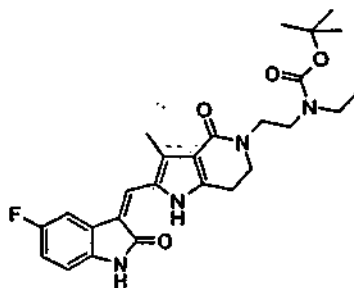
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidroxi-2-metil-propionamida como materiales de partida para obtener N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidroxi-2-metil-propionamida (48 mg, 65,7 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 512 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,901~7,873 (d, 1H, -ArH), 7,794~7,778 (d, 1H, -ArH), 6,055 (s, 1H, -CH), 3,635~3,602 (t, 2H, -CH₂), 3,467~3,434 (t, 2H, -CH₂), 3,011~2,977 (t, 2H, -CH₂), 1,377 (s, 6H, 2 x -CH₃), 0,989~0,954 (t, 6H, 2 x -CH₃)

Ejemplo 106

5-(2-Etilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



Una solución de etano-1,2-diamina (200 ml, 3 mol) en acetato de etilo (98 ml, 1 mol) se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener N-(2-amino-etil)-acetamida (79 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 103,0 [M+1]

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-carboximetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (2,78 g, 13,17 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadieron N-(2-amino-etil)-acetamida (1,478 g, 14,5 mmol), clorhidrato de N-etil-N'-(dimetil-aminopropil)-carbodiimida (6,65 g, 34,25 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (4,6 g, 34,25 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió a la mezcla resultante agua fría (100 ml), se ajustó a pH 14 con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 2-[(2-acetilamino-etilcarbamoil)-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (3,5 g, 95,7 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 296 [M+1]

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-[(2-acetilamino-etilcarbamoil)-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (500 mg, 1,695 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió gota a gota lentamente complejo

borano-tetrahidrofurano 1 M en tetrahidrofurano (6,75 ml, 6,75 mmol) en una atmósfera de argón. Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo agua (10 ml) y se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 2 N. La mezcla resultante se ajustó a pH 14 con solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 2-[2-(2-etilamino-etilamino)-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (400 mg, 88 %) en forma de un sólido de color pardo.
MS m/z (ESI): 268 [M+1]

Una mezcla agitada de éster de etilo del ácido 2-[2-(2-etilamino-etilamino)-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (400 mg, 1,498 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (503 mg, 11,985 mmol) en 25 ml de ácido oxálico se calentó a reflujo a 135 °C. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 5-(2-etilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (100 mg, 30,2 %) en forma de un aceite de color pardo.
MS m/z (ESI): 222 [M+1]

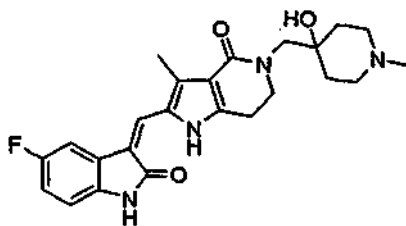
Una solución de 5-(2-etilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (100 mg, 0,45 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (115 mg, 0,54 mmol) y carbonato potásico (74,9 mg, 0,54 mmol) en isopropanol (5 ml) y agua (6 ml) se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo: n-hexano (1:3) para obtener éster de terc-butilo del ácido etil-[2-(3-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-carbámico (74 mg, 51,37 %) en forma de un sólido de color pardo.
MS m/z (ESI): 322 [M+1]

A una solución agitada de diclorometano (10 ml) y N,N'-dimetilformamida (0,25 ml) se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (269 ml, 1,62 mmol) en una atmósfera de argón mientras se mantenía la temperatura a -10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos a -10 °C ~ 0 °C y se enfrió a -10 °C en un baño de hielo-agua con sal. Una mezcla de éster de terc-butilo del ácido etil-[2-(3-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-carbámico (400 mg, 1,246 mmol) en 3 ml de diclorometano se añadió gota a gota a la solución anterior. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a -10 °C ~ 0 °C y otras 2,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla agua fría (20 ml), se ajustó a pH 11 ~ 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con amoníaco saturado: acetona: metanol: diclorometano (0,1:1:1:40) como eluyentes para obtener éster de terc-butilo del ácido etil-[2-(2-formil-3-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-carbámico (160 mg, 37 %) en forma de un aceite de color pardo.
MS m/z (ESI): 350 [M+1]

A una solución agitada de éster de terc-butilo del ácido etil-[2-(2-formil-3-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-carbámico (160 mg, 0,458 mmol) y 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (65,76 mg, 0,435 mmol) en 0,803 ml de etanol se añadió gota a gota piperidina anhidra (0,022 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente hasta que se formó un precipitado. El precipitado se filtró a presión reducida y se lavó con etanol (0,3 ml x 3) para obtener éster de terc-butilo del ácido etil-[2-[2-(6-fluoro-2-oxo-indan-1-ilidenmetil)-3-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-carbámico (111 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo.
MS m/z (ESI): 483 [M+1]

Ejemplo 107

2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



A una solución agitada de solución acuosa al 60 % de hidróxido sódico (117 mg, 2,92 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se añadió yoduro de trimetil sulfoxinio (627 mg, 2,79 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó

durante 45 minutos en un baño de hielo-agua, y se añadió lentamente éster de terc-butilo del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 2,5 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 5 minutos en el baño de hielo-agua y se agitó durante otras 2 horas a 25 °C en un baño de aceite. Se añadió a la mezcla resultante agua fría (20 ml) y se extrajo con etil éter (20 ml x 3).

- 5 Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de terc-butilo del ácido 1-oxa-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxílico (479 mg, 85,5 %) en forma de un sólido de color blanco.
MS m/z (ESI): 213 [M+1]

- 10 A una solución agitada de éster de terc-butilo del ácido 1-oxa-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxílico (9,0 g, 42,2 mmol) en etanol (60 ml) se añadió amoníaco (100 ml). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano: metanol (20:1) como eluyentes para obtener éster de terc-butilo del ácido 4-aminometil-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (5,87 g, 60,5 %) en forma de un sólido de color blanco.
15 MS m/z (ESI): 231 [M+1]

- 20 A una mezcla agitada de éster de terc-butilo del ácido 4-aminometil-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (529 mg, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (0,88 g, 23 mmol) mientras se mantenía la temperatura a 0 ~ 5 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 80 °C en un baño de aceite durante una noche. Se añadió a la mezcla tetrahidrato de tartrato de sodio y potasio (6,3 g, 22,3 mmol) y se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para obtener 4-aminometil-1-metilpiperidin-4-ol (245 mg, 74 %) en forma de un aceite de color blanco que se usó como tal.
MS m/z (ESI): 145 [M+1]

- 25 A una solución de éster de etilo del ácido 2-carboximetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (3,717 g, 17,62 mmol) en diclorometano (91 ml) en un baño de hielo-agua se añadieron 4-aminometil-1-metilpiperidin-4-ol (4 g, 19,38 mmol), N,N'-dimetilformamida (9,1 ml), clorhidrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (8,751 g, 45,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (3,577 g, 26,5 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió hielo a la mezcla para interrumpir la reacción, y se lavó con solución saturada de carbonato potásico (10 ml x 3) y con salmuera (50 ml x 3). La mezcla resultante se repartió y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 2-[[[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-ilmetil)-carbamoil]-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (8,891 g) en forma de un aceite de color pardo, que se usó como tal.
30 MS m/z (ESI): 338 [M+1]

- 35 A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-[[[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-ilmetil)-carbamoil]-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (5,937 g, 17,62 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió lentamente otra porción de complejo borano-tetrahidrofurano 1 M en tetrahidrofurano (52,1 ml, 52,1 mmol) en una atmósfera de argón. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 1,5 horas y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió a la mezcla resultante complejo borano-tetrahidrofurano 1 M en tetrahidrofurano (36 ml, 36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora, y se calentó a reflujo durante otras 5 horas. Se añadió a la mezcla gota a gota ácido clorhídrico 2 N en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se ajustó a pH 8 con solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y se destiló a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 8). Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 2-{2-[[[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-ilmetil)-amino]-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (5,931 g) en forma de un sólido de color naranja que se usó como tal.
40 MS m/z (ESI): 324 [M+1]

- 50 A una mezcla agitada de éster de etilo del ácido 2-{2-[[[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-ilmetil)-amino]-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (5,931 g, 18,36 mmol) en glicol (257 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (6,169 g, 147 mmol). La mezcla resultante se calentó a 135 °C durante 4 horas. Se añadió a la mezcla agua fría (250 ml), se ajustó el pH de 14 a 12 con ácido clorhídrico 2 N en un baño de hielo-agua. La mezcla se extrajo con una mezcla de disolventes 10 a 1 de diclorometano y metanol (200 ml x 8). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano: metanol: amoníaco (600:45:2) como eluyentes para obtener 5-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (11,837 g) en forma de un aceite de color pardo claro que se usó como tal.
55 MS m/z (ESI): 278 [M+1]

- 60 A una solución agitada de N,N'-dimetilformamida (1,2 ml) en diclorometano (26 ml) se añadió gota a gota lentamente oxiclورو de fósforo (1,4 ml, 15,06 mmol) en un baño de hielo-agua mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua, se añadió una solución de 5-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (1,391 g, 5,02 mmol) en diclorometano (8 ml) y se agitó durante 1 hora en un

baño de hielo-agua. La mezcla resultante se agitó durante otras 3 horas a temperatura ambiente y se añadió hielo para interrumpir la reacción. La mezcla se ajustó a pH 11 con solución acuosa 2 N de hidróxido sódico en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se extrajo con una mezcla de disolventes 7 a 1 de diclorometano y metanol (50 ml x 4). Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un sólido de color pardo. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano: metanol: amoníaco (600:55:2) como eluyentes para obtener 5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (147 mg, 9 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS m/z (ESI): 306 [M+1]

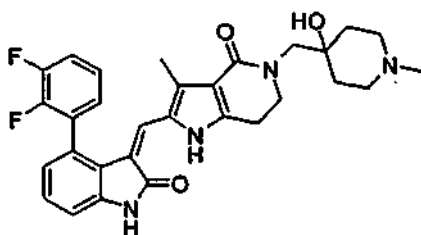
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (16 mg, 37,98 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 439 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,671~7,665 (d, 1H, -ArH), 7,638 (s, 1H, -CH), 6,882~6,830 (t, 1H, -ArH), 6,785~6,753 (c, 1H, -ArH), 3,643~3,610 (t, 2H, -NCH₂), 3,291 (s, 2H, -NCH₂), 2,928~2,895 (1, 2H, -CH₂), 2,341~2,314 (t, 2H, -CH₂), 2,165~2,118 (t, 2H, -CH₂), 2,048 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 108

2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



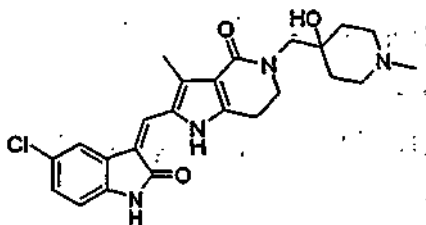
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(2,3-di-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento WO200205517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (67 mg, 74,98 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS m/z (ESI): 533 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,532~7,512 (c, 1H, -ArH), 7,345~7,333 (c, 1H, -ArH), 6,942~6,923 (d, 1H, -ArH), 6,800~6,781 (d, 1H, -ArH), 6,615 (s, 1H, -ArH), 3,597~3,564 (t, 2H, -CH₂), 3,349 (s, 2H, -NCH₂), 1,780 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 109

2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona



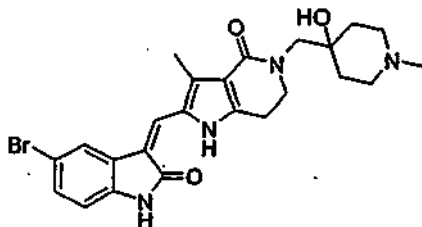
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrollo[3,2-c]piridin-4-ona (44 mg, 59,14 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 455 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,894~7,889 (d, 1H, -ArH), 7,700 (s, 1H, -CH), 7,078~7,052 (dd, 1H, -ArH), 6,807~6,787 (d, 1H, -ArH), 3,647~3,614 (t, 2H, -NCH₂), 3,295 (s, 2H, -NCH₂), 2,934~2,902 (t, 2H, -CH₂), 2,445 (s, 3H, -CH₃), 2,051 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 110

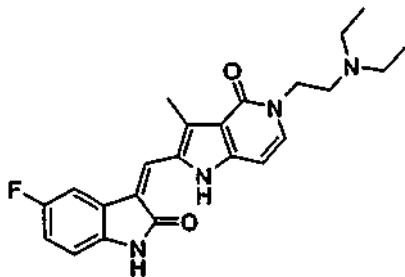
2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



- 5 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 1 con 5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (39 mg, 48,05 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 MS m/z (ESI): 450 [M+1]
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,009~8,005 (d, 1H, -ArH), 7,696 (s, 1H, -CH), 7,204~7,179 (dd, 1H, -ArH), 6,767~6,746 (d, 1H, -ArH), 3,643~3,610 (t, 2H, -NCH₂), 3,294 (s, 2H, -NCH₂), 2,932~2,899 (t, 2H, -CH₂), 2,064 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 111

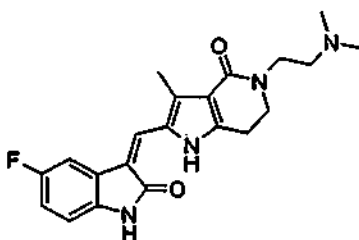
- 15 **5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona**



- Una solución agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (150 mg, 0,366 mmol) en ácido acético (3,5 ml) se enfrió a 15 °C en un baño de hielo-agua. Se añadió a la mezcla acetato de plomo (130 mg, 0,293 mmol) y se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (60 ml) y se extrajo con una mezcla de disolventes 5 a 1 de diclorometano y metanol (40 ml x 4). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (32 mg) en forma de un sólido de color amarillo.
- 20 MS m/z (ESI): 409 [M+1]
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,848~7,842 (d, 1H, -ArH), 7,428~7,409 (d, 1H, -ArH), 6,989~6,984 (t, 1H, -ArH), 6,550~6,531 (d, 1H, -CH), 3,396 (s, 3H, 2 x -CH₃), 2,705 (s, 3H, -CH₃), 2,642~2,609 (t, 2H, -CH₂)

Ejemplo 112

- 30 **5-(2-Dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona**



A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-carboximetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (2,11 g, 10 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y diclorometano (50 ml) se añadieron N*1*,N*1*-dimetil-etano-1,2-diamina (968 mg, 11 mmol), clorhidrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (5 g, 26 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,5 g, 11 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua fría (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 2-[(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (28,1 g, 90,9 %) en forma de un aceite incoloro que se usó como tal.

MS m/z (ESI): 282 [M+1]

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-[(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (281 mg, 1 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (2 ml) se añadió gota a gota lentamente complejo borano-tetrahydrofurano 1 M en tetrahydrofurano (3 ml, 3 mmol) en una atmósfera de argón. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora y se calentó a reflujo durante otras 5 horas. Se añadieron a la mezcla agua fría (5 ml) y ácido clorhídrico 1 N (2 ml) y se agitó durante 5 minutos. La solución resultante se ajustó a pH 10 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener éster de etilo del ácido 2-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (300 mg) en forma de un aceite de color pardo que se usó como tal.

MS m/z (ESI): 268 [M+1]

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 2-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (267 mg, 1 mmol) en 5 ml de tolueno se añadió gota a gota trimetil aluminio 2 M en tolueno (1 ml, 2 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua, y se añadieron ácido clorhídrico 1 N (10 ml) y agua fría (10 ml). La mezcla se ajustó a pH 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (25 ml x 5). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una capa de Celite. El filtrado se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (242 mg, 97 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó como tal.

A una solución agitada de N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió gota a gota lentamente oxocloruro de fósforo (104 ml, 1,1 mmol) en una atmósfera de argón mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se enfrió a 0 ~ 5 °C en un baño de hielo-agua. Una mezcla de 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (221 mg, 1 mmol) en 1,2 ml de N,N-dimetilformamida se añadió gota a gota a la solución anterior. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C, se añadió agua fría (15 ml), y se agitó durante 5 minutos. La mezcla resultante se ajustó a pH 12 con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (15 ml x 6). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con trietilamina: metanol: diclorometano (1:20:500) como eluyentes para obtener 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (105 mg, 38 %) en forma de un aceite de color rosa que se usó como tal.

MS m/z (ESI): 248 [M-1]

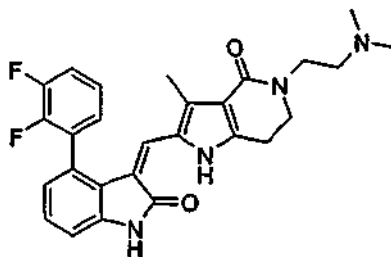
A una solución agitada de 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (67 mg, 0,267 mmol) y 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (40 mg, 0,267 mmol) en 0,66 ml de etanol se añadió gota a gota piperidina anhidra (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se filtró a presión reducida, se lavó con etanol (1 ml x 3) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con trietilamina: metanol: diclorometano (1:20:500) como eluyentes para obtener 5-(2-dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (60 mg, 54,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 383 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, 1H, ArH), 7,74 (s, 1H, CH), 6,95 (td, 1H, ArH), 6,85~6,88 (m, 1H, ArH), 3,62 (t, 2H, CH₂), 3,48 (t, 2H, CH₂), 3,45 (t, 2H, CH₂), 2,99 (t, 2H, CH₂), 2,53 (s, 3H, CH₃), 2,49 (c, 4H, 2 x NCH₂), 0,97 (t, 6H, 2 x NCH₂ CH₃).

Ejemplo 113

2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



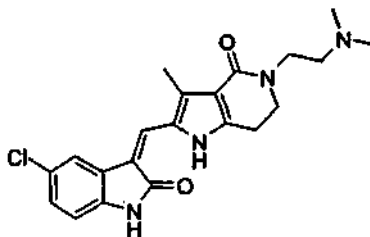
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 112 con 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acuerdo con el documento W02002055517) como materiales de partida para obtener 2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo[3,2-c]piridin-4-ona (45 mg, 61,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 477 [M+1]

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 7,279~7,240 (t, 1H, -ArH), 7,017~6,998 (d, 1H, -ArH), 6,900~6,881 (d, 1H, -ArH), 6,715 (s, 1H, -CH), 3,580~3,546 (t, 2H, -CH₂), 3,478~3,444 (t, 2H, -CH₂), 2,981~2,947 (t, 2H, -CH₂), 2,398~2,365 (t, 2H, -CH₂), 2,178 (s, 6H, 2 x -CH₃); 1,888 (s, 3H, -CH₃)

Ejemplo 114

2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo[3,2-c]piridin-4-ona



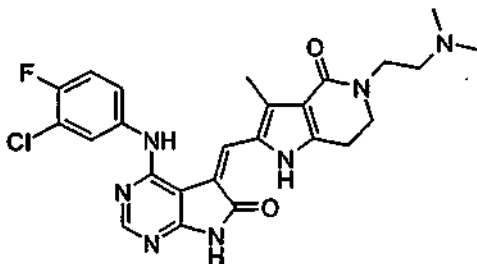
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 112 con 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiales de partida para obtener 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo[3,2-c]piridin-4-ona (40 mg, 65,5 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 399 [M+1]

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 7,167~7,142 (dd, 1H, -ArH), 6,890~6,869 (d, 1H, -ArH), 3,624~3,590 (t, 2H, -CH₂), 3,515~3,481 (t, 2H, -CH₂), 3,019~2,986 (t, 2H, -CH₂), 2,550 (s, 3H, -CH₃), 2,424~2,390 (t, 2H, -CH₂), 2,194 (s, 6H, 2 x -CH₂)

Ejemplo 115

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-5,7-dihidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona



El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 102 con 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,7-dihidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona (preparada de acuerdo con Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12 (16), 2153-2157, 2002) como materiales de partida para obtener 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-5,7-dihidro-pirrólo[2,3-

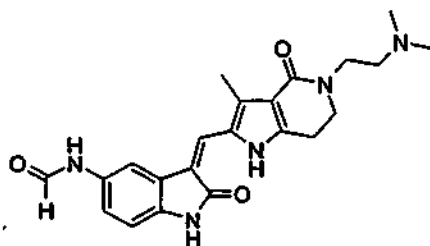
d]pirimidin-6-ona (240 mg, 61,5 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 510 [M+1]

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,322 (s, 1H, -CH), 7,735~7,713 (dd, 1H, -ArH), 3,625~3,591 (t, 2H, -CH₂), 3,508~3,474 (t, 2H, -CH₂), 3,039~3,005 (t, 2H, -CH₂), 2,189 (s, 6H, 2 x -CH₃)

5 Ejemplo 116

N-{3-[5-(2-Dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida



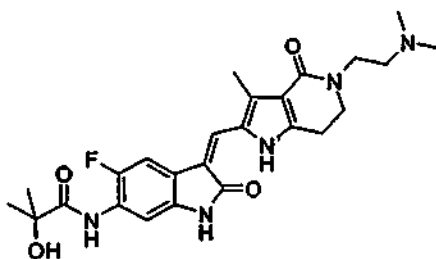
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 112 con 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-formamida como materiales de partida para obtener N-{3-[5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida (43 mg, 69,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 408 [M+1]

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 7,513 (s, 1H, -CH), 7,335~7,310 (d, 1H, -ArH), 3,623~3,590 (t, 2H, -CH₂), 3,513~3,469 (t, 2H, -CH₂), 3,013~2,979 (t, 2H, -CH₂), 2,416~2,382 (t, 2H, -CH₂), 2,189 (s, 6H, 2 x -CH₃)

Ejemplo 117

N-{3-[5-(2-Dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida



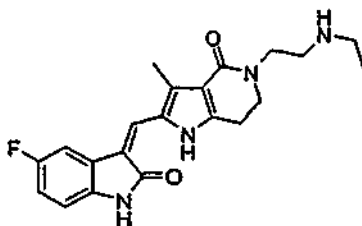
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 112 con 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidroxi-2-metil-propionamida como materiales de partida para obtener N-{3-[5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida (40 mg, 41,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 484 [M+1]

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 7,903~7,875 (d, 1H, -ArH), 7,795~7,779 (d, 1H, -ArH), 7,669 (s, 1H, -CH), 6,055 (s, 1H, -OH), 3,620~3,587 (t, 2H, -CH₂), 3,514~3,481 (t, 2H, -CH₂), 3,011~2,977 (t, 2H, -CH₂), 2,492~2,396 (t, 2H, -CH₂), 2,199 (s, 6H, 2 x -CH₃)

Ejemplo 118

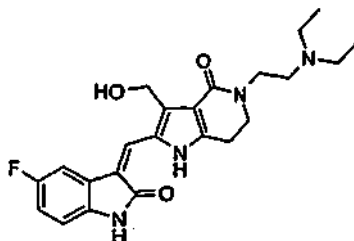
5-(2-Etilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



A una solución agitada de éster de terc-butilo del ácido etil-{2-[2-(6-fluoro-2-oxo-indan-1-ilidenmetil)-3-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-5-il]-etil}-carbámico (1,2 g, 2,5 mmol) obtenida en el Ejemplo 116 en diclorometano (25 ml) se añadió gota a gota lentamente 2,5 ml de ácido trifluoroacético. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 5-(2-etilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (0,94 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo.
MS m/z (ESI): 383 [M+1]

Ejemplo 119

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-hidroximetil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona

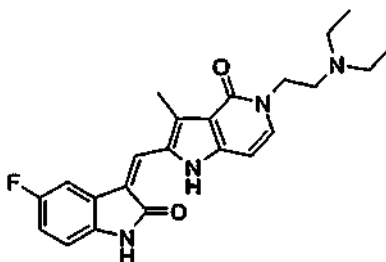


A una solución agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (82 mg, 0,2 mmol) preparada en el Ejemplo 1 en 2 ml de tetraclorometano se añadieron ácido acético (20 ml), N-bromosuccinimida (43 mg, 0,24 mmol) y azobisisobutironitrilo (2 mg, 0,012 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener la mezcla (21 mg) de 7-bromo-5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona y 3-bromometil-5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona que se usó como tal.

A una solución de 7-bromo-5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona y 3-bromometil-5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona en 10 ml de metanol se añadió carbonato potásico saturado (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con una mezcla 6 a 1 de diclorometano y metanol (10 ml x 4). Los extractos combinados se concentraron para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-hidroximetil-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (13 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo.
MS m/z (ESI): 427 [M+1]

Ejemplo 120

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

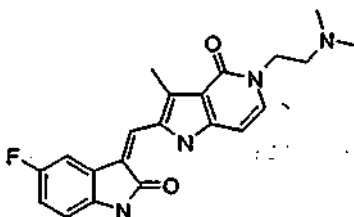


A una solución agitada de la 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (150 mg, 0,37 mmol) obtenida en el Ejemplo 1 en 4 ml de ácido acético se añadió acetato de plomo (160 mg, 0,37 mmol) en un baño de hielo-agua para controlar la temperatura a 15 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a la mezcla de reacción hidróxido sódico 1 N (60 ml) y se extrajo con una mezcla de disolventes cinco a uno de diclorometano y metanol (40 ml x 4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y agua (50 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (64 mg, 42,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 409 [M+1]

Ejemplo 121

5-(2-Dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

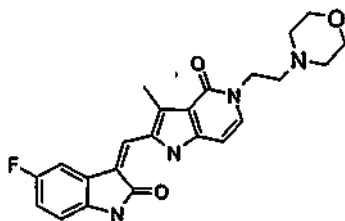


El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 120 con la 5-(2-dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona obtenida en el Ejemplo 112 como material de partida para obtener 5-(2-dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (40 mg, 50,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 381 [M+1]

Ejemplo 122

2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

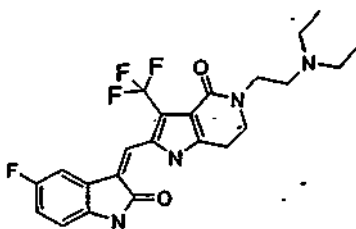


El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 120 con la 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona obtenida en el Ejemplo 13 como material de partida para obtener 5-(2-dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (50 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 423 [M+1]

Ejemplo 123

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-trifluorometil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



A una solución agitada de éster de etilo del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (3,822 g, 20,75 mmol) en ácido acético glacial se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrato sódico (4 ml, 20,75 mmol) mientras se mantenía la temperatura a 0 ~ 5 °C. Después de que se completara la adición, se añadió 1 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo-agua durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante otras 3 horas. Se obtuvo una solución de éster de etilo del ácido 4,4,4-trifluoro-2-hidroxiimino-3-oxo-butírico, que se usó como tal.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 4,4,4-trifluoro-2-hidroxiimino-3-oxo-butírico (55 g, 0,258 mol) en etanol (140 ml) se añadieron paladio sobre carbón activado y ácido clorhídrico 4 N (90 ml). La mezcla de reacción se agitó en un agitador de Parr a una presión de 0,3 MPa de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para obtener clorhidrato de éster de etilo del ácido 2-amino-4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (37,56 g, 61,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 234 [M+1]

Una solución agitada del éster de terc-butilo del ácido [3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxin-5-iliden)-3-hidroxi-propil]-carbámico (9,2 g, 29,2 mmol) obtenido en el Ejemplo 41 en 180 ml de dioxano se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto éster de terc-butilo del ácido 2,4-dioxo-piperidina-1-carboxílico (6,4 g) en forma de un aceite de color amarillo que se usó como tal.

MS m/z (ESI): 212 [M-1]

Una mezcla agitada de clorhidrato de éster de etilo del ácido 2-amino-4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (7,54 g, 32 mmol), éster de terc-butilo del ácido 2,4-dioxo-piperidina-1-carboxílico (6,2 g, 29,1 mmol) y acetato sódico (2,39 g, 29,1 mmol) en agua (35 ml) y dioxano (35 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con una mezcla de disolventes 15 a 1 de acetato de etilo y metanol (160 ml x 3), la fase orgánica combinada se lavó con cloruro sódico saturado, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano: tetrahidrofurano: metanol (40:5:1) como eluyentes para obtener éster de etilo del ácido 3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (2,8 g, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 275 [M-1]

Una mezcla agitada de éster de etilo del ácido 3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (2,6 g, 9,4 mmol) en 40 ml de N,N-dimetilformamida se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua, y se añadió hidruro sódico lentamente. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se enfrió a -30 ~ -40 °C y se añadió bromhidrato de (2-bromo-etil)-dietilamina (2,95 g, 11,3 mmol) en 15 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se extrajo con cloruro sódico saturado (100 ml) y diclorometano (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro sódico saturado, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano: metanol: amoníaco (16:1:0,1) como eluyentes para obtener éster de etilo del ácido 5-(2-dietilamino-etil)-3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (1 g, 28,4) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 376 [M+1]

A una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (396 mg, 10,43 mmol) en 6 ml de tetrahidrofurano anhidro se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua, se añadió lentamente gota a gota éster de etilo del ácido 5-(2-dietilamino-etil)-3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (1,63 g, 4,35 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto 5-(2-dietilamino-etil)-2-hidroximetil-3-trifluorometil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (1,208 g, 83,4 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó como tal.

MS m/z (ESI): 334 [M+1]

A una solución agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-2-hidroximetil-3-trifluorometil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (1,208 g, 3,63 mmol) y monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (690 mg, 3,63 mmol) en 8 ml de N,N-dimetilsulfóxido se añadió gota a gota ácido 2-yodoxibenzoico (1,63 g, 5,8 mmol) en 8 ml de N,N-dimetilsulfóxido. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió hielo a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción y se filtró. Se añadió al filtrado carbonato sódico saturado para ajustar el pH a 9 ~ 10, y se extrajo con diclorometano (50 ml x 5). La fase orgánica combinada se lavó con carbonato sódico saturado (10 ml), y cloruro sódico saturado (10 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y

se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano: n-hexano: metanol: amoníaco (200:20:10:0,5) como eluyentes para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (407 mg, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo.

5 MS m/z (ESI): 332 [M+1]

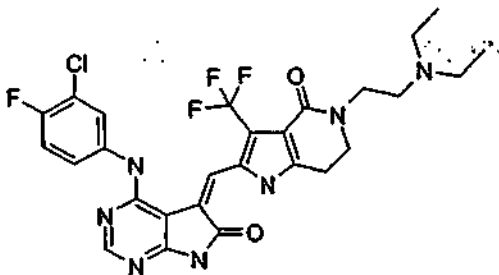
A una solución agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído (40 mg, 0,121 mmol) y 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (18 mg, 0,12 mmol) en 0,4 ml de etanol se añadió gota a gota piperidina anhidra (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se filtró a presión reducida, se lavó con etanol anhidro (1 ml x 3), y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con trietilamina: metanol :diclorometano (1:20:500) como eluyentes para obtener 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-trifluorometil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (46 mg, 83,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 465 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,75 (d, 1H, ArH), 7,62 (m, 1H, CH), 7,10 (m, 1H, ArH), 6,91 (m, 1H, ArH), 3,66 (t, 2H, CH₂), 3,46 (t, 2H, CH₂), 3,05 (t, 2H, CH₂), 2,54 (t, 2H, CH₂), 2,49 (c, 4H, 2 x NCH₂), 0,96 (t, 6H, 2 x -NCH₂CH₃).

Ejemplo 124

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



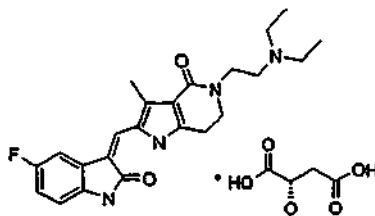
El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 123 con 5-(2-dietilamino-etil)-3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldehído y 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona como materiales de partida para obtener 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetil]-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (43 mg, 48,5 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 592 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,40 (s, 1H, -CH), 7,69 (dd, 1H, -ArH), 7,32~7,39 (m, 3H, 2 x -ArH, -CH), 3,65 (t, 2H, -CH₂), 3,46 (t, 2H, -CH₂), 3,05 (t, 2H, -CH₂), 2,58 (t, 2H, -CH₂), 2,51 (c, 4H, 2 x -NCH₂), 1,00 (t, 6H, 2 x -NCH₂CH₃).

Ejemplo 125

Malato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

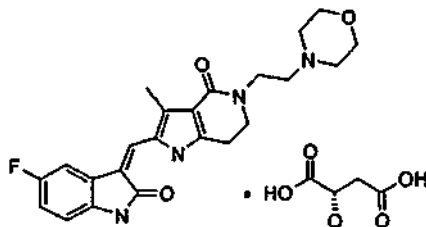


A una suspensión agitada de color amarillo de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (27 g, 66 mmol) en 600 ml de metanol se añadió ácido 2-hidroxi-succínico (9,26 g, 69 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron al residuo 100 ml de acetonitrilo. La solución resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetonitrilo frío (100 ml x 3) y etanol (100 ml x 3) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título malato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (35 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 545 [M+1]

Ejemplo 126

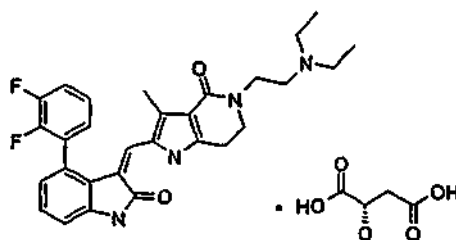
Malato de 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



- 5 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 132 con 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona y ácido 2-hidroxi-succínico como materiales de partida para obtener malato de 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (20 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10 Ejemplo 127

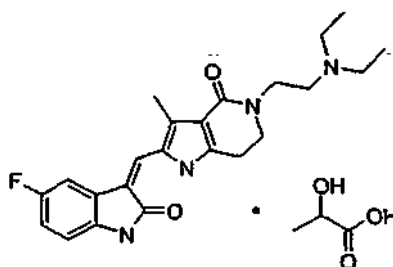
Malato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



- 15 El compuesto del título se preparó en las mismas condiciones que se han descrito en el Ejemplo 132 con la 5-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona preparada en el Ejemplo 39 y ácido 2-hidroxi-succínico como materiales de partida para obtener malato de 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-5-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (15 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 128

- 20 **Lactato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona**

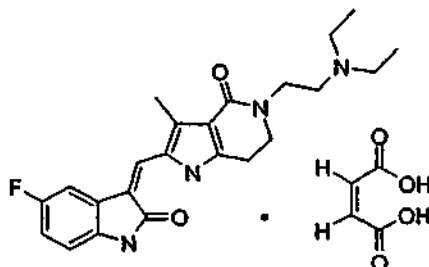


- 25 A una suspensión agitada de color amarillo de la 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (193 mg, 0,47 mmol) obtenida en el Ejemplo 1 en metanol (8 ml) y diclorometano (16 ml) se añadió ácido láctico (40 ml, 0,47 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron al residuo 10 ml de acetonitrilo. La solución resultante se calentó a reflujo durante 45 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetonitrilo frío (0,5 ml x 3) y etanol (0,5 ml x 3) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título lactato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (208 mg, 88,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 30

MS m/z (ESI): 501 [M+1]

Ejemplo 129

Maleato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



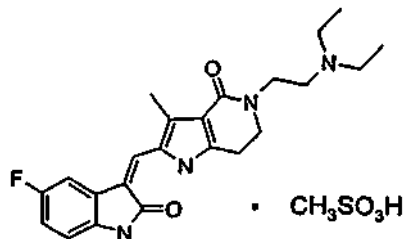
5

A una suspensión agitada de color amarillo de la 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (200 mg, 0,49 mmol) obtenida en el Ejemplo 1 en metanol (4 ml) y diclorometano (8 ml) se añadió ácido maleico (57 mg, 0,49 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron al residuo 5 ml de acetonitrilo. La solución resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetonitrilo frío (0,5 ml x 3) y etanol (0,5 ml x 3) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título maleato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (202 mg, 66,2 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 527 [M+1].

15 Ejemplo 130

Mesilato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



A una suspensión agitada de color amarillo de la 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (200 mg, 0,49 mmol) obtenida en el Ejemplo 1 en metanol (4 ml) y diclorometano (8 ml) se añadió ácido metanosulfónico (32 ml, 0,49 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron al residuo 5 ml de acetonitrilo. La solución resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetonitrilo frío (0,5 ml x 3) y etanol (0,5 ml x 3) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título mesilato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (174 mg, 73,1 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 507 [M+1]

Las sales correspondientes de los compuestos del título en los Ejemplos 1-130 se pueden preparar en las mismas condiciones que se han descrito en los Ejemplos 131, 134, 135 y 136.

Ejemplo 131

Las composiciones de los comprimidos para administración oral son como se muestra a continuación:

Compuesto del Ejemplo 131 (Principio activo)	100 g
Almidón de maíz	50 g
Sacarosa	20 g
Celulosa microcristalina	10 g
CMC al 0,5 %	Cantidad adecuada
Estearato de magnesio	5 g
1000 píldoras	

5 Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan completamente, se granulan mediante el procedimiento convencional en húmedo, se convierten en comprimidos y se envasan.

Ejemplo 132

Las cápsulas para administración oral se preparan como se muestra a continuación:

Compuesto del Ejemplo 132 (Principio activo)	100 g
Lactosa	40 g
Almidón de maíz	5 g
Sacarosa	5 g
Celulosa microcristalina	10 g
HPMC al 1 %	Cantidad adecuada
1000 píldoras	

10 Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan completamente, se granulan mediante el procedimiento convencional en húmedo, se cargan en cápsulas de gelatina y se envasan.

Ensayos biológicos**EJEMPLO 1: Ensayo de VEGF-R₂ de inhibición de la proliferación celular**

15 Se puede usar el siguiente ensayo *in vitro* para determinar el nivel de actividad y el efecto de diferentes compuestos de la presente invención en la inhibición de la proliferación (células tóxicas) de células HUVEC cancerosas de *homo sapiens* que expresan en alto grado receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR).

20 El ensayo celular que se describe aquí mide la anti-angiogénesis, la actividad de inhibición de la proliferación y el efecto de los compuestos a través de VEGFR en las células cancerosas *in vitro*. El efecto y la actividad se representan mediante el valor de CI₅₀ que elimina la célula cancerosa. Los procedimientos generales para el ensayo son los que siguen: Se seleccionan las células de *homo sapiens* que expresan en alto grado VEGFR y se siembran en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a una concentración adecuada (exp 5000 células/ml de medio). A continuación se cultivan las células en una incubadora de dióxido de carbono (CO₂) hasta que alcanzan una confluencia de aproximadamente un 85 %. A continuación, se reemplaza el medio de cultivo celular con medio fresco añadiéndose a este los compuestos de ensayo en concentraciones seriadas (generalmente de 6 a 7 concentraciones). A continuación las células se vuelven a poner en el cultivo y se cultivan de forma continua durante 25 72 horas. 72 horas más tarde, las células expuestas a los compuestos y las células de control se ensayan para la proliferación usando el procedimiento de Sulforodamina B (SRB). Se calculan los valores de CI₅₀ de los compuestos en las células ensayadas mediante los datos de las tasas de inhibición de las concentraciones seriadas de los compuestos de ensayo.

Materiales y procedimientos:

- 30 a. Dimetilsulfóxido (Compañía de reactivos químicos Sinophma, N° de catálogo T20050806)
 b. Células HUVEC (Adquiridas en el Instituto de bioquímica y biología celular)
 c. Placas de cultivo celular de 100 mm Falcon (Baton Dickison Labware, Baton Dickison and company, N° de catálogo 18677)

- d. Grupo de cultivo celular de 96 pocillos Corning (Corning Incorporated, N° de catálogo 3599)
- e. Pipeta Fisher (Fisher scientific, N° de catálogo 03-692-164)
- f. Medio de cultivo DMEM/F 12 (Gibco, N° de catálogo 12400-024)
- g. Suero bovino fetal, originario de Australia (Gibco, N° de catálogo 10099-141)
- 5 h. Tampón salino fosfato (Gibco, N° de catálogo 10010-072)
- i. Tripsina-EDTA al 0,25 % (Gibco, N° de catálogo 25200-056)
- j. Sulforodamina B (Sigma, N° de catálogo 3520-42-1)
- k. Ácido acético (Compañía de reactivos químicos Sinophma, N° de catálogo T20060508)
- l. Ácido tricloroacético (Compañía de reactivos químicos Sinophma, N° de catálogo T20060305)
- 10 m. Base Tris (Amresco, N° de catálogo 0826)
- n. Cabina de seguridad biológica de clase II A/B3 (ThermoForma N° de catálogo HB0053-03)
- o. Incubadora de CO₂ con camisa de agua Serie II (ThermoForma Modelo: 3111)
- p. Centrífuga (Fisher Scientific Marathon 8 k, N° de catálogo 0027-02)
- q. Lector de placas Novastar (BMG Labtech, N° de catálogo 700-0081)
- 15 r. Agitador orbital (Qilinbeier, N° de catálogo TS-1)

Protocolo:

El siguiente protocolo se usa para ensayar los valores de CI₅₀ de la actividad de toxicidad celular de los compuestos de ensayo de la invención en células HUVEC:

- 20 1. Hacer crecer células HUVEC en medios de crecimiento (DMEM/F12, suplementado con FBS al 10 %) en placas de cultivo Corning de 100 mm hasta confluencia a 37 °C, 5 % de CO₂.
2. Lavar las células HUVEC en placas de 100 mm con PBS, cosechar las células mediante tripsinización y sembrar las células en placas de cultivo celular de 96 pocillos Corning a una concentración de 50000 células/ml, dejando vacíos 6 pocillos en cada placa como medida de fondo.
- 25 3. Hacer crecer las placas de 96 pocillos sembradas a 37 °C, 5 % de CO₂, hasta alcanzar una confluencia de un 85 %.
4. Preparar una solución de reserva de los compuestos, usando los compuestos candidatos disueltos en DMSO a una concentración de 20 mM. A continuación usar DMSO para diluir la solución de reserva a una concentración seriada de la solución de los compuestos de ensayo (concretamente, 2 mM, 1 mM, 0,2 mM, 20 µM, 2 µM, 0,2 µM).
- 30 5. Usar medio de cultivo celular (en este caso, DMEM/F12 + FBS al 10 %) para diluir la solución de los compuestos preparada anteriormente. Cada solución de compuestos de concentración seriada en DMSO se diluye 20 veces con medio de cultivo mediante la adición de 5 µl de solución de compuesto en DMSO a 95 µl medio de cultivo, y a continuación se mezcla bien con un agitador vorticial. Esto asegura que la concentración de DMSO a la que se expondrán las células HUVEC no sobrepasará un 0,5 %.
- 35 6. Después de que las células HUVEC se hayan unido al fondo de la placa y se haya alcanzado una confluencia de aproximadamente un 85 %, se cambia el medio de cultivo con DMEM/F12 más FBS al 10 % reciente. Se añaden a cada pocillo 180 µl de medio, y a continuación se añaden a cada pocillo 20 µl de la solución de medio de los compuestos que ensayo que se han preparado en la etapa 5. Para las células del grupo de control, se añaden 20 µl de medio de cultivo que contiene un 0,5 % de DMSO puro. De ese modo, ahora las células HUVEC
- 40 están expuestas a cada compuesto de ensayo con una concentración seriada final de 100 µM, 10 µM, 5 µM, 1 µM, 0,1 µM, 0,01 µM, y 0,001 µM. En cada placa de 96 pocillos, se pueden ensayar 3 compuestos con un grupo de células de control.
7. Volver a colocar las placas de cultivo en el incubadora, y cultivar durante 72 horas a 37 °C, 5 % de CO₂.
8. 72 horas más tarde, retirar los cultivos de la incubadora en un área de trabajo estéril.
- 45 9. Preparar la fijación (50 % de Ácido Tricloroacético -TCA) mediante la adición de agua de calidad de reactivo al TCA, fijar las células mediante la aplicación cuidadosa de una capa de 50 µl de solución fría de TCA en la parte superior del medio de crecimiento.
10. Incubar las placas durante 1 hora a 4 °C y a continuación aclarar con agua varias veces para retirar el TCA, las proteínas séricas, etc. Las placas se secan al aire y se almacenan hasta su uso. Se mide la densidad óptica
- 50 de fondo en los pocillos que se han incubado con medio de crecimiento sin células.
11. Usar una solución al 10 % de ácido acético para preparar una solución al 0,4 % de Sulforodamina B. Añadir 50 µl de solución de sulforodamina B a cada pocillo de las placas de 96 pocillos.
12. Permitir que las células se tiñan durante 30 minutos.
- 55 13. Preparar una solución de lavado de ácido acético al 10 %. Al final de cada periodo de tinción, se retira la tinción y las células se aclaran rápidamente con ácido acético al 1 %. Repetir hasta que se retira el colorante no incorporado. Mantener los tiempos de lavado al mínimo para reducir la desorción del colorante unido a la proteína. Después de que se hayan aclarado, los cultivos se secan al aire hasta que no haya humedad visible.
14. A continuación se solubiliza el colorante incorporado en un volumen de solución de solubilización de ensayo de Sulforodamina B (Tris 10 mM) igual al volumen original del medio de cultivo. Permitir que los cultivos reposen
- 60 durante 5 minutos a temperatura ambiente. Agitar suavemente en un agitador giratorio para aumentar la mezcla del colorante.
15. Medir espectrofotométricamente la absorbancia a una longitud de onda de 565 nm usando un lector de placas (BMG). Medir la absorbancia de fondo de las placas de 96 pocillos a 690 nm y restarla de la medida a 565

nm.

16. Calcular la tasa de inhibición (IR) como sigue: $IR = 100 \times (\text{Absorbancia de las células de control} - \text{Absorbancia de las células expuestas a los compuestos de ensayo a cada concentración}) / \text{Absorbancia de las células de control} \%$. El valor de CI_{50} se puede derivar de los IR de los compuestos a diferentes gradientes de concentración.

5

Actividad de los compuestos de la invención

Se analizó la actividad biológica de los compuestos de la invención usando el ensayo que se ha descrito anteriormente. Se midieron los valores de CI_{50} y se muestran en la tabla siguiente:

Ejemplo	CI_{50} (VEGFR/HUVEC) (μM)
1	0,002
2	0,41
3	0,15
4	3,6
5	10,53
7	1,38
8	3,14
9	5,8
10	0,36
11	0,17
12	3,0
13	0,41
14	1,05
15	5,64
16	0,58
17	2,26
19	2,56
20	15,3
21	2,1
24	2,42
30	0,22
31	0,19
33	0,67
34	0,12
35	0,13
36	0,11
37	0,11
38	1,28
39	0,05
40	0,13
41	0,22
42	0,28
44	1,32

45	1,15
46	10,5
50	1,16
51	0,78
52	0,26
55	3,72
58	3,99
59	0,30

EJEMPLO 2: Ensayo de VEGF-R₂ quinasa

Este ensayo se usa para medir la actividad de quinasa *in vitro* de VEGF-R₂ recombinante humano en un ensayo ELISA.

5 Materiales y reactivos:

- a. Tampón de lavado (tampón PBS-T): 1x PBS (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 4,3 mM, KH₂PO₄ 1,4 mM, ajuste de pH a 7,2) y Tween-20 al 0,05 %.
- b. Albúmina en suero bovino al 1 % (BSA, Calbiochem N° de catálogo 136593) en PBS-T.
- c. Tampón de parada: EDTA 50 mM, pH 8,0.
- 10 d. Anti-IgG de ratón marcado con europio DELFIA® (PerkinElmer Life Sciences N° de catálogo AD0124).
- e. Solución de aumento DELFIA® (PerkinElmer Life Sciences N° de catálogo 1244-105).
- f. Placa de color amarillo de 96 pocillos revestida con estreptavidina DELFIA® (PerkinElmer Life Sciences N° de catálogo AAAND-0005).
- g. VEGF-R₂ quinasa humana recombinante (suministrada en Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), NaCl 100 mM, DTT 5 mM, glutatión reducido 15 mM y glicerol al 20 %. Cell signaling technology N° de catálogo 7787).
- 15 h. Solución de ATP 10 mM (Cell signaling technology N° de catálogo 9804).
- i. Péptido precursor de Gastrina (Tyr87) marcado con biotina (Cell signaling technology N° de catálogo 1310).
- j. mAb de ratón frente a fosfo-tirosina (P-Tyr-100) (Cell signaling technology N° de catálogo 9411).
- k. Tampón de tirosina quinasa HTScan™ (4x)
- 20 Tampón de tirosina quinasa 1x:
 - HEPES 60 mM
 - MgCl₂ 5 mM
 - MnCl₂ 5 mM
 - Na₃VO₄ 3 µM
 - 25 (Cell signaling technology N° de catálogo 9805).
- l. DTT 1,25 M (1000x) (Cell signaling technology).

Procedimiento:

Se usó el siguiente protocolo:

1. Diluir el compuesto de ensayo con DMSO hasta la concentración final de ensayo deseada. Añadir 1 µl de compuesto de ensayo para cada ensayo, y añadir 1 µl de DMSO al control negativo (muestra que no recibe ningún compuesto de ensayo).
 2. Diluir péptido sustrato (Tyr87) 6 µM 1:1 con dH₂O, y añadir 15 µl a cada ensayo.
 3. Transferir inmediatamente enzima VEGF-R₂ de -80 °C a hielo. Permitir que la enzima se descongele en el hielo.
 - 35 4. Transferir 2,2 µg de enzima VEGF-R₂ al tubo de enzima.
 5. Añadir 10 µl de DTT (1,25 M) a 2,5 ml de tampón de tirosina quinasa 4x HTScan™ (HEPES 240 mM a pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 20 mM, Na₃VO₄ 12 µM) para preparar el tampón DTT/Quinasa.
 6. Transferir 0,75 ml de tampón DTT/Quinasa a cada tubo de enzima para preparar cóctel de reacción 4x. Añadir 7,5 µl de cóctel de reacción 4x a cada ensayo.
 - 40 7. Añadir 2 µl de ATP (10 mM) a 498 µl de dH₂O, y transferir 7,5 µl a cada ensayo.
- Condiciones finales de ensayo para 30 µl de reacción

HEPES 60 mM a pH 7,5
MgCl₂ 5 mM
MnCl₂ 5 mM

Na_3VO_4 3 μM
 DTT 1,25 mM
 ATP 10 μM
 Péptido sustrato 1,5 μM
 22 ng de VEGF- R_2 quinasa

5

8. Incubar el tubo de reacción a 25 °C durante 30 minutos.

9. Añadir 30 μl /ensayo de tampón de parada (EDTA 50 mM, pH 8,0) para parar la reacción.

10. Transferir 25 μl de cada reacción y 75 μl de dH_2O /pocillo a una placa de 96 pocillos revestida con estreptavidina e incubar con agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos.

10

11. Lavar tres veces con 200 μl /pocillo de tampón PBS-T. Dar golpecitos con la placa sobre papel absorbente para retirar el exceso de líquido.

12. Diluir el anticuerpo primario, mAb frente a fosfo-tirosina (P-Tyr-100), 1:1000 en tampón PBS-T con BSA al 1 %. Añadir 100 μl de anticuerpo primario diluido a cada pocillo.

13. Incubar con agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos.

15

14. Lavar como se ha descrito anteriormente en la etapa 11.

15. Diluir anti-IgG de ratón marcado con europio en tampón PBS-T con BSA al 1 %. Añadir 100 μl del anticuerpo diluido a cada pocillo.

16. Incubar con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos.

17. Lavar cinco veces con 200 μl /pocillo de tampón PBS-T. Dar golpecitos con la placa sobre papel absorbente para retirar el exceso de líquido.

20

18. Añadir 100 μl /pocillo de solución de aumento DELFIA®.

19. Incubar con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos.

20. Detectar la emisión de fluorescencia a 615 nm con un lector de placas en tiempo resuelto apropiado. Calcular la tasa de inhibición: $\text{IR} (\%) = 100 - 100 \cdot (X - B) / (N - B)$

25

X = valor de fluorescencia del pocillo que contiene el compuesto de ensayo

N = control negativo

B = blanco

El valor de Cl_{50} se puede derivar de los IR de los compuestos a diferentes gradientes de concentración.

Actividad de los compuestos de la invención

30 Se analizó la actividad bioquímica de los compuestos de la invención usando el ensayo que se ha descrito anteriormente. Se midieron los valores de Cl_{50} y se muestran en la tabla siguiente

Ejemplo	Cl_{50} (VEGFR/bio) (μM)
1	0,03
2	<0,01
3	0,016
12	1,89
15	0,025
16	0,044
24	0,68
30	0,094
31	0,035
34	0,011
36	0,01
37	0,07
39	0,0071
40	0,047
52	1,27

EJEMPLO 3: Ensayo de EGFR de inhibición de la proliferación celular:

Se puede usar el siguiente ensayo *in vitro* para determinar el nivel de actividad y el efecto de diferentes compuestos de la presente invención en la inhibición de la proliferación (toxicidad celular) de células A431 cancerosas de *homo sapiens* que expresan en alto grado receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR).

- 5 El ensayo celular que se describe aquí mide la anti-angiogénesis, la actividad de inhibición de la proliferación y el efecto de los compuestos a través de EGFR en las células cancerosas *in vitro*. El efecto y la actividad se representan mediante el valor de CI_{50} que elimina la célula cancerosa. Los procedimientos generales para el ensayo son los que siguen: Se seleccionan las células de *homo sapiens* que expresan en alto grado EGFR y se siembran en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a una concentración adecuada (exp 5000 células/ml de medio). A
- 10 continuación se cultivan las células en una incubadora de dióxido de carbono (CO_2) hasta que alcanzan una confluencia de aproximadamente un 85 %. A continuación, se reemplaza el medio de cultivo celular con medio reciente añadiéndose a este los compuestos de ensayo en concentraciones seriadas (generalmente de 6 a 7 concentraciones). A continuación las células se vuelven a poner en el cultivo y se cultivan de forma continua durante 72 horas. 72 horas más tarde, las células expuestas a los compuestos y las células de control se ensayan para la
- 15 proliferación usando el procedimiento de Sulforodamina B (SRB). Se calculan los valores de CI_{50} de los compuestos en las células ensayadas mediante los datos de las tasas de inhibición de las concentraciones seriadas de los compuestos de ensayo.

Materiales y procedimientos:

- 20 a. Dimetilsulfóxido (Compañía de reactivos químicos Sinophma, N° de catálogo T20050806)
b. Células A431 (Adquiridas en el Instituto de bioquímica y biología celular)
c. Placas de cultivo celular de 100 mm Falcon (Baton Dickison Labware, Baton Dickison and company, N° de catálogo 18677)
d. Grupo de cultivo celular de 96 pocillos Corning (Corning Incorporated, N° de catálogo 3599)
e. Pipeta Fisher (Fisher scientific, N° de catálogo 03-692-164)
- 25 f. Medio de cultivo DMEM/F 12 (Gibco, N° de catálogo 12400-024)
g. Suero bovino fetal, originario de Australia (Gibco, N° de catálogo 10099-141)
h. Tampón salino fosfato (Gibco, N° de catálogo 10010-072)
i. Tripsina-EDTA al 0,25 % (Gibco, N° de catálogo 25200-056)
j. Sulforodamina B (Sigma, N° de catálogo 3520-42-1)
- 30 k. Ácido acético (Compañía de reactivos químicos Sinophma, N° de catálogo T20060508)
l. Ácido tricloroacético (Compañía de reactivos químicos Sinophma, N° de catálogo T20060305)
m. Base Tris (Amresco, N° de catálogo 0826)
n. Cámara de seguridad biológica de clase II A/B3 (ThermoForma N° de catálogo HB0053-03)
o. Incubadora de CO_2 con camisa de agua Serie II (ThermoForma Modelo: 3111)
- 35 p. Centrífuga (Fisher Scientific Marathon 8 k, N° de catálogo 0027-02)
q. Lector de placas Novastar (BMG Labtech, N° de catálogo 700-0081)
r. Agitador orbital (Qilinbeier, N° de catálogo TS-1)

Protocolo:

- 40 El siguiente protocolo se usa para ensayar los valores de CI_{50} de la actividad de toxicidad celular de los compuestos de ensayo de la invención en células A431:

1. Hacer crecer células A431 en medios de crecimiento (DMEM/F12, suplementado con FBS al 10 %) en placas de cultivo Corning de 100 mm hasta confluencia a 37 °C, 5 % de CO_2 .
2. Lavar las células A431 en placas de 100 mm con PBS, cosechar las células mediante tripsinización y sembrar las células en placas de cultivo celular de 96 pocillos Corning a una concentración de 50000 células/ml, dejando vacíos 6 pocillos en cada placa como medida de fondo.
- 45 3. Hacer crecer las placas de 96 pocillos sembradas a 37 °C, 5 % de CO_2 , hasta alcanzar una confluencia de un 85 %.
4. Preparar una solución de reserva de los compuestos, usando los compuestos candidatos disueltos en DMSO a una concentración de 20 mM. A continuación usar DMSO para diluir la solución de reserva a una concentración seriada de la solución de los compuestos de ensayo (concretamente, 2 mM, 1 mM, 0,2 mM, 20 μ M, 2 μ M, 0,2 μ M).
- 50 5. Usar medio de cultivo celular (en este caso, DMEM/F12 + FBS al 10 %) para diluir la solución de los compuestos preparada anteriormente. Cada solución de compuestos de concentración seriada en DMSO se diluye 20 veces con medio de cultivo mediante la adición de 5 μ l de solución de compuesto en DMSO a 95 μ l medio de cultivo, y a continuación se mezcla bien con un agitador vortical. Esto asegura que la concentración de DMSO a la que se expondrán las células A431 no sobrepasará un 0,5 %.
- 55 6. Después de que las células A431 se hayan unido al fondo de la placa y se haya conseguido una confluencia de aproximadamente un 85 %, se cambia el medio de cultivo con DMEM/F12 más FBS al 10 % reciente. Se añaden a cada pocillo 180 μ l de medio, y a continuación se añaden a cada pocillo 20 μ l de solución de medio de los compuestos que ensayo que se han preparado en la etapa 5. Para las células del grupo de control, se
- 60

añaden 20 µl de medio de cultivo que contiene un 0,5 % de DMSO puro. De ese modo, ahora las células HUVEC están expuestas a cada compuesto de ensayo con una concentración seriada final de 100 µM, 10 µM, 5 µM, 1 µM, 0,1 µM, 0,01 µM, y 0,001 µM. En cada placa de 96 pocillos, se pueden ensayar 3 compuestos con un grupo de células de control.

- 5 7. Volver a colocar las placas de cultivo en el incubadora, y cultivar durante 72 horas a 37 °C, 5 % de CO₂.
8. 72 horas más tarde, retirar los cultivos de la incubadora en un área de trabajo estéril.
9. Preparar la fijación (50 % de Ácido Tricloroacético -TCA) mediante la adición de agua de calidad de reactivo al TCA, y fijar las células mediante la aplicación cuidadosa de una capa de 50 µl de solución fría de TCA en la parte superior del medio de crecimiento.
- 10 10. Incubar las placas durante 1 hora a 4 °C y a continuación aclarar con agua varias veces para retirar el TCA, las proteínas séricas, etc. Las placas se secan al aire y se almacenan hasta su uso. Se mide la densidad óptica de fondo en los pocillos que se han incubado con medio de crecimiento sin células.
11. Usar una solución al 10 % de ácido acético para preparar una solución al 0,4 % de Sulforodamina B. Añadir 50 µl de solución de sulforodamina B a cada pocillo de las placas de 96 pocillos.
- 15 12. Permitir que las células se tiñan durante 30 minutos.
13. Preparar una solución de lavado de ácido acético al 10 %. Al final de cada periodo de tinción, se retira la tinción y las células se aclaran rápidamente con ácido acético al 1 %. Repetir hasta que se retira el colorante no incorporado. Mantener los tiempos de lavado al mínimo para reducir la desorción del colorante unido a la proteína. Después de que se hayan aclarado, los cultivos se secan al aire hasta que no haya humedad visible.
- 20 14. A continuación se solubiliza el colorante incorporado en un volumen de solución de solubilización de ensayo de Sulforodamina B (Tris 10 mM) igual al volumen original del medio de cultivo. Permitir que los cultivos reposen durante 5 minutos a temperatura ambiente. Agitar suavemente en un agitador giratorio para aumentar la mezcla del colorante.
- 25 15. Medir espectrofotométricamente la absorbancia a una longitud de onda de 565 nm usando un lector de placas (BMG). Medir la absorbancia de fondo de las placas de 96 pocillos a 690 nm y restarla de la medida a 565 nm.
16. Calcular la tasa de inhibición (IR) como sigue: $IR = 100 \times (\text{Absorbancia de las células de control} - \text{Absorbancia de las células expuestas a los compuestos de ensayo a cada concentración}) / \text{Absorbancia de las células de control} \%$. El valor de CI_{50} se puede derivar de los IR de los compuestos a diferentes gradientes de concentración.
- 30

Actividad de los compuestos de la invención

Se analizó la actividad biológica de los compuestos de la invención usando el ensayo que se ha descrito anteriormente. Se midieron los valores de CI_{50} y se muestran en la tabla siguiente:

Compuesto	CI_{50} (A431) (µM)
1	1,09
2	1,04
3	1,26
4	12,6
5	1,38
6	1,38
7	10,5
8	0,37
9	9,29
12	0,067
13	1,31
14	10,7
15	1,35
16	10,2
22	2,85
24	0,33
30	0,33

Compuesto	Cl ₅₀ (A431) (μM)
31	0,35
33	0,84
34	3,23
35	4,35
36	7,32
37	3,85
38	3,89
39	0,38
42	16,5
48	6,11
50	15,9
52	1,9
59	2,19
61	1,25
63	0,53
64	0,18
65	3,06
67	2,03
68	13,82
69	0,2
71	0,59
75	1,68
90	0,27
91	0,12
93	1,66
94	0,34

EJEMPLO 4: Ensayo de EGFR quinasa

Se midió la actividad de EGFR quinasa *in vitro* como se describe a continuación:

Materiales y reactivos:

- 5 a. Tampón de lavado (tampón PBS-T): 1x PBS (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 4,3 mM, KH₂PO₄ 1,4 mM, ajuste de pH a 7,2) y Tween-20 al 0,05 %.
 - b. Albúmina en suero bovino al 1 % (BSA, Calbiochem N° de catálogo 136593) en PBS-T.
 - c. Tampón de parada: EDTA 50 mM, pH 8,0.
 - d. Anti-IgG de ratón marcado con europio DELFIA® (PerkinElmer Life Sciences N° de catálogo AD0124).
 - 10 e. Solución de aumento DELFIA® (PerkinElmer Life Sciences N° de catálogo 1244-105).
 - f. Placa de color amarillo de 96 pocillos revestida con estreptavidina DELFIA® (PerkinElmer Life Sciences N° de catálogo AAAND-0005).
 - g. EGFR quinasa (suministrada en Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), NaCl 100 mM, DTT 5 mM, glutatión reducido 15 mM y glicerol al 20 %. Cell signaling technology N° de catálogo 7908).
 - 15 h. Solución de ATP 10 mM (Cell signaling technology N° de catálogo 9804).
 - i. Péptido biotinilado PTP1B (Tyr66) (Cell signaling technology N° de catálogo 1325).
 - j. mAb de ratón frente a fosfo-tirosina (P-Tyr-100) (Cell signaling technology N° de catálogo 9411).
 - k. Tampón de tirosina quinasa HTScan™ (4x)
- Tampón de tirosina quinasa 1x:

HEPES 60 mM

MgCl₂ 5 mM

MnCl₂ 5 mM

Na₃VO₄ 3 μM

5 (Cell signaling technology N° de catálogo 9805).

I. DTT 1,25 M (1000x) (Cell signaling technology).

Procedimiento:

Se usó el siguiente protocolo:

1. Diluir el compuesto de ensayo con DMSO hasta la concentración final de ensayo deseada. Añadir 1 μl de compuesto de ensayo para cada ensayo, y añadir 1 μl de DMSO al control negativo (muestra que no recibe ningún compuesto de ensayo).
2. Diluir péptido sustrato (Tyr66) 6 μM 1:1 con dH₂O, y añadir 15 μl a cada ensayo.
3. Transferir inmediatamente enzima EGFR de -80 °C a hielo. Permitir que la enzima se descongele en el hielo.
4. Transferir 3 μg de enzima EGFR al tubo de enzima.
5. Añadir 10 μl de DTT (1,25 M) a 2,5 ml de tampón de tirosina quinasa 4x HTScan™ (HEPES 240 mM a pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 20 mM, Na₃VO₄ 12 μM) para preparar el tampón DTT/Quinasa.
6. Transferir 0,75 ml de tampón DTT/Quinasa a cada tubo de enzima para preparar cóctel de reacción 4x. Añadir 7,5 μl de cóctel de reacción 4x a cada ensayo.
7. Añadir 4 μl de ATP (10 mM) a 496 μl de dH₂O, y transferir 7,5 μl a cada ensayo.
- Condiciones finales de ensayo para 30 μl de reacción

HEPES 60 mM a pH 7,5

MgCl₂ 5 mM

MnCl₂ 5 mM

Na₃VO₄ 3 μM

DTT 1,25 mM

ATP 20 μM

Péptido sustrato 1,5 μM

30 ng de VEGF-R₂ quinasa

8. Incubar el tubo de reacción a 25 °C durante 45 minutos.
9. Añadir 30 μl/ensayo de tampón de parada (EDTA 50 mM, pH 8,0) para parar la reacción.
10. Transferir 25 μl de cada reacción y 75 μl de dH₂O/pocillo a una placa de 96 pocillos revestida con estreptavidina e incubar con agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos.
11. Lavar tres veces con 200 μl/pocillo de tampón PBS-T. Dar golpecitos con la placa sobre papel absorbente para retirar el exceso de líquido.
12. Diluir el anticuerpo primario, mAb frente a fosfo-tirosina (P-Tyr-100), 1:1000 en tampón PBS-T con BSA al 1 %.
13. Añadir 100 μl de anticuerpo primario diluido a cada pocillo.
14. Incubar con agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos.
15. Lavar como se ha descrito anteriormente en la etapa 11.
16. Diluir anti-IgG de ratón marcado con europio en tampón PBS-T con BSA al 1 %. Añadir 100 μl del anticuerpo diluido a cada pocillo.
17. Incubar con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos.
18. Lavar cinco veces con 200 μl/pocillo de tampón PBS-T. Dar golpecitos con la placa sobre papel absorbente para retirar el exceso de líquido.
19. Añadir 100 μl/pocillo de solución de aumento DELFIA®.
20. Incubar con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos.
21. Detectar la emisión de fluorescencia a 615 nm con un lector de placas en tiempo resuelto apropiado. Calcular la tasa de inhibición: $IR (\%) = 100 - 100 \cdot (X - B) / (N - B)$

X = valor de fluorescencia del pocillo que contiene el compuesto de ensayo

N = control negativo

B = blanco

El valor de Cl₅₀ se puede derivar de los IR de los compuestos a diferentes gradientes de concentración.

Actividad de los compuestos de la invención

Se analizó la actividad bioquímica de los compuestos de la invención se usando el ensayo que se ha descrito anteriormente. Se midieron los valores de Cl₅₀ y se muestran en la tabla siguiente:

Ejemplo	Cl ₅₀ (EGFR) (μM)
1	0,28
2	0,29
3	0,49
12	0,06
13	0,19
24	0,31
30	4,95
31	0,21
34	0,94
35	3,32
36	0,18
37	2,89
39	0,34
40	0,76
41	6,01
50	0,51

EJEMPLO 5: Ensayo de HER-2 quinasa

Se realizaron ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para medir la actividad de quinasa de HER-2 *in vitro*.

Materiales y reactivos:

- Tampón de lavado (tampón PBS-T): 1x PBS (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 4,3 mM, KH₂PO₄ 1,4 mM, ajuste de pH a 7,2) y Tween-20 al 0,05 %.
- Albúmina en suero bovino al 1 % (BSA, Calbiochem N° de catálogo 136593) en PBS-T.
- Tampón de parada: EDTA 50 mM, pH 8,0.
- Anti-IgG de ratón marcado con europio DELFIA® (PerkinElmer Life Sciences N° de catálogo AD0124).
- Solución de aumento DELFIA® (PerkinElmer Life Sciences N° de catálogo 1244-105).
- Placa de color amarillo de 96 pocillos revestida con estreptavidina DELFIA® (PerkinElmer Life Sciences N° de catálogo AAAND-0005).
- HER-2/ErbB2 quinasa (Invitrogen corporation N° de catálogo PV3366).
- Solución de ATP 10 mM (Cell signaling technology N° de catálogo 9804).
- Péptido biotinilado (Tyr589) FLT3 (Cell signaling technology N° de catálogo 1305).
- mAb de ratón frente a fosfo-tirosina (P-Tyr-100) (Cell signaling technology N° de catálogo 9411).
- Tampón de tirosina quinasa HTScan™ (4x)
- Tampón de tirosina quinasa 1x:

HEPES 60 mM
MgCl₂ 5 mM
MnCl₂ 5 mM
Na₃VO₄ 3 μM
(Cell signaling technology N° de catálogo 9805).

- DTT 1,25 M (1000x) (Cell signaling technology).

Procedimiento:

Se usó el siguiente protocolo:

- Diluir el compuesto de ensayo con DMSO hasta la concentración final de ensayo deseada. Añadir 1 μl de compuesto de ensayo para cada ensayo, y añadir 1 μl de DMSO al control negativo (muestra que no recibe

ningún compuesto de ensayo).

2. Diluir péptido sustrato (Tyr589) 6 μM 1:1 con dH_2O , y añadir 15 μl a cada ensayo.

3. Transferir inmediatamente enzima HER-2 de -80°C a hielo. Permitir que la enzima se descongele en el hielo.

4. Transferir 4,5 μg de enzima HER-2 al tubo de enzima.

5. Añadir 10 μl de DTT (1,25 M) a 2,5 ml de tampón de tirosina quinasa 4x HTScan™ (HEPES 240 mM a pH 7,5, MgCl_2 20 mM, MnCl_2 20 mM, Na_3VO_4 12 μM) para preparar el tampón DTT/Quinasa.

6. Transferir 0,75 ml de tampón DTT/Quinasa a cada tubo de enzima para preparar cóctel de reacción 4x. Añadir 7,5 μl de cóctel de reacción 4x a cada ensayo.

7. Añadir 4 μl de ATP (10 mM) a 496 μl de dH_2O , y transferir 7,5 μl a todos los ensayos.

Condiciones finales de ensayo para 30 μl de reacción

HEPES 60 mM a pH 7,5

MgCl_2 5 mM

MnCl_2 5 mM

Na_3VO_4 3 μM

DTT 1,25 mM

ATP 20 μM

Péptido sustrato 1,5 μM

45 ng de HER-2 quinasa

8. Incubar el tubo de reacción a 25°C durante 60 minutos.

9. Añadir 30 μl /ensayo de tampón de parada (EDTA 50 mM, pH 8,0) para parar la reacción.

10. Transferir 25 μl de cada reacción y 75 μl de dH_2O /pocillo a una placa de 96 pocillos revestida con estreptavidina e incubar con agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos.

11. Lavar tres veces con 200 ml/pocillo de tampón PBS-T. Dar golpecitos con la placa sobre papel absorbente para retirar el exceso de líquido.

12. Diluir el anticuerpo primario, mAb frente a fosfo-tirosina (P-Tyr-100), 1:1000 en tampón PBS-T con BSA al 1 %. Añadir 100 μl de anticuerpo primario diluido a cada pocillo.

13. Incubar con agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos.

14. Lavar como se ha descrito anteriormente en la etapa 11.

15. Diluir anti-IgG de ratón marcado con europio en tampón PBS-T con BSA al 1 %. Añadir 100 μl del anticuerpo diluido a cada pocillo.

16. Incubar con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos.

17. Lavar cinco veces con 200 ml/pocillo de tampón PBS-T. Dar golpecitos con la placa sobre papel absorbente para retirar el exceso de líquido.

18. Añadir 100 ml/pocillo de solución de aumento DELFIA®.

19. Incubar con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos.

20. Detectar la emisión de fluorescencia a 615 nm con un lector de placas en tiempo resuelto apropiado. Calcular la tasa de inhibición: $\text{IR} (\%) = 100 - 100 \cdot (X - B) / (N - B)$

X = valor de fluorescencia del pocillo que contiene el compuesto de ensayo

N = control negativo

B = blanco

El valor de CI_{50} se puede derivar de los IR de los compuestos a diferentes gradientes de concentración.

Actividad de los compuestos de la invención

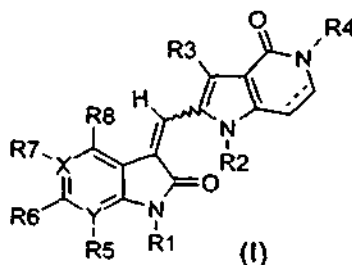
Se analizó la actividad bioquímica de los compuestos de la invención usando el ensayo que se ha descrito anteriormente. Se midieron los valores de CI_{50} y se muestran en la tabla:

Compuesto	CI_{50} (Her-2) (μM)
12	0,09
24	0,83
31	0,98
39	0,27
42	41,1
49	36,1
52	8,32
59	0,72

Compuesto	CI ₅₀ (Her-2) (μM)
64	0,68
68	0,53
69	0,91
71	1,09

REIVINDICACIONES

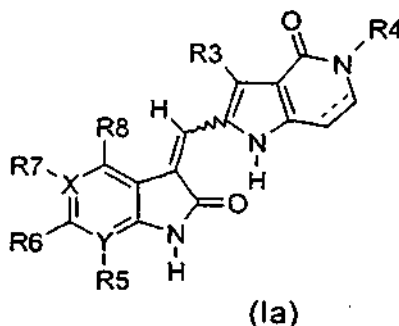
1. Un compuesto de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que:

- 5 --- es un enlace sencillo o un doble enlace;
 X e Y se seleccionan cada uno independientemente entre C o N;
 en los que, cuando X e Y son N, R₅ y R₇ están ausentes;
 R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
 heteroarilo, alcoxilo, arioxilo, -COOR₉, -CONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀ y -
 10 P(=O)(OR₉)(OR₁₀);
 R₃ se selecciona entre alquilo, trifluorometilo, arilo y aralquilo, en el que dicho alquilo, arilo o aralquilo está
 sustituido con un halógeno e hidroxilo más;
 R₄ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo, alqueno, alquino, -
 15 (CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ y -(CH₂)_nNR₉R₁₀, en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo,
 heteroarilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo más, seleccionado entre el grupo
 que consiste en arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo,
 hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico y -NR₉R₁₀;
 R₅, R₆, R₇, R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, haloalcoxilo, alquilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -
 20 NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -
 NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN y -NO₂, en los que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y
 heterocicloalquilo están sustituidos con un grupo más que consiste en alquilo, alcoxilo y halógeno;
 R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y
 heterocicloalquilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno
 25 sustituidos independientemente con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, hidroxilo, amino, grupo amida,
 aminocarbonilo, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico y éster
 carboxílico;
 R₉ y R₁₀ se toman junto con el átomo al que están unidos para formar anillos de 4 a 8 miembros, en los que los
 anillos de 5 a 8 miembros pueden contener además opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados
 30 entre el grupo que consiste en N, O y S, y los anillos de 4 a 8 miembros formados de ese modo están cada uno
 sustituidos opcionalmente con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, haloalquilo, haloalcoxilo,
 hidroxilo, amino, grupo amida, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido
 carboxílico, éster carboxílico, halógeno y -NR₉R₁₀;
 R₁₁ es hidrógeno o alquilo;
 35 n es 2-6; y
 r es 1-6.

2. El compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la Fórmula (Ia):



en la que:

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

X e Y se seleccionan cada uno independientemente entre C y N;

en los que, cuando X e Y son N, R₅ y R₇ están ausentes;

5 R₃ se selecciona entre alquilo, trifluorometilo, arilo y aralquilo, en los que dichos alquilo, arilo y aralquilo están cada uno sustituidos independientemente con un halógeno e hidroxilo más;

R₄ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo, alqueno, alquino, (CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ y -(CH₂)_nNR₉R₁₀, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo más seleccionado entre el

10 grupo que consiste en arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico y -NR₉R₁₀;

R₅, R₆, R₇, R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN y -NO₂ en los que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos independientemente con un grupo más que consiste en alquilo, alcoxilo y halógeno;

R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo están cada uno sustituidos independientemente con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico y éster carboxílico;

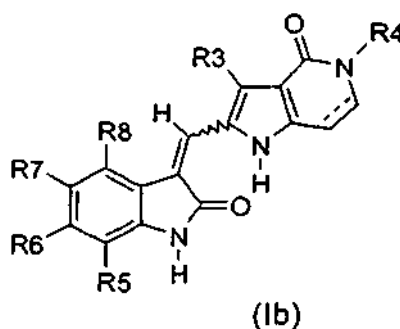
R₉ y R₁₀ se toman junto con el átomo al que están unidos para formar anillos de 4 a 8 miembros, en los que los anillos de 5 a 8 miembros contienen además opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, y los anillos de 4 a 8 miembros formados de ese modo están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, amino, grupo amida, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, halógeno y -NR₉R₁₀;

R₁₁ es hidrógeno o alquilo;

n es 2-6; y

r es 1-6.

3. El compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene en la Fórmula (Ib):



35 en la que:

---- es un enlace sencillo o un doble enlace;

R₃ se selecciona entre alquilo, trifluorometilo, arilo y aralquilo, en el que dichos alquilo, arilo y aralquilo están cada uno sustituidos independientemente con un halógeno e hidroxilo más;

40 R₄ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo, alqueno, alquino, -(CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ y -(CH₂)_nNR₉R₁₀, en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con un grupo más seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico y -NR₉R₁₀;

R₅, R₆, R₇, R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN y -NO₂, en los que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos independientemente con un grupo más que consiste en alquilo, alcoxilo y halógeno;

50 R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y

heterocicloalquilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos independientemente con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, ciano, alcóxido, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico y éster carboxílico;

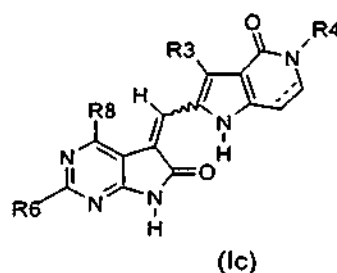
R_9 y R_{10} se toman junto con el átomo al que están unidos para formar anillos de 4 a 8 miembros, en los que los anillos de 5 a 8 miembros contienen además opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, y los anillos de 4 a 8 miembros formados de ese modo están opcionalmente sustituidos con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, amino, grupo amida, ciano, alcóxido, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, halógeno y $-NR_9R_{10}$;

R_{11} es hidrógeno o alquilo;

n es 2-6; y

r es 1-6.

4. El compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la Fórmula (Ic):



en la que:

--- es un enlace sencillo o un doble enlace;

R_3 se selecciona entre alquilo, trifluorometilo, arilo y aralquilo, en el que dichos alquilo, arilo y aralquilo están cada uno sustituidos independientemente con un halógeno e hidroxilo más;

R_4 se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo, alqueno, alquino, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ y $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un grupo más seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, alcóxido, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico y $-NR_9R_{10}$;

R_5 , R_6 , R_7 , R_8 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, haloalcoxilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$ y $-NO_2$, en los que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos con un grupo más que consiste en alquilo, alcóxido y halógeno;

R_9 y R_{10} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos independientemente con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, ciano, alcóxido, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico y éster carboxílico;

R_9 y R_{10} se toman junto con el átomo al que están unidos para formar anillos de 4 a 8 miembros, en los que los anillos de 5 a 8 miembros pueden contener además opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, y los anillos de 4 a 8 miembros formados de ese modo están opcionalmente sustituidos con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, amino, grupo amida, ciano, alcóxido, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, halógeno y $-NR_9R_{10}$;

R_{11} es hidrógeno o alquilo;

n es 2-6; y

r es 1-6.

5. Un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-

	c]piridin-4-ona
	2-(7-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
	N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il}-formamida
5	N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il}-acetamida
	2-(6-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilaminoetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
10	N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-formamida
	N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-acetamida
	N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-metanosulfonamida
15	N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-acetamida
	4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
20	2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
	2-(6-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
	2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
25	2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
	2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
30	N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-il-metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il}-acetamida
	N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-il-metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-acetamida
	2-(6-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
35	2-(7-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
	N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}- metanosulfonamida
40	N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-acetamida
	4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
	2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
45	2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
	2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
50	4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d] pirimidin-6-ona
	N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-acetamida
	2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
55	5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
	2-(7-Bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
60	N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida
	2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
	5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
65	2-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

- 5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 5-(2-Dietilamino-etil)-2-[5-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 5 5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-fenil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 10 2-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 15 2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
- 20 2-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 25 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 30 N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida
- 2-(7-Bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 35 N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida
- 2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-fenil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 40 2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida
- 45 N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida
- 2-(6-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-[4-(2,6-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 50 2-[4-(3-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- N-{5-Fluoro-3-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida
- 55 N-{3-[3-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-2-hidroxi-acetamida
- N-{5-Fluoro-3-[3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida
- 2-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 60 2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 65 3-Metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

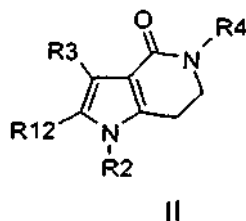
- N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida
- N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida
- 5 2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 10 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- N-[5-Fluoro-2-oxo-3-(4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidroxi-acetamida
- 15 2-(7-Bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida
- 20 2-[5-Fluoro-6-(4-fluoro-bencilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-(4-fluoro-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- N-{3-[3-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-2-metoxi-acetamida
- 2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 25 2-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 30 2-[4-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 35 3-Metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(7-Bromo-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida
- 40 2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 45 2-[5-Fluoro-6-(4-fluoro-bencilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 3-Metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 50 5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- (S)-N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida
- 55 (S)-N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida
- (S)-N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida
- (S)-N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida
- 60 3-Metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida
- 65 N-{5-Fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida

- 5 N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-ilmetil-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida
5-(2-Etilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
- 10 2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol-3,2-c]piridin-4-ona
2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
- 15 5-(2-Dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-5-(2-dimetilaminoetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidropirrol-3,2-c]piridin-4-ona
2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
- 20 4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-ilmetil]-5,7-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-ona
N-{3-[5-(2-Dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida
- 25 N-{3-[5-(2-Dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-ilmetil]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida
5-(2-Etilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-hidroximetil-1,5,6,7-tetrahidropirrol-3,2-c]piridin-4-ona
- 30 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
5-(2-Dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
- 35 2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5-dihidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-trifluorometil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-ilmetil]-5,7-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-ona
- 40 Malato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
Malato de 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
- 45 Malato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
Lactato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona
- 50 Maleato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona, y
Mesilato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol-3,2-c]piridin-4-ona.

6. El compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de la reivindicación 1, en el que las sales farmacéuticamente aceptables son las que se forman con los ácidos seleccionados entre el grupo de ácido málico, ácido láctico, ácido maleico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético y ácido trifluoroacético.

7. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, así como un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto que tiene la siguiente Fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es un producto intermedio en la síntesis del compuesto de la reivindicación 1:



en la que:

R₂ se selecciona entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, arioxilo, -COOR₉, -CONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀ y -P(=O)(OR₉)(OR₁₀);

R₃ se selecciona entre alquilo, trifluorometilo, arilo y aralquilo; en el que dichos alquilo, arilo y aralquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un halógeno e hidroxilo más;

R₄ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo, -(CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ y -(CH₂)_nNR₉R₁₀; en el que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituido con un grupo más seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico y -NR₉R₁₀;

R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno sustituidos con un grupo más que consiste en alquilo, arilo, hidroxilo, amino, grupo amida, aminocarbonilo, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico y éster carboxílico;

R₉ y R₁₀ se toman junto con el átomo al que están unidos para formar anillos de 4 a 8 miembros, en los que los anillos de 5 a 8 miembros contienen además opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, y los anillos de 4 a 8 miembros formados de ese modo están opcionalmente sustituidos un grupo más que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, haloalquilo, haloalcoxilo, hidroxilo, amino, grupo amida, ciano, alcoxilo, arioxilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, halógeno y -NR₉R₁₀;

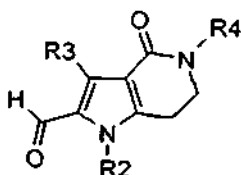
R₁₁ es hidrógeno o alquilo;

R₁₂ es hidrógeno o aldehído;

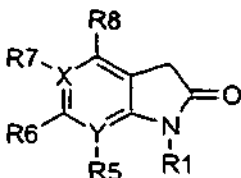
n es 2-6; y

r es 1-6.

9. Un procedimiento para la producción de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende hacer reaccionar un oxindol con un aldehído o una cetona en presencia de una base incluyendo piperidina o trietilamina en un disolvente de 1-2 ml/mol de 2-oxindol, y la mezcla se calienta a continuación durante aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas, en el que el aldehído tiene la siguiente estructura:



y el oxindol tiene la siguiente estructura:



en las que las definiciones de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son las mismas que las que se han definido de manera correspondiente en la reivindicación 1.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición de la reivindicación 7 para el tratamiento de un mamífero con un trastorno relacionado con proteína quinasa que responde a la modulación de una o más proteína quinasas.

11. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o de una composición de la

reivindicación 7, en la preparación de fármacos para el tratamiento de un trastorno relacionado con proteína quinasa en un mamífero que responde a la modulación de una o más proteína quinasas.

12. Un compuesto o una composición de la reivindicación 10 o el uso de la reivindicación 11, en el que la proteína quinasa es al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, FGFR, Cdk, c-Met, c-Ret, PDGFR, VEGFR-2, Aurora, Raf, Flt3, c-Kit, Chk, Pim-1, Plk-1, Pyk-2, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk, así como formas aberrantes de las mismas.

13. El compuesto, la composición o el uso de la reivindicación 12, en el que la proteína quinasa es al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en HER-2, PDGFR, VEGFR-2, EGFR, c-Kit, c-Met, FGFR, Flt3, así como formas aberrantes de las mismas.

14. El compuesto, la composición o el uso de la reivindicación 13, en el que las formas aberrantes incluyen formas mutantes y variantes alélicas.

15. Un compuesto o una composición de la reivindicación 10 o el uso de la reivindicación 11, en el que los trastornos relacionados con proteína quinasas se seleccionan entre el grupo que consiste en leucemias, especialmente leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, con mielodisplasia trilineal, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia de linaje mixto; diferentes tumores sólidos que incluyen los de tipo benigno o, especialmente, maligno, preferentemente sarcoma, tumores del estroma gastrointestinal, seminoma, carcinoides, tumores de mastocitos, carcinomas de pulmón, carcinomas bronquiales, seminomas, disgerminomas, neoplasias intraepiteliales testiculares, melanomas, carcinomas de mama, neuroblastomas, carcinoma tiroideo papilar/folicular, linfomas malignos, linfoma no Hodgkin, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, feocromocitoma, carcinoma tiroideo, hiperplasia/adenoma paratiroideo, carcinoma de mama, cáncer de colon, adenoma colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de mama, carcinoma de próstata, glioblastoma, tumores cerebrales, carcinoma de próstata incluyendo adenocarcinomas y metástasis ósea, gliomas malignos, (astrocitomas/glioblastomas anaplásicos), cáncer pancreático, mesotelioma pleural maligno, hemangioblastoma, hemangioma, carcinoma de riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, estómago incluyendo tumores gástricos, recto, vagina, cérvix, endometrio, mieloma múltiple, tumores del cuello y la cabeza, incluyendo neoplasias, especialmente de carácter epitelial, nefroesclerosis maligna; otras hiperplasias o enfermedades proliferativas, incluyendo mastocitosis, síndrome mieloproliferativo asociado, Urticaria Pigmentosa, una hiperproliferación epidérmica, especialmente psoriasis; hiperplasia de próstata; enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedades inflamatorias reumatoideas o reumáticas, preferentemente artritis, más preferentemente artritis reumatoide, otros trastornos inflamatorios crónicos, incluyendo asma crónica, aterosclerosis arterial o post-transplante, otras enfermedades asociadas con angiogénesis desregulada incluyendo fibrosis, angiogénesis, proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, incluyendo estenosis o reestenosis después de angioplastia; retinopatías, degeneración macular, otras enfermedades del ojo, especialmente retinopatía diabética o glaucoma neovascular; enfermedades renales incluyendo glomerulonefritis; nefropatía diabética; enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, síndromes microangiopáticos trombóticos; rechazos a transplante o glomerulopatía; enfermedades fibróticas incluyendo cirrosis hepática; enfermedades proliferativas de células mesangiales y lesiones del tejido nervioso; y/o de enfermedades que responden al efecto de dicho compuesto o sales farmacéuticamente aceptables como inmunosupresores, como en la ayuda para la curación de heridas sin cicatriz, y para el tratamiento de manchas de la edad y dermatitis de contacto.

16. Un compuesto o una composición de la reivindicación 10 o el uso de la reivindicación 11, en el que dicho trastorno relacionado con proteína quinasa es cáncer.

17. El compuesto, la composición o el uso de la reivindicación 16, en los que dicho cáncer es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cérvix, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma de SNC primario, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma de pituitaria y las combinaciones de los mismos.

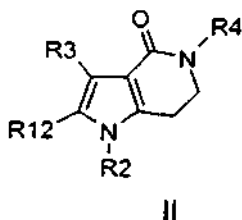
18. El compuesto, la composición o el uso de la reivindicación 17, en el que dicho cáncer se selecciona entre tumores del estroma gastrointestinal, carcinoma de células renales, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, tumores neuroendocrinos, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón microcítico, mastocitosis, glioma, sarcoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de próstata, linfoma y las combinaciones de los mismos.

19. Un compuesto o una composición de la reivindicación 10 o el uso de la reivindicación 11, en el que el compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 6 se coadministra con al menos un agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de

factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas, anti-andrógenos y las mezclas de los mismos.

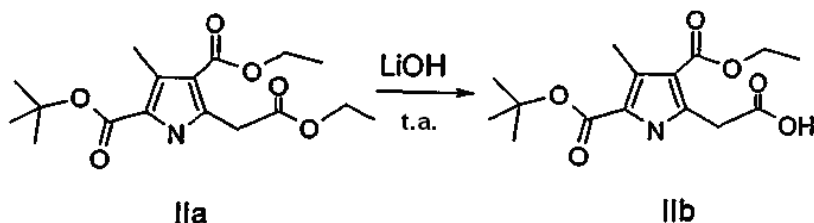
20. Un procedimiento de fabricación del producto intermedio de fórmula (II) de la reivindicación 8, que comprende:

(A)



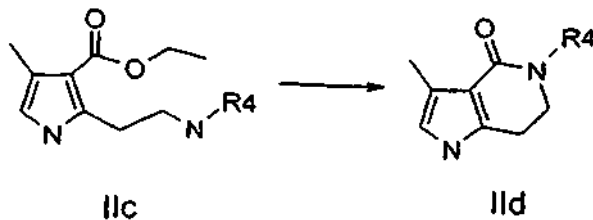
5

se hidroliza selectivamente triéster de pirrol **IIa** con una primera base a una temperatura determinada para obtener diéster de pirrol ácido **IIb**; y



10

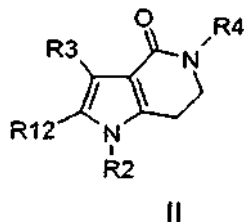
se calienta éster de pirrol amina **IIc** con una segunda base en un disolvente para obtener el producto ciclado de lactama pirrolocondensada **IId**



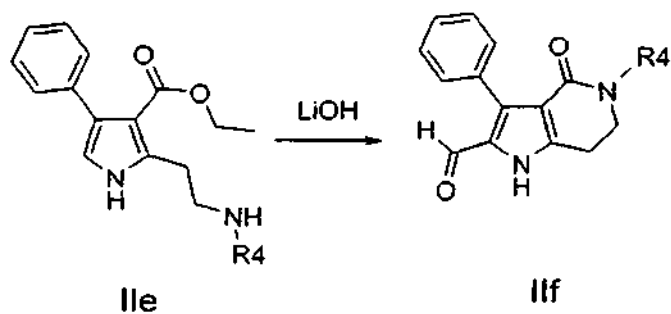
en el que, dicha primera base se selecciona entre hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico acuosos; y dicha segunda base se selecciona entre hidróxido de litio, trietilamina, t-BuOK o trimetil aluminio; y las definiciones de R₂, R₃, R₄ y R₁₂ son las mismas que se han definido anteriormente en la reivindicación 8; o

15

(B)

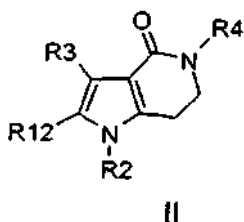


se calienta éster de pirrol amina **Ile** con una base en etanol al 95 % a una temperatura de reacción para obtener el producto ciclado de pirrolo lactama **IIf**;



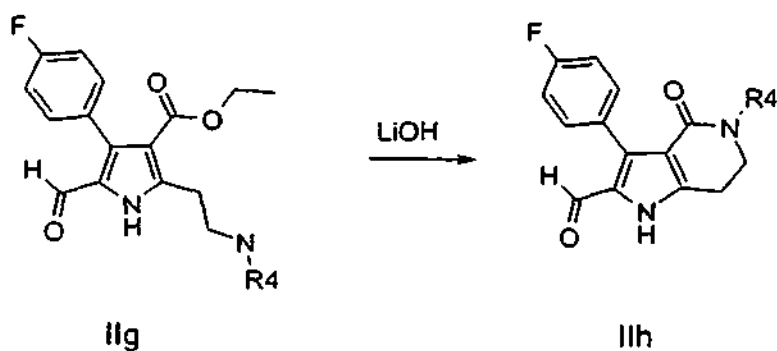
en el que, dicha base se selecciona entre hidróxido de litio o carbonato potásico; y las definiciones de R_2 , R_3 , R_4 y R_{12} son las mismas que se han definido en la reivindicación 8; o

(C)



5

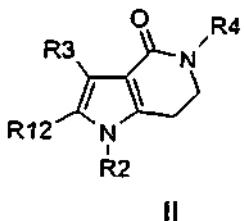
se calienta éster de pirrolo amina **IIg** con una base en etanol al 95 % a una temperatura de reacción para obtener el producto ciclado de pirrolo lactama **IIh**;



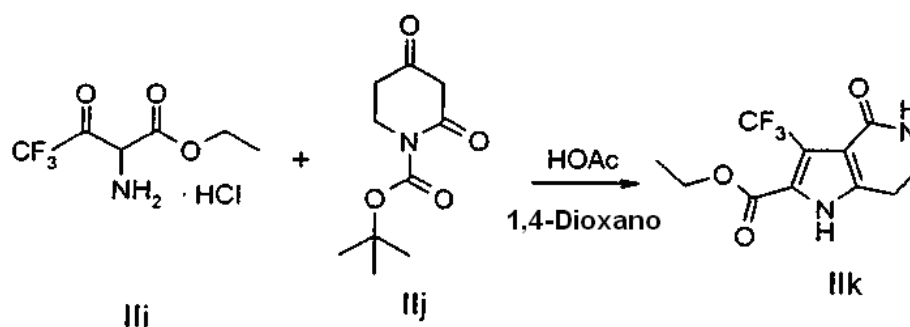
10

en el que dicha base se selecciona entre hidróxido de litio, carbonato potásico; y las definiciones de R_2 , R_3 , R_4 y R_{12} son las mismas que se definen en la reivindicación 8, o

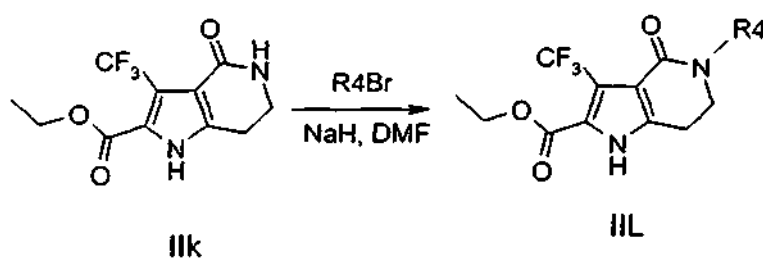
(D)



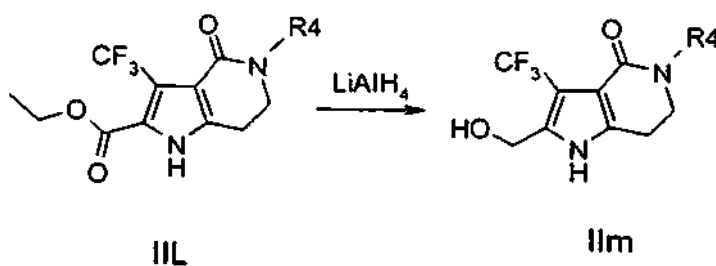
se hacen reaccionar el éster de trifluorometil amina **IIi** y la lactama cetona **IIj** en ácido acético mediante ciclación de Knorr para proporcionar trifluorometil pirrolo lactama **IIk**



se alquila selectivamente trifluorometil pirrolo lactama **IIk** con hidruro sódico y R₄Br en dimetil formamida para obtener el compuesto **IIl**;



- 5 se hace reaccionar el compuesto **IIl** con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio o DIBAL-H en tetrahidrofurano o diclorometano a una determinada temperatura para obtener hidroxil pirrolo lactama **IIm**;



se oxida hidroxil pirrolo lactama **IIm** con ácido 2-yodooxibenzoico como oxidante y ácido paratoluenosulfónico en DMSO para obtener aldehído de pirrolo lactama **IIn**;



10

y las definiciones de R₂, R₃, R₄ y R₁₂ son las mismas que se han definido en la reivindicación 8.