

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 084**

51 Int. Cl.:
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07817351 .5**
96 Fecha de presentación: **03.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2123649**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Derivados de 3-pirrolo[b]ciclohexilen-2-dihidroindolinona y usos de los mismos**

30 Prioridad:
04.12.2006 CN 200610098202
15.12.2006 CN 200610161220

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.06.2012

73 Titular/es:
**JIANGSU SIMCERE PHARMACEUTICAL R&D
CO., LTD.
NO. 12 HUANYUAN ROAD
NANJING JIANGSU 210042, CN**

72 Inventor/es:
**TANG, Feng;
SHEN, Han;
JIN, Qiu ;
DING, Lei ;
YANG, Jie ;
YIN, Xiaojin y
LU, Shiyue**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 383 084 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-pirrolo[b]ciclohexilen-2-dihidroindolinona y usos de los mismos.

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a derivados de 3-pirrolo[b]ciclohexilen-2-dihidroindolinona y usos de los mismos.

5 La presente invención también se refiere al método para preparar los compuestos anteriores y los intermedios de los mismos.

Antecedentes de la Invención

Lo siguiente se ofrece como información de antecedentes solamente y no se admite que sea técnica anterior a la presente invención.

10 En la actualidad, se han intentado identificar muchos derivados de 2-dihidroindolinona como inhibidores de proteína quinasa, que se usan ampliamente en el tratamiento de una diversidad de enfermedades asociadas con actividad quinasa anómala, tales como cáncer, soriasis, hepatocirrosis, diabetes, angiogénesis, enfermedad oftalmológica, artritis reumatoide y otros trastornos inflamatorios, enfermedad inmune, enfermedad cardiovascular, por ejemplo aterosclerosis y una diversidad de enfermedades renales. De estos, muchos derivados de indirubina (documento PCT WO2001037819, documento PCT WO2002092079), derivados de 3-metilenpirrol-2-dihidroindolinona (documentos US6642251, PCT WO2001060814, PCT WO2003035009, PCT WO2005053686), derivados de 3-pirrolo[b]ciclopentilen-2-dihidroindolinona (documento PCT WO2005016875) y otros derivados de 2-dihidroindolinona (documento PCT WO 2000012084) etc, se han descrito todos como los inhibidores de quinasa para tratar cáncer.

20 Las células de mamíferos tienen mecanismos moleculares similares para regular la proliferación, diferenciación y muerte celular en el ciclo celular completo. De estos, la fosforilación de proteínas es un mecanismo principal para transducción de señal intracelular o transmembrana, con la función de regulación del ciclo celular, mientras que la fosforilación se regula por proteínas quinasas (PK) y proteínas fosfatasa. Las proteínas quinasas son la familia más grande conocida de enzimas en seres humanos, con un dominio catalítico conservado y diversos modos de regulación. Las proteínas quinasas son enzimas que catalizan la transferencia del grupo fosforilo terminal (γ) de ATP a restos aminoacídicos específicos de sustrato. De acuerdo con la especificidad de estos restos aminoacídicos, estas quinasas se dividen en cuatro tipos, de las que los dos tipos principales son serina/treonina quinasas (SK) y proteína tirosina quinasas (PTK). En eucariotas, hay segregación física y distancia entre los receptores de superficie celular y la transcripción nuclear. Las señales extracelulares afectan a las cascadas de algunas proteínas quinasas con fosforilación multietapa y finalmente alteran la actividad de los factores de transcripción para activar o bloquear la transcripción génica. Las proteínas tirosina quinasas y proteínas serina/treonina quinasas desempeñan un papel importante en el proceso de transducción de señal normal y su expresión aberrante dará como resultado una amplia serie de trastornos y enfermedades tales como cáncer, arteriosclerosis, psoriasis, respuestas inflamatorias y así sucesivamente. Por lo tanto, es una nueva estrategia de terapia regular la actividad quinasa y restaurar el equilibrio fisiológico.

35 La familia de proteína tirosina quinasas, que consiste en receptores transmembrana (tirosina quinasas receptoras, RTK) y formas citoplásmicas (tirosina quinasas no receptoras, CTK), está implicada en la transducción de señal celular. El complemento de proteína quinasa del genoma humano (quinoma) consiste en 30 familias de tirosina

quinasa que contienen aproximadamente 90 proteínas tirosina quinasas diferentes (PTK), de las que 58 miembros son tirosina quinasas receptoras. Para un análisis más completo de las tirosina quinasas, véase Manning G, Science, 2002, 298: 1912 que se incorpora por referencia, incluyendo cualquier dibujo, como si se expusiera completamente en la presente memoria. La tirosina quinasa receptora es una clase de proteína transmembrana con región citoplásmica y una parte extracelular que está compuesta por un dominio proteico muy grande que se une a ligandos extracelulares por ejemplo un polipéptido soluble o unido a membrana, incluyendo insulina y una diversidad de factores de crecimiento. Una parte citoplásmica contiene el dominio catalítico de tirosina quinasa con sitio de autofosforilación, cuya actividad catalítica intrínseca se activa tras la unión al ligando. Las tirosina quinasas receptoras incluyen EGFR (receptor de crecimiento epidérmico), VEGFR (receptor de factor de crecimiento endotelial vascular), PDGFR (receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas), FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos) y así sucesivamente. Las cascadas de señalización corriente abajo más importantes activadas por RTK incluyen la ruta ERK/MAPK de Ras extracelular, la PI-3' quinasa AKT y la ruta de JAK/STAT. Las PTK proporcionan señales de comunicación que unen todas estas rutas conduciendo en última instancia a la regulación de la transcripción génica. También pueden utilizarse cascadas adicionales. A través de un mecanismo regulador diferente, las tirosina quinasas no receptoras (CTK) participan en respuestas a señales extracelulares asociándose físicamente con receptores transmembrana (Grosios k, *et al*, Drugs Fut, 2003, 28: 679).

Estos restos de tirosina fosforilados sirven como sitios de acoplamiento para dominios de unión a fosfotirosina (por ejemplo, dominios de homología de Src 2 y 3 [SH2 y SH3] y de unión a fosfotirosina [PT-3]) hallados en varias proteínas de señalización intracelular (por ejemplo, Shc, Grb2, Src, Cbl, fosfolipasa Cg y fosfoinositol-3' [PI-3' quinasa]). El ensamblaje de complejos activados en la membrana inicia varias cascadas que son la clave para la señalización corriente abajo y la respuesta biológica. La formación de homo y heterodímeros también es posible. Los receptores sin actividad catalítica pueden acoplarse a PTK no receptoras mediante asociación no covalente con el dominio citoplásmico de una subunidad receptora, formando de este modo receptores "binarios". Las cascadas de señalización corriente abajo más importantes activadas por RTK incluyen la ruta de quinasa activada por mitógeno (MAP)-quinasa regulada por Ras extracelular (ERK), la PI-3' quinasa-AKT y la ruta de JAK/STAT. Las PTK proporcionan señales de comunicación que unen todas estas rutas conduciendo en última instancia a la regulación de la transcripción génica. Pueden utilizarse también cascadas adicionales. Por ejemplo, la InsR utiliza el sistema de señalización de adenilil ciclasa que, a su vez, activa proteína quinasas específicas de serina-treonina dependientes de AMPc. (Grosios k, *et al*, Drugs Fut, 2003, 28: 679).

Las tirosina quinasas no receptoras (CTK) participan en respuesta a señales extracelulares asociándose físicamente con receptores transmembrana, tales como hormona, citocina y receptores del factor de crecimiento. Se activan después cuando estos receptores se unen por ligandos extracelulares o componentes de adhesión celular en fases particulares del ciclo celular.

En células normales, las RTK activadas se internalizan rápidamente lejos de la superficie celular y se someten a modificaciones que inhiben su actividad enzimática. Esto asegura que la activación de las cascadas de señal es solamente transitoria y la célula vuelve a su estado no estimulado oportunamente. Sin embargo, una diversidad de alteraciones estructurales que varían de sustituciones de aminoácido sencillo a grandes deleciones o desregulación de las señales inhibitoras y mecanismos de autocontrol, pueden bloquear las quinasas en la forma activada en la que el dominio quinasa está siempre activo. Se ha mostrado que varias enfermedades se deben a mutaciones que activan o conducen a expresión errónea/sobreexpresión de PTK. Durante la caracterización molecular de tumores malignos, aproximadamente la mitad de todas las PTK conocidas tales como EGF, ErbB2,

Ret, Kit, Src, Abl, PDGFR, VEGF1/2/3, FGFR1/2/3, etc, se han hallado en formas mutadas o sobreexpresadas incluyendo casos esporádicos. Los estudios clínicos también muestran que la sobreexpresión o trastornos de PTK son de valor de referencia importante para el pronóstico de pacientes con cáncer y predicción de síntomas (Madhusudan S, *et al*, Clin Biochem, 2004, 37: 618). En resumen, las tirosina quinasas son muy importantes para la autorregulación fisiológica y la mutación/reordenamiento de genes puede conducir al trastorno o sobreexpresión de PTK, después dar como resultado la aparición de enfermedades, de modo que el agonista o antagonista de PTK puede usarse en el tratamiento.

Independientemente de la alteración genética subyacente, el resultado, es decir, presencia de receptor alterado, aberrante o inapropiado, da lugar a fenotipos de enfermedad respectivos (por ejemplo cáncer). Esto no se mantiene, sin embargo, solamente por desregulación del receptor sino también en el contexto del circuito de célula completa y comunicaciones intra/intercelulares, es decir, una multitud de comunicaciones paracrinas y autocrinas. Los factores de crecimiento (por ejemplo, EGF, VEGF, PDGF) y sus receptores se sobreexpresan con frecuencia en cánceres y su coexpresión se asocia con frecuencia con proliferación de células tumorales y otros parámetros tumorales tales como angiogénesis y metástasis.

La angiogénesis es un proceso fisiológico que implica el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. Normalmente la angiogénesis sólo se produce en algunos procesos fisiológicos a corto plazo particulares, tales como reproducción y cicatrización etc. Sin embargo la angiogénesis aberrante es una de las manifestaciones patológicas de algunas enfermedades incluyendo tumor maligno, artritis reumatoide, retinopatía diabética y así sucesivamente. Basándose en un gran número de experimentos y práctica clínica, Folkman dio lugar a una hipótesis de que el crecimiento tumoral requería angiogénesis: debido a la falta de neovascularización, el diámetro de los tumores en la etapa temprana de la formación se limita en 2-3 mm y el número de células es menos de un millón; cuando entra en la etapa de angiogénesis a través de la mediación de factor de angiogénesis tumoral (Factor de angiogénesis Tumoral, TAF) secretado por las células tumorales, el tumor puede crecer rápidamente con aporte adecuado de oxígeno y nutrientes (Folkman J, N Engl J Med, 1971, 285: 1182). Por lo tanto la terapia antiangiogénesis es una nueva estrategia antineoplásica mediante bloqueo de TAF.

Las células tumorales pueden secretar una diversidad de factores angiogénicos, que interaccionan entre sí. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es en estos el factor angiogénico más específico con mayor actividad y otros factores angiogénicos ejercen efectos angiogénicos principalmente potenciando la expresión de VEGF (Zhang QX, *et al*, J Surg Res, 1997, 67: 147). VEGF se expresa en la amplia mayoría de células tumorales y una diversidad de tejidos tales como pulmón, bazo, riñón, hígado, etc. La expresión de VEGF se regula por muchos factores, de los que la hipoxia es con diferencia el efecto inducido más fuerte. Además, los factores de crecimiento posteriores tales como factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento placentario (PLGF), factor de crecimiento transformante β (TGF β), factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1), factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleucina (IL)-1 β , IL-6 y NO también pueden promover la expresión de VEGF. Sin embargo interferón- α (IFN- α), IL-10, IL-12, etc pueden inhibir la expresión de VEGF. Además, las mutaciones de oncogén ras, raf, src, antioncogén VHL y p53 pueden aumentar la expresión de VEGF (Neufeld G, *et al*, FASEB J, 1999, 13: 9).

Se sabe que el receptor de VEGF (VEGFR) tiene tres miembros: VEGFR-1/Flt-1, VEGFR-2 (Flk-1/KDR) y VEGFR-3/Flt-4, de los que VEGFR-1 y VEGFR-2 se expresan especialmente en células endoteliales vasculares y se asocian

estrechamente con la angiogénesis. VEGFR, un miembro de la familia del receptor de tirosina quinasa, es una clase de proteína transmembrana con una región citoplasmática y su expresión está inducida por VEGF. En comparación con un nivel bajo de expresión en tejidos humanos normales, tanto VEGF como sus receptores (VEGFR) muestran alto nivel de expresión en la amplia mayoría de tumores malignos. Además, VEGFR se expresa no solamente en células endoteliales vasculares, sino también en células tumorales. Por lo tanto además de paracrina, indica la existencia de ruta autocrina. Como un mitógeno específico de células endoteliales vasculares, VEGF secretado por las células malignas actúa en el receptor de VEGF en células endoteliales vasculares de tejido de estroma adyacente, que promueve la división y proliferación de células endoteliales vasculares e induce angiogénesis tumoral. Además, también aumenta la permeabilidad vascular, promueve el crecimiento tumoral y la metástasis, actúa después en células tumorales directamente y estimula el crecimiento de células tumorales. (Rong L, Foreign Medical Sciences-Section of Pathophysiology and Clinical Medicine, 2002, 22: 4475 y referencias citadas)

Las mutaciones en PK e interferencia en las proteínas de señal también están implicadas en enfermedades distintas de cáncer. La inactivación mutacional de tirosina quinasa no receptora se observa en varias inmunodeficiencias. La inactivación de ambas copias de JAK3 provoca inmunodeficiencia combinada grave (Leonard WJ, Nat Rev Immunol, 2001, 1: 200; Leonard WJ, Int J Hematol, 2001, 73: 271). La mutación en la tirosina quinasa Bruton (BTK, también conocida como BPK o ATK), un miembro de la familia src y un regulador clave de la maduración de linfocitos B, provoca Agammaglobulinemia ligada a X (Cheng G, *et al*, Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91: 8152; Maas A, *et al*, J Immunol, 1999, 162: 6526). El papel fisiológico de PTK en la señalización del SNC también sugiere que la desregulación de estas proteínas también podría estar implicada en trastornos relacionados. Esto se apoya por la observación de que la inmunorreactividad de neuregulina-1 y ErbB4 está asociada con placas neuríticas en la enfermedad del Alzheimer (Ferguson SS, Trends Neurosci, 2003, 26: 119; Chaudhury AR, *et al*, J Neuropathol Exp Neurol, 2003, 62: 42). La regulación anómala del factor de crecimiento de tipo insulina (IGF) y su proteína reguladora secretada por el sistema cardiovascular puede conducir a aterosclerosis coronaria y la aparición y desarrollo de reestenosis. El papel de la IGF está mediado por receptores de membrana específicos, en los que el receptor de IGF I muestra actividad tirosina quinasa y aparece en células de músculo liso, células inflamatorias y células endoteliales arteriales en lesión aterosclerótica (Bayes-genis A, *et al*, Circ Res, 2000, 86: 125; Bayes-genis A, *et al*, Arterio Thromb and Vascul Biol, 2001, 21: 335; Che WY, *et al*, Circ Res, 2002, 90: 1222). El factor de crecimiento endotelial vascular y sus receptores expresados en una diversidad de células de artritis reumatoide son un factor clave en la angiogénesis patológica de artritis reumatoide (De Bandt M, *et al*, J Immunol, 2003, 171: 4853). Jak2 es una tirosina quinasa no receptora citoplásmica y su mutación provoca al menos tres enfermedades, tales como policitemia vera (PV), mielofibrosis idiopática (IMF), trombocitopenia esencial (ET) así como algunos otros trastornos mieloproliferativos atípicos (MPD). La mutación en el dominio tirosina quinasa del receptor de factor de crecimiento de fibroblastos conduciría al enanismo hereditario más común, Discondroplasia ósea (Shiang R, *et al*, Cell, 1994, 78: 335).

Por otro lado, varias enfermedades se deben a señalización de PTK insuficiente, tales como diabetes no insulino dependiente y neuropatías periféricas y en tales casos los métodos para potenciar la señalización podrían actuar como terapias viables (Hunter T, Cell, 2000, 100: 111). Esta también es una posibilidad muy atractiva para otras afecciones relacionadas con angiogénesis, incluyendo ciertas enfermedades cardiovasculares en las que podría requerirse estimulación de angiogénesis en lugar de inhibición.

Con el estudio en profundidad de biología molecular, es un modo eficaz de inhibir la proliferación de células tumorales y tratar cáncer regulando la transducción de señal celular, mediando en la función del factor de

5 crecimiento y regulando la expresión de oncogenes al nivel molecular. Es eficaz debilitar el efecto de la ruta de señal anómala, inhibir el crecimiento tumoral y promover la muerte de células tumorales. Hasta ahora, más de la mitad de los protooncogenes codifican proteínas tirosina quinasa. Estas participan en la transducción de señales celulares por fosforilación y desfosforilación, mientras que en el proceso de tumorigénesis, la mutación o sobreexpresión de PTK pueden transformar células normales en células cancerosas y promover el crecimiento y mitosis de células tumorales.

10 Al mismo tiempo, el crecimiento y metástasis de tumores malignos se basa en el aporte de nutrientes adecuado a través de los nuevos vasos sanguíneos periféricos. El proceso de angiogénesis tumoral puede generalmente dividirse en dos etapas: periodo preangiogénesis y periodo de angiogénesis. La transformación de estas dos etapas se denomina "cambio angiogénico". Es un papel clave en el proceso de deterioro que las células tumorales cambien al fenotipo angiogénico. Las células tumorales no puede conseguir nutrientes suficientes y descargan metabolitos sin angiogénesis periférica y sobreviven principalmente por el oxígeno y los nutrientes dispersados entre las células, por lo tanto los tumores no pueden crecer más allá de 1-2 mm de diámetro. Una vez que se cambia al fenotipo angiogénico, los tumores sin vasos sanguíneos pueden crecer rápidamente utilizando los nutrientes de la sangre. Además, estas células malignas pueden inducir cambios fenotípicos de otras células, tales como células endoteliales, después promover la formación de nuevos vasos sanguíneos. Los factores angiogénicos participan en la regulación del cambio angiogénico, provocan migración, proliferación y cambio morfológico de células endoteliales, después inician la generación de vasos sanguíneos tumorales. Todos los factores angiogénicos conocidos son principalmente los ligandos de PTK, tales como VEGF, bFGF, PD-ECGF, etc (Bergers G, *et al*, Nat Rev Cancer, 2003, 3: 401). Por lo tanto es una terapia eficaz prevenir la formación de angiogénesis tumoral y controlar el crecimiento de tumores malignos usando los inhibidores de tirosina quinasa como sustancias antiangiogénicas.

25 Las TK desempeñan un papel importante en la transformación carcinogénica de células y se relacionan con la aparición y progresión de tumores directa o indirectamente, de modo que es especialmente apropiado usar inhibidores de TK en el tratamiento de tumores.

30 Las serina/treonina quinasas (STK) son miembros de la familia de quinasas que catalizan la fosforilación de restos de serina y treonina específicos. Las STK, como las PTK no receptoras, son predominantemente intracelulares aunque existen unas pocas quinasas receptoras del tipo STK. Las STK son las más habituales de las quinasas citosólicas, es decir, quinasas que realizan su función en la parte del citoplasma distinta de los orgánulos citoplasmáticos y el citoesqueleto. Las STK afectan a la bioquímica interna de la célula, con frecuencia como una respuesta descendiente a un acontecimiento de PTK. Las STK se han implicado en el proceso de señalización que inicia la síntesis de ADN y posterior mitosis que conduce a proliferación celular. Adicionalmente, las STK están asociadas con muchos tipos de cánceres, tales como cáncer de mama etc. (Cance *et al*, Int. J. Cancer, 1993, 55, 571).

35 Las PTK y STK se han implicado todas en una multitud de afecciones patogénicas incluyendo, significativamente, cáncer. Otras afecciones patogénicas que se han asociado con las PK incluyen, sin limitación, psoriasis, hepatocirrosis, diabetes, angiogénesis, reestenosis, enfermedad oftalmológica, artritis reumatoide y otros trastornos inflamatorios, enfermedad inmune, enfermedad cardiovascular, por ejemplo aterosclerosis y una diversidad de enfermedades renales.

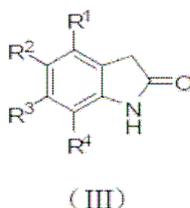
40 En la actualidad, muchos derivados de 2-dihidroindolinona que se han intentado identificar como inhibidores de

proteína quinasa, tales como derivados de indirubina (documentos PCT WO2001037819, PCT WO2002092079), derivados de 3-metilenpirrol-2-dihidroindolinona (documentos US6642251, PCT WO2001060814, PCT WO2003035009, PCT WO2005053686), derivados de 3-pirrolol[b]ciclopentilen-2-dihidroindolinona (documento PCT WO2005016875) y otros derivados de 2-dihidroindolinona (documento PCT WO 2000012084) etc, se describen todos como inhibidores de STK o PTK para tratar cáncer.

Compendio de la Invención

La presente invención se refiere nuevos derivados de 2-indolinona que modulan la actividad de proteína quinasa e inhiben la proliferación de células tumorales. Además, la presente invención se refiere al procedimiento de preparación de los compuestos descritos y sus intermedios.

10 Los términos “2-indolinona”, “indolin-2-ona” y “2-oxindol” se usan de forma intercambiable en el presente documento para referirse a una molécula que tiene la estructura química de Fórmula (III):



El término “pirrolo[b]ciclohexilideno” se refiere a una molécula que tiene la estructura química:



15 El término “3-pirrolo[b]ciclohexilideno-2-indolinona” se refiere a una molécula que tiene la estructura química de Fórmula (I).

El término “pirrolo[b]ciclohexanona” se refiere a una molécula que tiene la estructura química de Fórmula (II).

Una “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades del compuesto precursor. Dichas sales incluyen:

20 (1) Sal de adición de ácido que se obtiene por reacción de la base libre del compuesto precursor con ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos. Los ácidos inorgánicos incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido sulfúrico, sulfito ácido, ácido perclórico y similares. Los ácidos orgánicos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido propiónico, ácido acrílico, ácido oxálico, (D) o (L) ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroxibenzoico, ácido γ-hidroxibutírico, ácido metoxibenzoico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido

25

mandélico, ácido succínico o ácido malónico y similares.

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

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, sales fisiológica/farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológica/farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

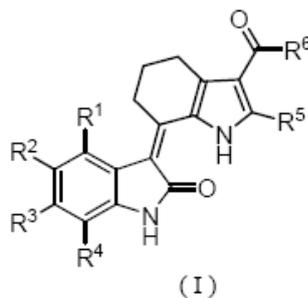
10 Como se usa en el presente documento, un "vehículo fisiológicamente aceptable" se refiere a un transportados o diluyente que no provoca irritación significativa a un organismo y no invalida la actividad biológica y propiedades del compuesto administrado.

15 Un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Los ejemplos de excipientes incluyen, sin limitación, carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

1. Química

A. Características Estructurales Generales

En un aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos que tiene la estructura química de Fórmula (I):



20

en la que:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^7$, $-NR^8R^9$, $-(CH_2)_nR^{10}$ y $-C(O)NR^{11}R^{12}$;

25 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, ciano, $-NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^8R^9$ y $-SO_2R^{13}$;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^7$, $-NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$ y $-SO_2R^{13}$;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^8R^9$;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y -C(O)R¹⁴;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ariloxi, -N(R¹⁵)(CH₂)_nR¹⁶, -NR⁸R⁹ y -N(R¹⁷)-CH(R¹⁸)-CR¹⁹(OH)-CH(R²⁰)Z;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

5 R⁸ y R⁹ cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, -C(O)R⁷, -NR⁸R⁹ y -C(O)NR⁸R⁹;

cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

10 o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ariloxi y -NR⁸R⁹;

R¹⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

15 R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁷, arilo, heteroarilo, -N⁺(O⁻)R⁸R⁹, -N(OH)R⁸ y -NHC(O)R^a, en la que R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo no sustituido, haloalquilo y arilalquilo;

cada uno de R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y -NR⁸R⁹;

20 cada uno de n y r son independientemente un número entero de 1 a 4,

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones tienen los significados expuestos a continuación:

25 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado, incluyendo grupos de cadena lineal y ramificada de 1 a 20 átomos de carbono (en el que un intervalo numérico; por ejemplo "1-20", se enuncia en el presente documento, 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). Un alquilo inferior es un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Un alquilo inferior sin sustituir es un alquilo inferior sin ningún sustituyente excepto átomos de hidrógeno. Más preferentemente, 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, *terc*-butilo y similares. Un alquilo puede estar sin sustituir o sustituido.

30

Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más, más preferentemente uno,

dos o tres, los más preferido uno o dos. El grupos sustituyente se selecciona individualmente entre halo, hidroxilo, alcoxi inferior, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroalíclico, $-C(O)R^7$, $-NR^8R^9$ y $-C(O)NR^{11}R^{12}$, con R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} y R^{12} como se han definido anteriormente.

5 Un grupo cicloalquilo "cicloalquilo" se refiere a todo grupo de anillo monocíclico o condensado completamente de carbono (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos de carbono) en el que uno o más de los anillos no tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, adamantano, ciclohexadieno, cicloheptano y cicloheptatrieno. 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 alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, C-carboxi, O-carboxi, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, nitro, amino y $-NR^8R^9$, con R^8 y R^9 como se han definido anteriormente.

15 Un grupo "arilo" se refiere a grupos policíclicos de anillo condensado o monocíclicos completamente de carbono de 1 a 12 átomos de carbono que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos de grupos arilo, sin limitación, fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más, más preferentemente uno, dos o tres, e incluso más preferentemente uno o dos, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, trihaloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi inferior, mercapto, (alquilo inferior)tio, ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, $R^8S(O)-$, $R^8S(O)_2-$, $-C(O)OR^8$, $R^8C(O)O-$ y $-NR^8R^9$, con R^8 y R^9 como se han definido anteriormente. Preferentemente, el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo inferior, trihaloalquilo, hidroxilo, mercapto, ciano, N-amido, mono o dialquilamino, carboxi o N-sulfonamido.

25 "Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo condensado o monocíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, siendo los átomos restantes en el anillo C y, además, teniendo un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos de grupos heteroarilo sin sustituir, sin limitación, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina, tetrazol, triazina y carbazol. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más, más preferentemente uno, dos o tres, e incluso más preferentemente uno o dos, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, trihaloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi inferior, mercapto, (alquilo inferior)tio, ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, $R^8S(O)-$, $R^8S(O)_2-$, $-C(O)OR^8$, $R^8C(O)O-$ y $-NR^8R^9$, con R^8 y R^9 como se han definido anteriormente. Preferentemente, el grupo heteroarilo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo inferior, trihaloalquilo, hidroxilo, mercapto, ciano, N-amido, mono o dialquilamino, carboxi o N-sulfonamido.

40 "Heterocíclico" se refiere a un grupo de anillo condensado o monocíclico que tiene en el anillo o anillos, de 5 a 9 átomos en el anillo, en el que uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)n (donde n es un número entero de 0 a 2), siendo los átomos restantes en el anillo C. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente

conjugado. Son ejemplos de grupos heteroalíclicos sin sustituir, sin limitación, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino y similares. El anillo heteroalíclico puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos es preferentemente uno o más, más preferentemente uno, dos o tres, e incluso más preferentemente uno o dos, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, trihaloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi inferior, mercapto, (alquilo inferior)tio, ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-caxbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, $R^8S(O)-$, $R^8S(O)_2-$, $-C(O)OR^8$, $R^8C(O)O-$ y $-NR^8R^9$, con R^8 y R^9 como se han definido anteriormente. Preferentemente, el grupo heteroalíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo inferior, trihaloalquilo, hidroxilo, mercapto, ciano, N-amido, mono o dialquilamino, carboxi, o N-sulfonamido.

"Heterociclo" se refiere a un radical cíclico saturado de 3 a 8 átomos en el anillo en el que uno o más átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O o $S(O)_n$ (donde n es un número entero de 0 a 2), siendo los átomos restantes en el anillo C, en el que uno o dos átomos de C pueden estar opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo. El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, uno o dos sustituyentes opcionalmente sustituidos, seleccionados independientemente entre grupo carboxi o éster, haloalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aralquilo, heteroaralquilo, $-C(O)R$ (en el que R es alquilo) y $-(CH_2)_nY$ (en el que Y es heteroalíclico o R^{10} , con R^{10} como se ha definido anteriormente, y n es un número entero de 0 a 2). Más específicamente el término heterociclilo incluye, pero sin limitación, tetrahidropirranilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, piperidino, N-metilpiperidin-3-ilo, piperazino, N-metilpirrolidin-3-ilo, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, 4-etiloxicarbonilpiperazino, 3-oxopiperazino, 2-imidazolidona, 2-pirrolidinona, tetrahidropirimidin-2-ona y derivados de los mismos. Preferentemente, el grupo heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, carboxi o éster, alquilo inferior sustituido con grupo heteroalíclico, hidroxilo, mono o dialquilamino y grupo heteroalíclico. Se seleccionan ejemplos de grupo heteroalíclico, sin limitación, entre el pirrolidino, piperidino, piperazino y similares.

"Hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

"Alcoxi" se refiere tanto a un -O-(alquilo sin sustituir) como a un grupo -O-(cicloalquilo sin sustituir). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.

"Arioxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, fenoxi, piridiniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi y similares, y derivados de los mismos.

"Mercapto" se refiere a un grupo -SH.

"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 $-NR^8R^9$, heteroarilo (enlazado a través de un carbono del anillo) opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno, dos o tres sustituyentes

5 seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior sin sustituir, trihalometilo, alcoxi inferior sin sustituir, halo y grupos $-NR^8R^9$ y heteroarlicíclico (enlazado 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, trihalometilo, alcoxi inferior sin sustituir, halo y grupos $-NR^8R^9$ con R^8 y R^9 como se han definido anteriormente. Los grupos acilo representativos incluyen, pero sin limitación, acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo y similares.

"Tioacilo" se refiere a un grupo $-C(S)-R'$, con R' como se ha definido anteriormente.

"Éster" se refiere a un grupo $-C(O)O-R'$ con R' como se ha definido anteriormente, con la excepción de que R' no puede ser hidrógeno.

10 Grupo "acetilo" se refiere a un grupo $-C(O)CH_3$.

Grupo "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo.

Grupo "Trihalometilo" se refiere a un grupo $-CX_3$ en el que X es a halo como se ha definido anteriormente.

"Ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

"S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(O)_2NR^8R^9$, con R^8 y R^9 como se han definido anteriormente.

15 "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $-NR^8S(O)_2R^9$, con R^8 y R^9 como se han definido anteriormente.

"O-carbamilo" se refiere a un grupo $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, con R^{11} y R^{12} como se han definido anteriormente.

"N-carbamilo" se refiere a un grupo $R^8OC(O)NR^9$, con R^8 y R^9 como se han definido anteriormente.

"O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(S)NR^{11}R^{12}$, con R^{11} y R^{12} como se ha definido anteriormente.

"N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R^8OC(S)NR^9$, con R^8 y R^9 como se han definido anteriormente.

20 "Amino" se refiere a un grupo $-NH_2$.

"C-amido" se refiere a un grupo $-C(O)NR^8R^9$, con R^8 y R^9 como se han definido anteriormente.

"N-amido" se refiere a un grupo $R^8C(O)NR^9$, con R^8 y R^9 como se han definido anteriormente.

"Nitro" se refiere a un grupo $-NO_2$.

25 "Haloalquilo" significa un alquilo, preferentemente alquilo inferior como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más átomos halo iguales o diferentes, por ejemplo, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ y similares.

"Haloalcoxi" significa un alcoxi, preferentemente $-O$ -alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que el alquilo está sustituido con uno o más átomos de halo iguales o diferentes. Preferentemente, se selecciona trihalometoxi, por ejemplo, $-OCF_3$.

30 "Aralquilo" significa alquilo, preferentemente alquilo inferior como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, $-CH_2$ fenilo, $-(CH_2)_2$ fenilo, $-(CH_2)_3$ fenilo, $CH_3CH(CH_3)CH_2$ fenilo y similares, y derivados de los mismos.

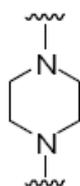
Grupo "Heteroaralquilo" se refiere a alquilo, preferentemente alquilo inferior como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo heteroarilo, por ejemplo, $-\text{CH}_2$ piridinilo, $-(\text{CH}_2)_2$ pirimidinilo- $(\text{CH}_2)_3$ imidazolilo y similares, y derivados de los mismos.

5 "Monoalquilamino" se refiere a un radical $-\text{NHR}$, en el que R es un alquilo o grupo cicloalquilo sin sustituir como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metilamino, (1-metiletil)amino, ciclohexilamino y similares.

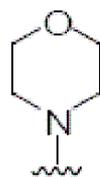
"Dialquilamino" se refiere a un radical $-\text{NRR}$, en el que cada R es independientemente un alquilo o grupo cicloalquilo sin sustituir como se ha definido anteriormente, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, N-metilciclohexilamino y similares.

Un grupo "piperazinilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura química:

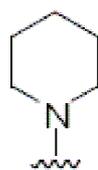
10



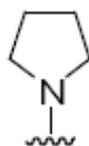
Un grupo "morfolino" se refiere a un grupo que tiene la estructura química:



Un grupo "piperidino" se refiere a un grupo que tiene la estructura química:



15 Un grupo "pirrolidino" se refiere a un grupo que tiene la estructura química:



20 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia que se describe posteriormente puede suceder, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes" significa que el sustituyente de heteroarilo puede ser, pero no necesariamente uno, y la descripción incluye casos en los que el grupo heteroarilo está sustituido con un sustituyente y situaciones en las que el grupo heteroarilo está

sustituido con dos sustituyentes.

B. Características Estructurales preferidas.

En un aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos preferidos que tienen la estructura química de Fórmula (I).

5 en la que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R⁷, -NR⁸R⁹, -(CH₂)_nR¹⁰ y -C(O)NR¹¹R¹²;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, trihalometoxi, nitro, ciano, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -C(O)R⁷, -C(O)NR¹¹R¹², -S(O)₂NR⁸R⁹ y -SO₂R¹³;

10 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R⁷, -NR⁸R⁹, -NR⁸S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸C(O)OR⁹ y -SO₂R¹³;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, hidroxilo, alcoxi y -NR⁸R⁹;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y -C(O)R¹⁴;

15 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, -NR⁸R⁹, -N(R¹⁵)(CH₂)_rR¹⁶ y -NHCH(R¹⁸)-CR¹⁹(OH)-CH(R²⁰)Z;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heteroalíclico;

20 R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, -C(O)R⁷, -NR⁸R⁹ y -C(O)NR⁸R⁹;

cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heteroalíclico;

R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ariloxi y -NR⁸R⁹;

25 R¹⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, arilo, heteroarilo y -NR⁸R⁹;

cada uno de R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y -NR⁸R⁹;

n es un número entero de 1 a 4;

30 r es un número entero de 1 a 3,

C. Características estructurales más preferidas

En un aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos más preferidos que tienen la estructura química de Fórmula (I).

Es una característica preferida actualmente de la presente invención que cada uno de R¹, R³ y R⁴ independientemente se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo.

También es una característica preferida actualmente de la presente invención que R² se seleccione independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi, trihalometoxi, nitro, -NR⁸C(O)R⁹, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁹ y -C(O)NR¹¹R¹², en el que R⁷ se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi y ariloxi, y cada uno de R¹¹ y R¹² independientemente se selecciona opcionalmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo, o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico.

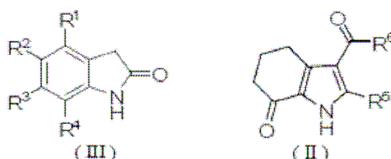
Es otra característica preferida actualmente de la presente invención que R⁵ sea metilo;

En otra característica preferida actualmente de la presente invención, R⁶ se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, -NR⁸R⁹, -N(R¹⁵)(CH₂)_rR¹⁶ y -NHCH₂CH(OH)CH₂-NR⁸R⁹, donde r es un número entero de 1 a 3, R¹⁵ se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, cada uno de R⁸ y R⁹ preferentemente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico y R¹⁶ se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, arilo, heteroarilo y -NR⁸R⁹, en el que, -NR⁸R⁹ se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, morfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino, N-metilpiperazino, N-metilciclohexilamino, 1,4'-dipiperidin-1'-ilo, 2-(pirrolin-1-metil)-pirrolin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-ilo y similares.

2. Síntesis y bibliotecas combinatorias

A. Bibliotecas combinatorias

Un aspecto adicional de la presente invención es un biblioteca combinatoria de los compuestos, que tienen la estructura química de Fórmula (I), que pueden formarse haciendo reaccionar 2-indolinonas de Fórmula (III) con pirrolo[b]ciclohexanonas de Fórmula (II).



en las que R¹ - R⁶ tienen los significados expuestos en las características estructurales generales de (A).

Como se usa en el presente documento, una "biblioteca combinatoria" se refiere a todos los compuestos formados por la reacción de cada compuesto de una dimensión con un compuesto en cada una de las otras dimensiones en una ordenación multidimensional de compuestos. En el contexto de la presente invención, la ordenación es bidimensional y una dimensión representa todas las 2-indolinonas de la invención, y la segunda dimensión representa todas las pirrolo[b]ciclohexanonas de la invención. Cada 2-indolinona puede hacerse reaccionar con

todas y cada una de las pirrolo[b]ciclohexanona para formar un compuesto de 3-pirrolo[b]ciclohexilideno-2-indolinona que tiene la estructura química de Fórmula (I). Todos los compuestos de 3-pirrolo[b]ciclohexilideno-2-indolinona formados de esta manera están dentro del alcance de la presente invención. También dentro del alcance de la presente invención están bibliotecas combinatorias más pequeñas formadas mediante la reacción del algunas de las 2-indolinonas con todas las pirrolo[b]ciclohexanonas, todas las 2-indolinonas con algunas de las pirrolo[b]ciclohexanonas, o algunas de las 2-indolinonas con algunas de las pirrolo[b]ciclohexanonas.

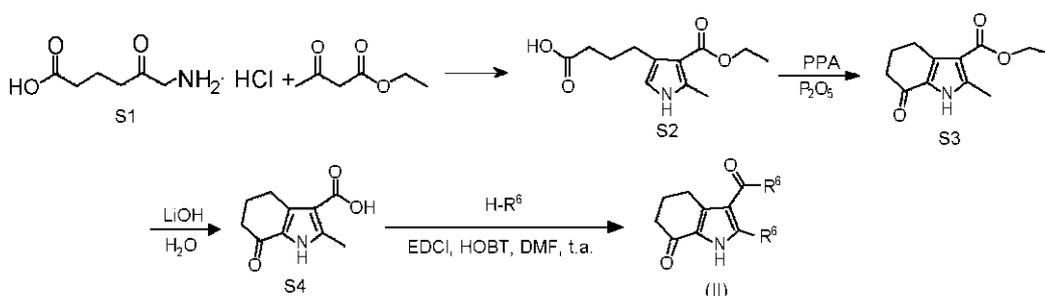
La 2-indolinona en la biblioteca combinatoria anterior se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en 2-indolinone en sí misma e 2-indolinonas sustituidas, tales como, sin limitación, 5-fluoroindolin-2-ona, 5-cloroindolin-2-ona, 5-bromoindolin-2-ona, 5-hidroxi-2-ona, 5-metilindolin-2-ona, 5-etilindolin-2-ona, 5-(*n*-butil)indolin-2-ona, 5-metoxiindolin-2-ona, 5-trifluorometoxiindolin-2-ona, 5-etoxiindolin-2-ona, 5-nitroindolin-2-ona, 5-aminoindolin-2-ona, 5-acetilindolin-2-ona, 5-(*N*-acetamido)indolin-2-ona, 5-(4-fluorofenil)aminosulfonilindolin-2-ona, 5-aminosulfonilindolin-2-ona, 5-isopropilaminosulfonilindolin-2-ona, 5-dimetilaminosulfonilindolin-2-ona, 5-trifluorometilindolin-2-ona, indolin-2-ona-5-carboxi, indolin-2-ona-5-carboxilato de metilo, 6-fluoroindolin-2-ona, 7-fluoroindolin-2-ona, 6-metoxiindolin-2-ona, 6-metilindolin-2-ona, 6-cloroindolin-2-ona, 4-fluoroindolin-2-ona, 4-metilindolin-2-ona, 4-metil-5-cloroindolin-2-ona, 5,7-dimetilindolin-2-ona.

La pirrolo[b]ciclohexanona en la biblioteca combinatoria anterior se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en, sin limitación, ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico, 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxilato de etilo, *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, *N*-(2-hidroxi)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, 2-metil-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol, 2-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol, 2-metil-7-oxo-*N*-(2-(piperidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, 2-metil-7-oxo-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, 2-metil-*N*-(2-morfolinoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, 2-metil-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, *N*-(3-(dimetilamino)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, 2-metil-7-oxo-*N*-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, 2-metil-7-oxo-*N*-(3-(piperidin-1-il)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, 2-metil-*N*-(3-morfolinopropil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, 2-metil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, *N*-(3-(dietilamino)-2-hidroxi)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, *N*-(3-(dimetilamino)-2-hidroxi)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, *N*-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, *N*-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, *N*-(2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, *N*-(2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, *N*-(3-(ciclohexil(metil)amino)-2-hidroxi)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, *N*-(2-(dimetilamino)etil)-*N*,2-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida, 2-metil-3-(1,4'-bipiperidin-1'-carbonil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol, 2-metil-3-[4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-carbonil]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol, 2-metil-3-[(*S*)-2-(pirrolidin-1-il)metil]pirrolidin-1-carbonil]-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol, *N*-(2-(piridin-2-il)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida.

B. Procedimiento Sintético General

(1) Un Intermedio de Fórmula (II)

En un aspecto más, la presente invención se refiere a pirrolo[b]ciclohexanona, el intermedio de Fórmula (II), que se sintetiza mediante la ruta mostrada a continuación: se calentaron a reflujo hidrocloreto de ácido 6-amino-5-oxohexanoico (S1) y acetoacetato de etilo en dihidrogenofosfato sódico ac. para generar pirrol sustituido (S2). Después, el compuesto S2 se disolvió en ácido polifosfórico (PPA), se usó P₂O₅ como deshidratante, se hizo reaccionar para generar 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxilato de etilo (S3) a 70 °C. Se obtuvo ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (S4) mediante la hidrólisis de (S3) en LiOH ac. 1 mol/l. Finalmente, S4 se hizo reaccionar con H-R⁶ a temperatura ambiente durante 24 horas en DMF para dar pirrolo[b]ciclohexanona de Fórmula (II) mediante el uso de un reactivo de condensación.



10 La presente invención se refiere a los intermedios que tienen la estructura química de Fórmula (II), En la que:

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y -C(O)R¹⁴;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, -N(R¹⁵)(CH₂)_rR¹⁶, -NR⁸R⁹ y -NHCH(R¹⁸)-CR¹⁹(OH)-CH(R²⁰)Z;

15 cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ariloxi y -NR⁸R⁹;

R¹⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, -NR⁸R⁹ y heteroarilo;

20 cada uno de R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y -NR⁸R⁹;

r es un número entero de 2 ó 3,

La presente invención se refiere a los intermedios preferidos, en los que:

R⁵ es metilo;

25 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en -N(R¹⁵)(CH₂)_rR¹⁶, -NR⁸R⁹ y -NHCH₂CH(OH)CH₂-NR⁸R⁹, o R⁶ es etoxi (S3), o R⁶ es hidroxilo (S4);

cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo,

cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

R^{15} es hidrógeno o alquilo;

R^{16} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, $-NR^8R^9$ y heteroarilo;

5 r es 2 ó 3,

Los reactivos de condensación incluyen, pero sin limitación, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N,N*-disopropilcarbodiimida (DIC), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina(CDMT), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina(DCMT), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Preferentemente estos son EDCI y HOBt.

10 La reacción descrita anteriormente se realiza a temperatura ambiente. La temperatura es preferentemente de 20 a 25 °C.

(2) A El compuesto de Fórmula (I)

En un aspecto de la presente invención, se proporcionar un procedimiento (A) para la síntesis de 3-pirrolol[b]ciclohexilideno-2-indolinona de Fórmula (I). Como el procedimiento descrito anteriormente, se hacen reaccionar 2-indolinonas de Fórmula (III) y pirrolol[b]ciclohexanonas de Fórmula (II) en el disolvente mediante el uso de un catalizador, en el que los sustituyentes se han descrito anteriormente en la parte de "A. Características estructurales generales". Preferentemente, cada uno de R^1 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo;

20 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi, trihalometoxi, nitro, $-NR^8C(O)R^9$, $-C(O)R^7$, $-S(O)_2NR^8R^9$ y $-C(O)NR^{11}R^{12}$;

R^5 es metilo;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, $-NR^8R^9$, $-N(R^{15})(CH_2)_rR^{16}$ y $-NHCH_2CH(OH)CH_2NR^8R^9$;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

25 cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

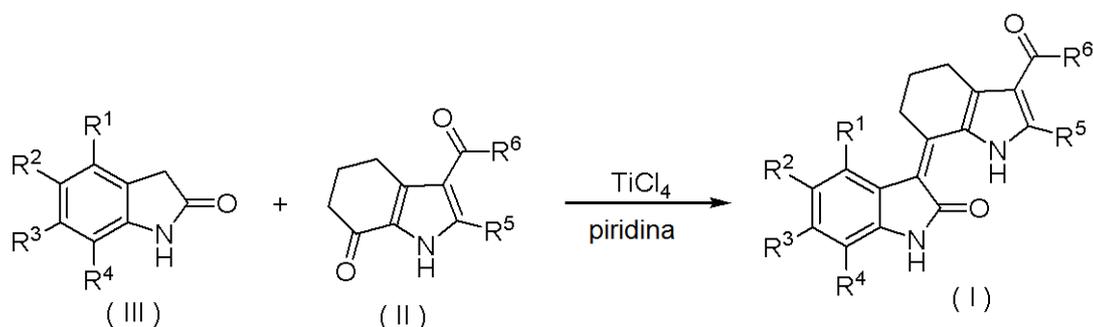
cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

o R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

30 R^{15} es hidrógeno o alquilo;

R^{16} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, arilo, heteroarilo y $-NR^8R^9$;

r es un número entero de 1 a 3,



Procedimiento (A)

La reacción puede realizarse en un catalizador, en el que el catalizador es un ácido de Lewis, incluyendo, pero sin limitación AlCl_3 , BF_3 , SnCl_4 , SnCl_2 , ZnCl_2 , TiCl_4 . En una realización preferida actualmente de la presente invención, el ácido de Lewis descrito anteriormente es preferentemente TiCl_4 .

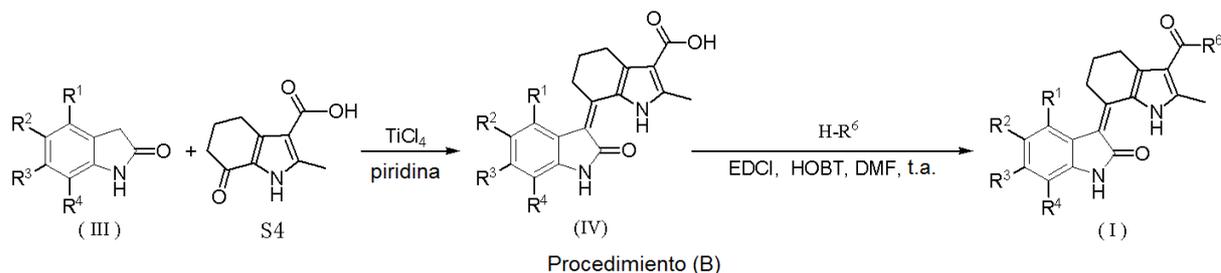
- 5 El disolvente en el que se realiza la reacción es un disolvente aprótico. Un "disolvente aprótico" es un disolvente que no intercambia protones, que puede dividirse en disolvente protófilico no protónico y disolvente inerte. Es la característica de "disolvente protófilico no protónico", es decir, no ácido en comparación con agua, no tener propiedad anfiprótica y contener cualquier protón activo, que además tiene una tendencia débil a aceptar protón y es capaz de enlace de hidrógeno en diversos grados. Son ejemplos de disolventes protófilicos no protónicos, sin limitación, amidas, cetonas, nitrilos, DMSO y piridina. Un "disolvente inerte" no tiene propiedades ácidas ni básicas y muestra una propiedad ácido-base muy débil, además no pueden ocurrir procesos de transferencia de protón y las moléculas de disolvente no participan en la reacción. Son ejemplos de disolvente inerte, sin limitación, pentano, hexano, ciclohexano, benceno y tolueno.

- 15 En una realización preferida actualmente de la presente invención, el disolvente es un disolvente no protónico, preferentemente piridina.

La reacción se realiza a temperaturas superiores en temperatura ambiente. La temperatura está generalmente entre $50\text{ }^\circ\text{C}$ y $150\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente $85\text{ }^\circ\text{C}$ a $120\text{ }^\circ\text{C}$, lo más preferido de $100\text{ }^\circ\text{C}$ a $110\text{ }^\circ\text{C}$.

El tiempo de realización de la reacción en el presente documento es 1-20 horas, preferentemente 5-13 horas, más preferentemente 8-10 horas.

- 20 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento (B) para la síntesis de 3-pirrolo[b]ciclohexilideno-2-indolinona de Fórmula (I). De acuerdo con las condiciones de reacción del procedimiento (A) descrito anteriormente, 2-indolinonas de Fórmula (III) y ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (S4) se hacen reaccionar para dar los compuestos de Fórmula (IV). Después, S4 y H-R^6 se tratan juntos en el disolvente DMF durante 24 horas a temperatura ambiente, usando un catalizador, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 se definen como anteriormente en el procedimiento (A).



Los reactivos de condensación usados en la reacción anterior incluyen, pero sin limitación, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N,N'*-disopropilcarbodiimida (DIC), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (DCMT), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), preferentemente EDCI y HOBT.

Además, el compuesto S1 de la presente invención puede sintetizarse usando técnicas indicadas en referencias bibliográficas de las técnicas químicas, por ejemplo Lartillot, Serge. *et al.*, Bulletin de la Societe Chimique de France, 1964, 4:783; MacGee, J. *et al.* Biochem Med, 1977, 17:31; Evans DA, *et al.*, J.C.S. Chem. Comm, 1978, 17:753, y referencias relacionadas citadas de los mismos. Los compuestos de HNR^8R^9 , $\text{HN}(\text{R}^{15})(\text{CH}_2)_r\text{R}^{16}$ y $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{-NR}^8\text{R}^9$ son aminas disponibles en el mercado o pueden sintetizarse usando técnicas o procedimientos similares indicados en las referencias bibliográficas en la técnica, por ejemplo, patente GB 276012, patente US 1790096, patente CA 975364 y patente PCT WO2002066463, etc., y referencias relacionadas citadas de los mismos. Las 2-indolinonas de Fórmula (III) en el Procedimiento (A) de la presente invención están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse usando técnicas o procedimientos similares indicados en referencias bibliográficas y libros en la técnica, por ejemplo, "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds" 2^a, S. Coffey, Vol. IV, A section, 1973, págs. 448-450; Gassman PG, *et al.*, J Org Chem, 1977, 42:1340; Wright WB *et al.*, J Am Chem Soc, 1956, 78:221; Kisteneva, MS. Zhurnal Obshchei Khimii, 1956, 26:2251; Beckett AH, *et al.*, Tetrahedron, 1968, 24:6093; Walker GN, J Am Chem Soc, 1955, 77:3844; Protiva M, *et al.*, Collect Czech Chem Commun, 1979, 44:2108; McEvoy FJ, *et al.*, J Org Chem, 1973, 38:3350; Simet L, J Org Chem, 1963, 28:3580; Wieland T, *et al.*, Chem Ber, 1963, 96:253; patente US3882236, 4006161 y 4160032, patente CN200410067904,2, y referencias relacionadas citadas de los mismos.

Al mismo tiempo, se apreciará por los expertos en la materia que están disponibles otros caminos sintéticos para formar los compuestos de la invención y que lo siguiente se ofrece a modo de ejemplo y no como limitación.

3. Evaluación Biológica

Es otro aspecto de la presente invención que un compuesto de la presente memoria, o su sal, se use como una composición farmacéutica para tratar un trastorno relacionado con proteína quinasa en un organismo. Un trastorno relacionado con proteína quinasa descrito anteriormente se selecciona del grupo que consiste en un trastorno relacionado con tirosina quinasa receptora, un trastorno relacionado con tirosina quinasa no receptora y un trastorno relacionado con serina-treonina quinasa. Un trastorno relacionado con proteína quinasa descrito anteriormente se selecciona del grupo que consiste en un trastorno relacionado con VEGFR, un trastorno relacionado con EGFR, un trastorno relacionado con PDGFR, un trastorno relacionado con IGFR y un trastorno relacionado con flk. Un trastorno relacionado con proteína quinasa descrito anteriormente se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, glioma, cáncer colorrectal, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer genitourinario, cáncer pancreático y cáncer

gastrointestinal. Un trastorno relacionado con proteína quinasa descrito anteriormente se selecciona del grupo que consiste en diabetes, un trastorno de hiperproliferación, angiogénesis, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunológico y un trastorno cardiovascular. Un organismo descrito anteriormente es un mamífero o un ser humano.

5 También es un aspecto de la presente invención que una composición farmacéutica para tratar un trastorno relacionado con proteína quinasa en un organismo comprende un compuesto de la presente invención o sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

3.1 Ensayo Enzimático

10 Puede usarse un procedimiento de ELISA (Ensayo de Tipo Sándwich Inmunoabsorbente Ligado a Enzima) para detectar y medir el nivel de actividad de proteína tirosina quinasa. Las tirosina quinasas tales como VEGFR-2, PDGFR- β y c-Kit etc., catalizan la reacción de fosforilación de ATP y sustrato peptídico marcado con biotina, que cesará cuando la actividad quinasa se inhiba. De acuerdo con el principio de ELISA, un anticuerpo monoclonal puede reaccionar con sustrato fosforilado especialmente, de modo que el sustrato marcado con biotina se une a la placa de ELISA recubierta con estreptavidina y después se une a un anticuerpo de cabra anti-ratón marcado con HRP. Finalmente se añade TMB para una reacción de color y el valor de A450-A630 se lee por un lector de placa de ELISA. El valor de DO puede reflejar la actividad inhibitoria de las tirosina quinasas VEGFR-2, PDGFR- β , c-Kit, etc. tratadas con los compuestos de ensayo a las diferentes concentraciones. Por lo tanto, el ensayo puede usarse para medir la relación de inhibición de los compuestos para la actividad tirosina quinasa. Pueden diseñarse ensayos similares en el mismo sentido para cualquier PK usando técnicas bien conocidas en la materia.

3.2 Ensayo de Proliferación de Células Tumorales (ensayo MTT)

20 El ensayo usado generalmente es el método de azul de bromuro de tetrazolio (MTT). El bromuro de 3-(4, 5-dimetiltiazolil-2)-2,5-difeniltetrazolio amarillo (MTT) puede reducirse a formazan insoluble púrpura por la succinodeshidrogenasa en las mitocondrias de las células activas, pero las células muertas no tienen la misma función. La cantidad de formazan puede detectarse por el lector de microplacas a través del valor de absorción a 570 nm. La cantidad de producto de formazan generado es proporcional al número de células vivas en la muestra, de modo que el valor de DO puede reflejar el número de células vivas y la capacidad de un fármaco de ensayo para inhibir o matar células. El ensayo de MTT puede usarse en la determinación de la capacidad de diferentes compuestos de la presente invención para inhibir la proliferación de una o más células cancerosas. Pueden diseñarse ensayos similares en el mismo sentido para cualquier célula cancerosa usando técnicas bien conocidas en la materia.

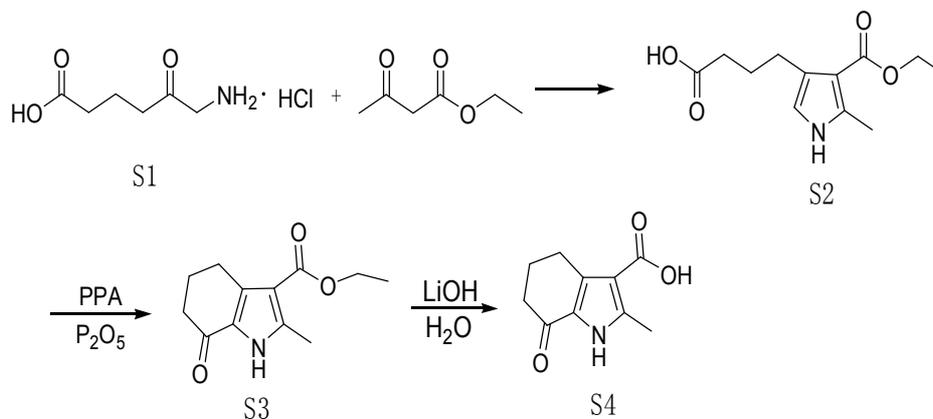
30 Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para facilitar que los expertos en la materia comprendan más claramente y para que practiquen la presente invención. Estos no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, si no que son meramente ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplos Sintéticos

35 Ejemplo 1

Síntesis de ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4)



Etapa 1

Se disolvió hidrocloreuro de ácido 6-amino-5-oxohexanoico (S1) 22,44 g (0,12 mol) (Lartillot, Serge. *et al.*, Bulletin de la Societe Chimique de France, 1964, 4:783) en aproximadamente 6,1 l de tampón de dihidrogenofosfato sódico (se disolvieron 300 g de dihidrogenofosfato sódico en 6 l de agua, después se añadió solución acuosa saturada de hidróxido sódico hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 6,5) y se añadió acetoacetato de etilo 16,12 g (0,12 mol) a la solución mencionada anteriormente. La solución de reacción se calentó a reflujo durante media hora, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Na_2CO_3 hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 8. La mezcla se extrajo con 100 ml de CHCl_3 y la Fase Acuosa se acidificó con HCl 6 mol/l a pH 1. El sólido de color pardo resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en condiciones de vacío para dar 20,29 g (71%) de ácido 4-(4-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirrol-3-il)butanoico (S2).

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,89(s, 1H, -COOH), 10,90(s, 1H, -NH-1), 6,38(s, 1H, pirrol-2), 4,14(c, 2H, - CH_2CH_3), 2,56(t, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2,36(s, 3H, - CH_3 -5), 2,18(t, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -COOH), 1,71(m, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 1,25(t, 3H, - CH_2CH_3).

Etapa 2

Se añadieron 7,1 g de P_2O_5 en ácido polifosfórico 142 g, después, la mezcla se agitó durante 30 minutos a 70 °C, se añadió ácido 4-(4-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirrol-3-il)butanoico (S2) 6,3 g (0,026 mol) y se agitó durante 48 horas. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se ajustó el pH a 8 con solución saturada de carbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar soluciones saturadas. El residuo se enfrió a -5 °C, después, el sólido de color blanco se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 3,5 g (61%) 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxilato de etilo (S3).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 10,23(s, 1H, -NH-1), 4,30(c, 2H, - CH_2CH_3), 3,00(t, 2H, - CH_2 -4), 2,59(s, 3H, - CH_3 -2), 2,50(t, 2H, - CH_2 -6), 2,12(m, 2H, - CH_2 -5), 1,36(t, 3H, - CH_2CH_3);

ESI-MS: 222,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 220,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapa 3

Se agitó 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxilato de etilo (S3) 1,0 g (4,5 mmol) en 25 ml de solución ac. de LiOH (1 mol/l) durante 48 horas a 70 °C. La mezcla se vertió en el agua hielo, después se acidificó con HCl 6

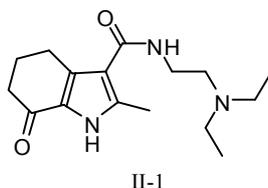
mol/l a pH 1 a 2. El sólido de color gris se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en condiciones de vacío para dar 0,64 g (74%) del compuesto del título.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03(s a, 2H, -NH-1, -COOH), 2,87(t, 2H, -CH₂-4), 2,42(s, 3H, -CH₃-2), 2,34(t, 2H, -CH₂-6), 1,98(m, 2H, -CH₂-5);

5 ESI-MS: 194,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1)



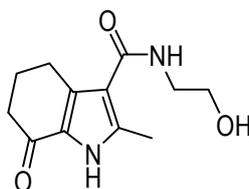
10 Una mezcla de ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol), HOBT 0,16 g (1,2 mmol), EDCI 0,24 g (1,2 mmol) y trietilamina 0,2 g (2,0 mmol) en 10 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, después se añadió *N,N'*-dietiletano-1,2-diamina 0,24 g (2,1 mmol). Después de que se agitara a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con
15 CH₂Cl₂/MeOH (30:1), para dar 0,23 g (79%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,67(s, 1H, -NH-1), 6,41(s, 1H, -CONH-), 3,46(s a, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 2,93(t, 2H, -CH₂-4), 2,64~2,59(m, 6H, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,58(s, 3H, -CH₃-2), 2,49(t, 2H, -CH₂-6), 2,16(m, 2H, -CH₂-5), 1,04(s, 6H, -(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 292,2 [M+H]⁺, 314,2[M+Na]⁺; 290,3 [M-H]⁻.

20 Ejemplo 3

Síntesis de *N*-(2-hidroxiethyl)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-2)



Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y 2-aminoetanol 0,13 g (2,1 mmol). La solución de reacción se concentró y se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (10:1), para dar 0,20 g (85%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

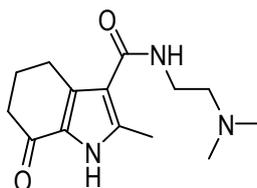
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84(s, 1H, -NH-1), 7,17(t, 1H, -CONH-), 4,69(t, 1H, -OH), 3,48(c, 2H, -

CONHCH₂CH₂-), 3,28(c, 2H, -CH₂OH), 2,79(t, 2H, -CH₂-4), 2,34~2,31(m, 5H, -CH₃-2, -CH₂-6), 1,97(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 237,1 [M+H]⁺, 259,1[M+Na]⁺.

Ejemplo 4

Síntesis de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-3)



II-3

5

Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y *N*¹,*N*¹-dimetiletano-1,2-diamina 0,19 g (2,1 mmol) para dar 0,21 g (80%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

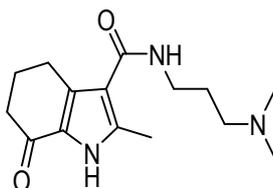
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,80(s, 1H, -NH-1), 6,17(s, 1H, -CONH-), 3,51(c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 2,80(t, 2H, -CH₂-4), 2,55(t, 2H, -CH₂-6), 2,51(s, 3H, -CH₃-2), 2,46(t, 2H, -CH₂N(CH₃)₂), 2,29(s, 6H, -CH₂N(CH₃)₂), 2,09(m, 2H, -CH₂-5);

10

ESI-MS: 264,1 [M+H]⁺, 286,2[M+Na]⁺.

Ejemplo 5

Síntesis de *N*-(3-(dimetilamino)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-4)



II-4

15

Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y *N*¹,*N*¹-dimetilpropano-1,3-diamina 0,21 g (2,1 mmol) para dar 0,23 g (83%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

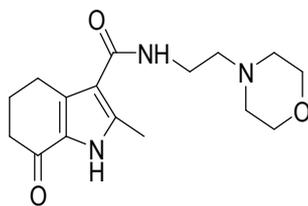
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,76(s, 1H, -NH-1), 7,11(s, 1H, -CONH-), 3,50(t, 2H, -CONHCH₂CH₂CH₂-), 2,89(t, 2H, -CH₂-4), 2,56(s, 3H, -CH₃-2), 2,50~2,41(m, 4H, -CH₂-6, -CH₂N(CH₃)₂), 2,21(s, 6H, -CH₂N(CH₃)₂), 2,13(m, 2H, -CH₂-5), 1,72(m, 2H, -CONHCH₂CH₂CH₂-);

20

ESI-MS: 278,2 [M+H]⁺, 300,1[M+Na]⁺.

Ejemplo 6

Síntesis de 2-metil-*N*-(2-morfolinoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-5)



II-5

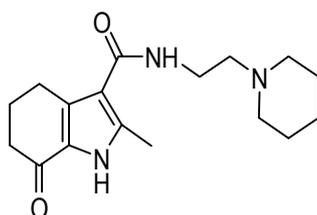
Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y 2-morfolinoetanamina 0,27 g (2,1 mmol) para dar 0,25 g (82%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,32(s a, 1H, -CONH-), 3,75(t, 4H, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,52 (c, 2H, $-\text{CONHCH}_2$), 2,93 (t, 2H, $-\text{CH}_2-4$), 2,59 (t, 5H, $-\text{CH}_3-2$, $-\text{CH}_2-6$), 2,53(m, 6H, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2,16(m, 2H, $-\text{CH}_2-5$);

ESI-MS: 306,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7

Síntesis de 2-metil-7-oxo-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indolo-3-carboxamida (II-6)



II-6

10

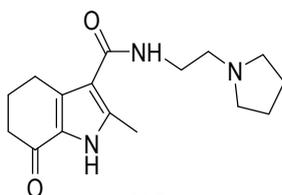
Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y 2-(piperidin-1-il)etanamina 0,27 g (2,1 mmol) para dar 0,26 g (86%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,21(s a, 1H, -NH-1), 6,47(s a, 1H, -CONH-), 3,48(c, 2H, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$), 2,93(t, 2H, $-\text{CH}_2-4$), 2,58(s, 3H, $-\text{CH}_3-2$), 2,51(m, 4H, $-\text{CH}_2-6$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2,43(s, 4H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2,15(m, 2H, $-\text{CH}_2-5$), 1,59(m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1,46(m, 2H, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$);

ESI-MS: 304,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8

Síntesis de 2-metil-7-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indolo-3-carboxamida (II-7)



II-7

20

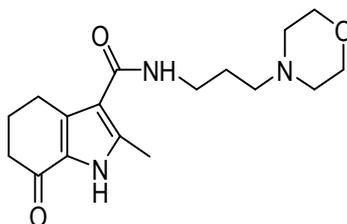
Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y 2-(pirrolidin-1-il)etanamina 0,24 g (2,1 mmol) para dar 0,21 g (73%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,81(s a, 1H, -NH-1), 6,33 (s a, 1H, -CONH-), 3,55 (c, 2H, -CONHCH₂), 2,82 (m, 4H, -CH₂-4, -CH₂N(CH₂CH₂)₂), 2,68(s, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂)), 2,50(s, 3H, -CH₃-2), 2,46(t, 2H, -CH₂-6), 2,09(m, 2H, -CH₂-5), 1,82(m, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂);

ESI-MS: 290,1 [M+H]⁺; 312,1 [M+Na]⁺.

Ejemplo 9

Síntesis de 2-metil-*N*-(3-morfolinopropil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-8)



10

II-8

Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y 3-morfolinopropan-1-amina 0,30 g (2,1 mmol) para dar 0,27 g (85%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

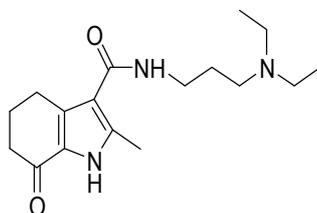
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,29(s a, 1H, -NH-1), 6,19(s a, 1H, -CONH-), 3,62(t, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 3,46(c, 2H, -CONHCH₂), 2,93(t, 2H, -CH₂-4), 2,57(s, 3H, -CH₃-2), 2,48(m, 8H, -CH₂-6, -CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 2,15(m, 2H, -CH₂-5), 1,78 (m, 2H, -CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂O);

15

ESI-MS: 320,2 [M+H]⁺; 342,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 10

Síntesis de *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-9)



20

II-9

Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y *N*¹,*N*¹-dietilpropano-1,3-diamina 0,27 g (2,1 mmol) para dar 0,26 g (85%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,98(s a, 1H, -NH-1), 6,95(s a, 1H, -CONH-), 3,52(c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 2,90 (t, 2H, -CH₂-4), 2,55(m, 11H, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-6, -CH₃-2), 2,12(m, 2H, -CH₂-5), 1,74(m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂-),

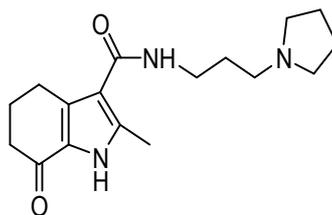
25

1,01(t, 6H, $-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$);

ESI-MS: 306,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

Síntesis de 2-metil-7-oxo-*N*-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-10)



II-10

5

Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina 0,27 g (2,1 mmol) para dar 0,25 g (82%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

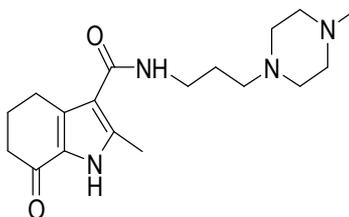
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,06(s a, 1H, -NH-1), 6,92(s a, 1H, -CONH-), 3,51(c, 2H, -CONHCH₂), 2,90(t, 2H, -CH₂-4), 2,61(t, 2H, -CH₂-6), 2,56(s, 3H, -CH₃-2), 2,50(m, 6H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂), 2,13(m, 2H, -CH₂-5), 1,76(m, 6H, -CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂);

10

ESI-MS: 304,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 326,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 12

Síntesis de 2-metil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-11)



II-11

15

Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina 0,33 g (2,1 mmol) para dar 0,26 g (78%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

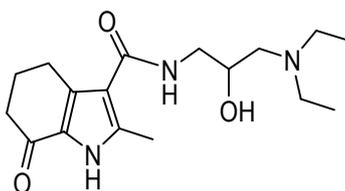
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,43(s a, 1H, -NH-1), 6,44(s a, 1H, -CONH-), 3,49(c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 2,91(t, 2H, -CH₂-4), 2,67(m, 10H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,56(s, 3H, -CH₃-2), 2,44(t, 2H, -CH₂-6), 2,37(s, 3H, -NCH₃), 2,10(m, 2H, -CH₂-5), 1,85(m, 2H, -CH₂CH₂CH₂-);

20

ESI-MS: 333,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13

Síntesis de *N*-(3-(dietilamino)-2-hidroxipropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-12)



II-12

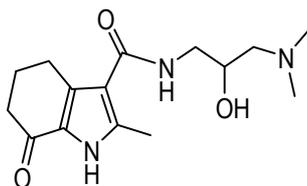
Una mezcla de ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol), HOBT 0,16 g (1,2 mmol), EDCI 0,24 g (1,2 mmol) y trietilamina 0,2 g (2,0 mmol) en 10 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, después se añadió 1-amino-3-(dietilamino)propan-2-ol 0,31 g (2,1 mmol). Después de que se agitara a esta temperatura durante 24 horas, la mezcla se vertió en el agua enfriada con hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (3:1), para dar 0,26 g (81%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,09(s, 1H, -NH-1), 6,74(t, 1H, -CONH-), 4,40(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,83(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,58(m, 1H, -CH(OH)-), 3,26~3,15(m, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 3,00(t, 2H, -CH₂-4), 2,56(s, 3H, -CH₃-2), 2,46(t, 2H, -CH₂-6), 2,15(m, 2H, -CH₂-5), 1,44(t, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 322,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

Síntesis de *N*-(3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxamida (II-13)



II-13

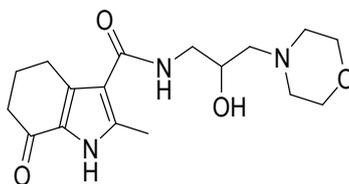
Procedimiento similar al Ejemplo 13, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y 1-amino-3-(dimetilamino)propan-2-ol 0,25 g (2,1 mmol) para dar 0,24 g (82%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,43(s, 1H, -NH-1), 6,23(t, 1H, -CONH-), 3,86(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,69(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,32(m, 1H, -CH(OH)-), 2,93(t, 2H, -CH₂-4), 2,58(s, 3H, -CH₃-2), 2,49(t, 2H, -CH₂-6), 2,40~2,30(m, 8H, -CH₂N(CH₃)₂), 2,14(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 294,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxamida (II-14)



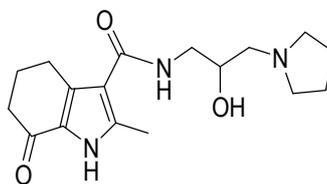
II-14

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,00(s, 1H, -NH-1), 6,08(s, 1H, -CONH-), 3,94(s, 1H, -CONHCH(H)-), 3,75~3,71(m, 6H, -OH, -CONHCH(H)-, - $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,33(m, 1H, -CH(OH)-), 2,90(t, 2H, - CH_2 -4), 2,67(m, 2H, - $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2,58(s, 3H, - CH_3 -2), 2,51~2,40(m, 6H, - CH_2 -6, - $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2,15(m, 2H, - CH_2 -5);

5 ESI-MS: 336,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 358,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 16

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-15)



II-15

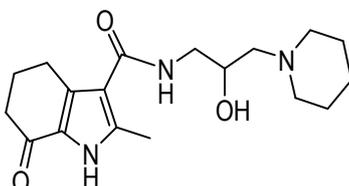
10 Procedimiento similar al Ejemplo 13, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y 1-amino-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ol 0,30 g (2,1 mmol) para dar 0,26 g (82%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,61(s, 1H, -NH-1), 6,20(s, 1H, -CONH-), 3,92(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,76(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,39(m, 1H, -CH(OH)-), 2,96(t, 2H, - CH_2 -4), 2,75(m, 3H, alquilo), 2,60~2,46(m, 8H, - CH_2 -6, - CH_3 -2, alquilo), 2,20(m, 2H, - CH_2 -5), 1,84(s, 4H, - $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)$);

15 ESI-MS: 320,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 342,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 318,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 17

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-16)



II-16

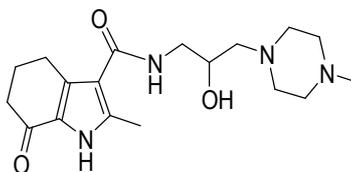
20 Procedimiento similar al Ejemplo 13, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y 1-amino-3-(piperidin-1-il)propan-2-ol 0,34 g (2,1 mmol) para dar 0,26 g (78%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,33(s, 1H, -NH-1), 6,11(t, 1H, -CONH-), 3,88(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,68(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,29(m, 1H, -CH(OH)-), 2,92(t, 2H, -CH₂-4), 2,63~2,57(m, 5H, -CH₂N(CH₂)₅, -CH₃-2), 2,49(t, 2H, -CH₂-6), 2,36(m, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)), 2,17(m, 2H, -CH₂-5), 1,58(m, 4H, -N(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)), 1,46(m, 2H, -N(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂));

5 ESI-MS: 334,2[M+H]⁺, 356,3[M+Na]⁺; 332,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 18

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-17)



II-17

10 Procedimiento similar al Ejemplo 13, se hizo reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y 1-amino-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-ol 0,36 g (2,1 mmol) para dar 0,25 g (72%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

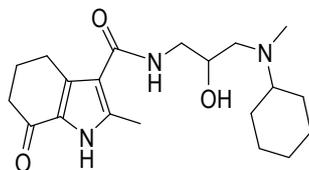
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,53(s, 1H, -NH-1), 6,09(s, 1H, -CONH-), 3,93(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,69(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,33(m, 1H, -CH(OH)-), 2,92(t, 2H, -CH₂-4), 2,78(s a, 2H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,56~2,40(m, 13H, -CH₃-2, -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃, -CH₂-6), 2,33(s, 3H, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,15(m, 2H, -CH₂-5);

15

ESI-MS: 349,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

Síntesis de *N*-(3-(ciclohexil(metil)amino)-2-hidroxi)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-18)



II-18

20

Etapas

Una mezcla de 2-(3-cloro-2-hidroxi)propil)isoindolina-1,3-diona 7,2 g (0,03 mol) (Weizmann, M. *et al.*. Bull. soc. chim. 1930, 47:356-61) y *N*-metilciclohexanamina 6,8 g (0,06 mol) en 25 ml de etanol se calentó a reflujo durante 6 horas y después se evaporó al vacío. El residuo de aceite se añadió en 60 ml de HCl ac. al 20% y se calentó a reflujo durante 3 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a aproximadamente 15 ml al vacío, después se basificó a pH 13 a 14 con NaOH sólido y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar 1,75 g (31%) de 1-amino-3-(ciclohexil(metil)amino)propan-2-ol en forma de un líquido incoloro.

25

ESI-MS: 187,1 [M+H]⁺.

Etapas 2

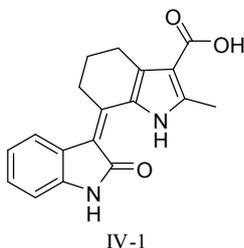
5 Procedimiento similar al Ejemplo 13, se hicieron reaccionar ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (S4) 0,2 g (1,0 mmol) y 1-amino-3-(ciclohexil(metil)amino)propan-2-ol 0,39 g (2,1 mmol) para dar 0,30 g (83%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,91(s, 1H, -NH-1), 6,43(s, 1H, -CONH-), 4,16(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,77(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,47(m, 1H, -CH(OH)-), 2,97~2,87(m, 4H, -CH₂-4, -CH(OH)-CH₂N-), 2,62(s, 3H, -CH₃), 2,58(s, 3H, -CH₃), 2,48(t, 2H, -CH₂-6), 2,18~2,01(m, 4H, -CH₂-5, ciclohexilo), 1,90(d, 2H, ciclohexilo), 1,71(d, 1H, ciclohexilo), 1,41~1,22(m, 5H, ciclohexilo), 1,10(m, 1H, ciclohexilo);

10 ESI-MS: 362,3[M+H]⁺.

Ejemplo 20

Síntesis de ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (IV-1)



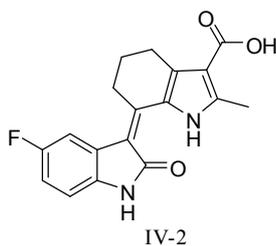
15 Se añadieron 0,4 ml de TiCl₄ en una mezcla de indolin-2-ona 0,37 g (2,8 mmol) y ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (S4) 0,5 g (2,6 mmol) en 15 ml de piridina anhidra. Después de agitar durante 10 horas de 100 a 110 °C, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y después se acidificó con HCl 6 mol/l a pH 1 a 2. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en condiciones de vacío para dar 0,58 g (74%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo amarillo. La recristalización del producto en bruto en DMF y agua dio 0,43 g (54%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,64(s, 1H, -NH-1), 12,03(s, 1H, -COOH), 10,91(s, 1H, -NH-1'), 7,63(d, 1H, J = 7,56 Hz, H-4'), 7,14(t, 1H, H-6'), 6,99(t, 1H, H-5'), 6,91(d, 1H, J = 6,69 Hz, H-7'), 3,12(t, 2H, -CH₂-4), 2,92(t, 2H, -CH₂-6), 2,53(s, 3H, -CH₃-2), 1,94(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 307,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 21

25 Síntesis de ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (IV-2)



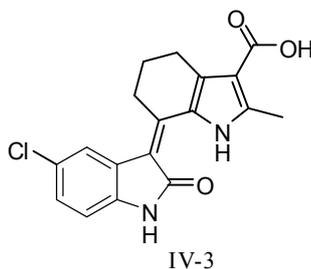
Procedimiento similar al Ejemplo 20, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,42 g (2,8 mmol) y 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,5 g (2,6 mmol) durante 20 horas de 50 a 60 °C y se obtuvieron 0,30 g (35%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,68(s, 1H, -NH-1), 12,08(s, 1H, -COOH), 10,93(s, 1H, -NH-1'), 7,45(dd, 1H, J = 11,91 Hz, H-4'), 6,97(t, 1H, H-6'), 6,87(t, 1H, H-7'), 3,08(t, 2H, -CH₂-4), 2,92(t, 2H, -CH₂-6), 2,54(s, 3H, -CH₃-2), 1,94(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 325,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 22

- 10 Síntesis de ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (IV-3)



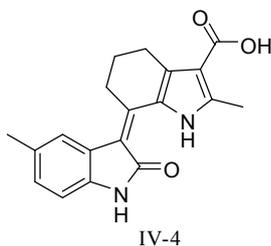
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 20, se hicieron reaccionar 5-cloroindolin-2-ona 0,47 g (2,8 mmol) y ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,5 g (2,6 mmol) durante 1 hora de 145 a 150 °C y se obtuvieron 0,28 g (31%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14,60(s, 1H, -NH-1), 12,04(s, 1H, -COOH), 11,04(s, 1H, -NH-1'), 7,60(s, 1H, H-4'), 7,42(d, 1H, J = 8,5 Hz, H-6'), 6,91(d, 1H, J = 8,2 Hz, H-7'), 3,08(t, 2H, -CH₂-4), 2,93(t, 2H, -CH₂-6), 2,54(s, 3H, -CH₃-2), 1,96(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 341,1 [M-H]⁻.

- 20 Ejemplo 23

Síntesis de ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (IV-4)



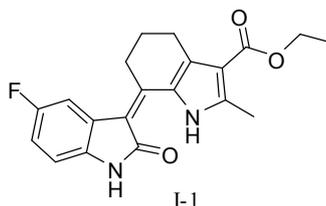
Procedimiento similar al Ejemplo 20, se hicieron reaccionar 5-metilindolin-2-ona 0,41 g (2,8 mmol) y 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,5 g (2,6 mmol) durante 13 horas de 80 a 90 °C y se obtuvieron 0,39 g (46%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14,66(s, 1H, -NH-1), 12,03(s, 1H, -COOH), 10,82(s, 1H, -NH-1'), 7,46(s, 1H, H-4'), 6,96(d, 1H, J = 7,70 Hz, H-6'), 6,80(d, 1H, J = 7,75 Hz, H-7'), 3,10(t, 2H, -CH₂-4), 2,93(t, 2H, -CH₂-6), 2,53(s, 3H, -CH₃-2), 2,32(s, 3H, -CH₃-5'), 1,95(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 323,2 [M+H]⁺; 321,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 24

- 10 Síntesis de 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxilato de etilo (I-1)



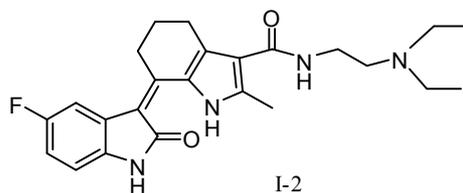
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 20, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,39 g (2,6 mmol) y 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxilato de etilo (S3) 0,5 g (2,3 mmol) durante 6 horas de 115 a 120 °C, después la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (4:1), para dar 0,22 g (27%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 20 ^1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 14,36(s, 1H, -NH-1), 7,74(s, 1H, -NH-1'), 7,36(d, 1H, J = 10,53 Hz, H-4'), 6,86~6,79(m, 2H, H-6', H-5'), 4,31(c, 2H, -CH₂CH₃), 3,10(t, 2H, -CH₂-4), 3,05(t, 2H, -CH₂-6), 2,62(s, 3H, -CH₃-2), 2,05(m, 2H, -CH₂-5), 1,38(t, 3H, -CH₂CH₃).

ESI-MS: 355,3 [M+H]⁺, 377,2 [M+Na]⁺; 353,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 25

- 25 Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-2)



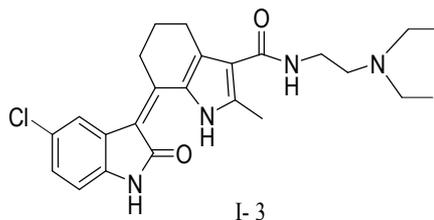
Se añadió TiCl_4 0,2 ml en una mezcla de 5-fluoroindolin-2-ona 0,12 g (0,79 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,2 g (0,69 mmol) en 10 ml de piridina anhidra. Después de agitar durante 10 horas de 100 a 110 °C, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica separada se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (30:1), para dar 0,09 g (31%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,32(s, 1H, -NH-1), 7,70(s, 1H, -NH-1'), 7,36(dd, 1H, $J = 10,62$ Hz, H-4'), 6,91~6,78(m, 2H, H-6', H-7'), 6,44(s a, 1H, -CONH-), 3,51(s a, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,11(t, 2H, -CH₂-4), 2,97(t, 2H, -CH₂-6), 2,62(s a, 9H, -CH₃-2, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,08(m, 2H, -CH₂-5), 1,07(s a, 6H, -(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26

Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-3)



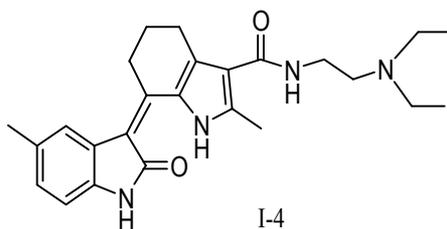
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-cloroindolin-2-ona 0,13 g (0,78 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,2 g (0,69 mmol) para dar 0,08 g (26%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 14,25(s, 1H, -NH-1), 8,55(s, 1H, -NH-1'), 7,55(s, 1H, H-4'), 7,10(dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-6'), 6,81(d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-7'), 6,48(s, 1H, -CONH-), 3,51(s, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,06(t, 2H, -CH₂-4), 2,89(t, 2H, -CH₂-6), 2,68(s, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 2,60(m, 7H, -CH₃-2, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,03(m, 2H, -CH₂-5), 1,05(t, 6H, -(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 441,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 463,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 439,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 27

Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-4)



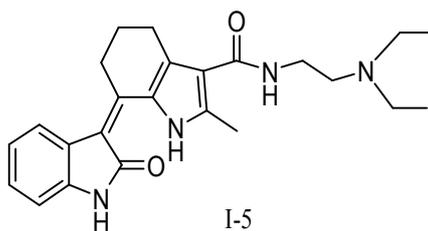
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-metilindolin-2-ona 0,12 g (0,82 mmol) y *N*-(2-(diethylamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,2 g (0,69 mmol) para dar 0,09 g (31%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,30(s, 1H, -NH-1), 8,11(s, 1H, -NH-1'), 7,42(s, 1H, H-4'), 6,97(d, 1H, J = 7,92 Hz, H-6'), 6,80(d, 1H, J = 7,83 Hz, H-7'), 6,47(s a, 1H, -CONH-), 3,51(m, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,14(t, 2H, -CH₂-4), 2,94(t, 2H, -CH₂-6), 2,68~2,57(m, 9H, -CH₃-2, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,38 (s, 3H, -CH₃-5'), 2,03(m, 2H, -CH₂-5), 1,05 (t, 6H, -(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 421,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 28

Síntesis de *N*-(2-(diethylamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-5)



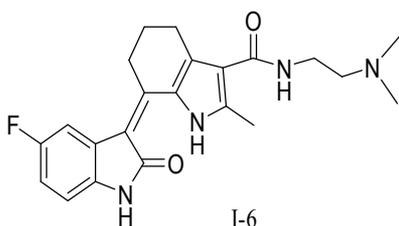
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar indolin-2-ona 0,11 g (0,83 mmol) y *N*-(2-(diethylamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,2 g (0,69 mmol) para dar 0,09 g (32%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,27(s, 1H, -NH-1), 8,06(s, 1H, -NH-1'), 7,62(s, 1H, J = 7,71 Hz, H-4'), 7,15(t, 1H, H-6'), 7,04(t, 1H, H-5'), 6,91(d, 1H, J = 7,56 Hz, H-7'), 6,46(s a, 1H, -CONH-), 3,51(m, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,15(t, 2H, -CH₂-4), 2,93(t, 2H, -CH₂-6), 2,67~2,59(m, 9H, -CH₃-2, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,05(m, 2H, -CH₂-5), 1,05(t, 6H, -(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 407,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

Síntesis de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-6)



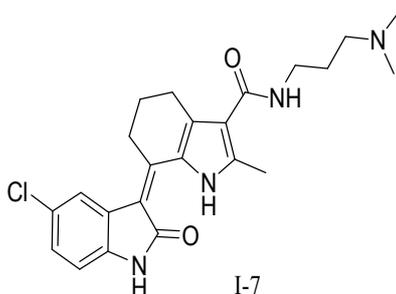
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,13 g (0,86 mmol) y *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-3) 0,18 g (0,68 mmol) para dar 0,09 g (33%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,21(s, 1H, -NH-1), 8,70(s, 1H, -NH-1'), 7,32(d, 1H, J = 12,07 Hz, H-4'), 6,87~6,76(m, 2H, H-6', H-7'), 6,59(s, 1H, -CONH-), 3,57(m, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 2,99(t, 2H, -CH₂-4), 2,76(t, 2H, -CH₂-6), 2,65(s, 2H, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂), 2,57(s, 3H, -CH₃-2), 2,38(s, 6H, -N(CH₃)₂), 1,94(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 397,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

- 10 Síntesis de *N*-(3-(dimetilamino)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-7)



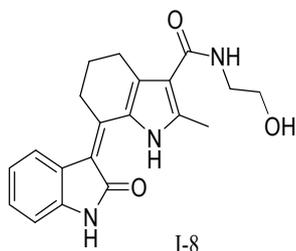
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-cloroindolin-2-ona 0,13 g (0,78 mmol) y *N*-(3-(dimetilamino)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-4) 0,2 g (0,72 mmol) para dar 0,10 g (33%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,25(s, 1H, -NH-1), 7,83(s, 1H, -NH-1'), 7,59(s, 1H, H-4'), 7,12(m, 2H, H-6', -CONH-), 6,83(d, 1H, J = 8,28 Hz, H-7'), 3,54(s, 2H, -CONHCH₂CH₂CH₂-), 3,11(s, 2H, -CH₂-4), 2,94(s, 2H, -CH₂-6), 2,60(s, 3H, -CH₃-2), 2,51(s, 2H, -CONHCH₂CH₂CH₂-), 2,28(s, 6H, -N(CH₃)₂), 2,07(m, 2H, -CH₂-5), 1,79(s, 2H, -CONHCH₂CH₂CH₂-);

- 20 ESI-MS: 427,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-8)



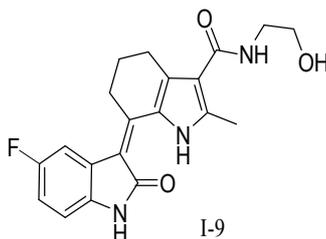
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar indolin-2-ona 0,11 g (0,83 mmol) y *N*-(2-hidroxi-etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-2) 0,17 g (0,72 mmol) para dar 0,07 g (28%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,49(s, 1H, -NH-1), 10,83(s, 1H, -NH-1'), 7,64(d, 1H, $J = 7,83$ Hz, H-4'), 7,26(t, 1H, -CONH-), 7,13(t, 1H, H-6'), 7,01~6,91(m, 2H, H-5', H-7'), 4,65(s a, 1H, -OH), 3,51(s, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,31(m, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,13(t, 2H, -CH₂-4), 2,84(t, 2H, -CH₂-6), 2,46(s, 3H, -CH₃-2), 1,99(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 352,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 374,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 350,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 32

- 10 Síntesis de *N*-(2-hidroxi-etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-9)



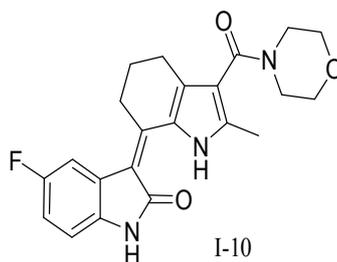
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,13 g (0,86 mmol) y *N*-(2-hidroxi-etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-2) 0,17 g (0,72 mmol) para dar 0,08 g (30%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,54(s, 1H, -NH-1), 10,84(s, 1H, -NH-1'), 7,44(dd, 1H, $J = 10,9$ Hz, H-4'), 7,26(t, 1H, -CONH-), 6,98~6,85(m, 2H, H-6', H-7'), 4,63(t, 1H, -OH), 3,52(c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,32(m, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,08(t, 2H, -CH₂-4), 2,85(t, 2H, -CH₂-6), 2,47(s, 3H, -CH₃-2), 1,98(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 368,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

- 20 Ejemplo 33

Síntesis de 2-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol (I-10)



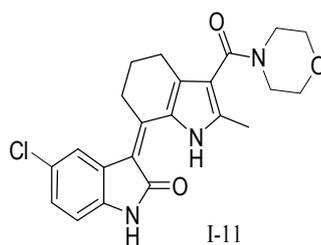
Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (IV-2) 0,15 g (0,46 mmol) y morfolina 0,13 g (1,5 mmol) para dar 0,12 g (66%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,23(s, 1H, -NH-1), 7,95(s, 1H, -NH-1'), 7,35(dd, 1H, $J = 10,58$ Hz, H-4'), 6,88~6,77(m, 2H, H-6', H-7'), 3,69(s, 4H, -N(CH₂CH₂)₂O), 3,63(s, 4H, -N(CH₂CH₂)₂O), 3,09(t, 2H, -CH₂-4), 2,70(t, 2H, -CH₂-6), 2,42(s, 3H, -CH₃-2), 2,06(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 396,2 [M+H]⁺, 418,2[M+Na]⁺, 434,0[M+K]⁺; 394,2[M-H]⁻.

Ejemplo 34

- 10 Síntesis de 2-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-7-[1,2-dihidro-5-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol (I-11)



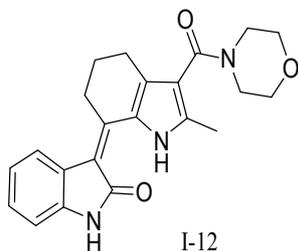
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (IV-3) 0,15 g (0,44 mmol) y morfolina 0,12 g (1,4 mmol) para dar 0,13 g (72%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 14,19(s, 1H, -NH-1), 7,90(s, 1H, -NH-1'), 7,59(s, 1H, H-4'), 7,12(dd, 1H, $J = 8,19$ Hz, H-6'), 6,82(d, 1H, $J = 8,23$ Hz, H-7'), 3,70(s, 4H, -N(CH₂CH₂)₂O), 3,63(s, 4H, -N(CH₂CH₂)₂O), 3,12(s, 2H, -CH₂-4), 2,71(s, 2H, -CH₂-6), 2,43(s, 3H, -CH₃-2), 2,06(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 412,2 [M+H]⁺, 434,1[M+Na]⁺; 410,2[M-H]⁻.

- 20 Ejemplo 35

Síntesis de 2-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol (I-12)



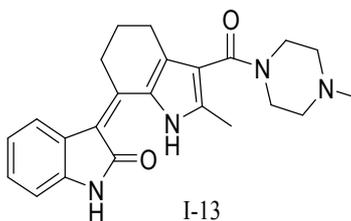
Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (IV-1) 0,14 g (0,45 mmol) y morfolina 0,13 g (1,5 mmol) para dar 0,12 g (71%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,20(s, 1H, -NH-1), 8,07(s, 1H, -NH-1'), 7,63(d, 1H, $J = 7,86$ Hz, H-4'), 7,16(t, 1H, H-6'), 7,05(t, 1H, H-5'), 6,90(dd, 1H, $J = 7,63$ Hz, H-7'), 3,70(s, 4H, -N(CH₂CH₂)₂O), 3,64(s, 4H, -N(CH₂CH₂)₂O), 3,15(t, 2H, -CH₂-4), 2,70(s, 2H, -CH₂-6), 2,42(s, 3H, -CH₃-2), 2,05(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 378,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 376,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 36

- 10 Síntesis de 2-metil-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol (I-13)



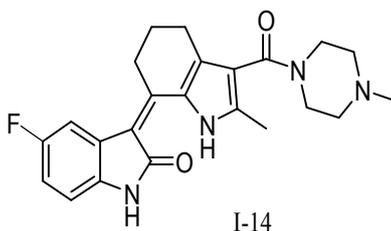
Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (IV-1) 0,15 g (0,49 mmol) y 1-metilpiperazina 0,15 g (1,5 mmol) para dar 0,14 g (73%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,17(s, 1H, -NH-1), 7,90(s, 1H, -NH-1'), 7,64(d, 1H, $J = 7,83$ Hz, H-4'), 7,15(t, 1H, H-6'), 7,05(t, 1H, H-5'), 6,91(d, 1H, $J = 7,60$ Hz, H-7'), 3,65(s, 4H, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 3,16(t, 2H, -CH₂-4), 2,70(s, 2H, -CH₂-6), 2,41(s, 7H, -CH₃-2, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,33(s, 3H, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,06(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 391,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 389,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

- 20 Ejemplo 37

Síntesis de 2-metil-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol (I-14)



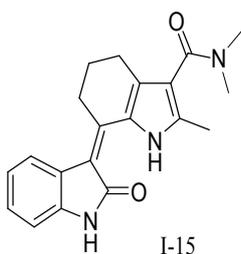
Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (IV-2) 0,15 g (0,46 mmol) y 1-metilpiperazina 0,15 g (1,5 mmol) para dar 0,14 g (75%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,21(s, 1H, -NH-1), 7,70(s, 1H, -NH-1'), 7,36(dd, 1H, J = 10,61 Hz, H-4'), 6,89~6,78(m, 2H, H-6', H-7'), 3,66(s a, 4H, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 3,11(t, 2H, -CH₂-4), 2,71(s, 2H, -CH₂-6), 2,42(s, 7H, -CH₃-2, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,35(s, 3H, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,06(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 409,3 [M+H]⁺; 407,3[M-H]⁻.

Ejemplo 38

- 10 Síntesis de *N,N*,2-trimetil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxamida (I-15)



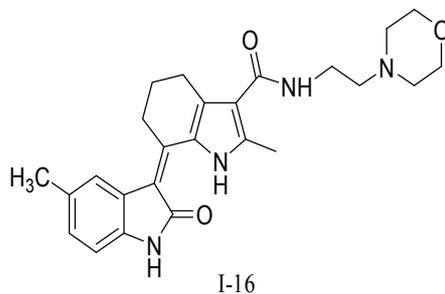
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (IV-1) 0,10 g (0,32 mmol), hidrocloreuro de dimetilamina 0,12 g (1,5 mmol) y DBU 0,23 g (1,5 mmol) para dar 50 mg (47%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 14,14(s, 1H, -NH-1), 7,85(s a, 1H, -NH-1'), 7,63(s, 1H, J = 7,90 Hz, H-4'), 7,15(t, 1H, H-6'), 7,04(t, 1H, H-5'), 6,90(d, 1H, J = 7,64 Hz, H-7'), 3,16(s, 2H, -CH₂-4), 3,06(s, 3H, -NCH₃(CH₃)), 2,71(s, 2H, -CH₂-6), 2,40(s, 3H, -CH₃-2), 2,04(m, 2H, -CH₂-5), 1,57(s, 3H, -NCH₃(CH₃));

ESI-MS: 336,1 [M+H]⁺; 334,2 [M-H]⁻.

20 Ejemplo 39

Síntesis de *N*-(2-morfolinoetil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxamida (I-16)



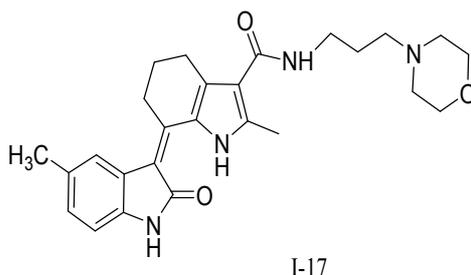
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-metilindolin-2-ona 0,12 g (0,82 mmol) y 2-metil-*N*-(2-morfolinoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-5) 0,21 g (0,69 mmol) para dar 0,10 g (33%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,34(s, 1H, -NH-1), 7,70(s, 1H, -NH-1'), 7,45(s, 1H, H-4'), 6,99(d, 1H, J = 7,71 Hz, H-6'), 6,82(d, 1H, J = 7,83 Hz, H-7'), 6,35(s a, 1H, -CONH-), 3,75(s, 4H, - $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,56 (s, 2H, -CONH CH_2), 3,16 (s, 2H, - CH_2 -4), 2,99 (s, 2H, - CH_2 -6), 2,63~2,55 (m, 9H, - CH_3 -2, - $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2,40 (s, 3H, - CH_3 -6'), 2,07(m, 2H, - CH_2 -5);

ESI-MS: 435,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 457,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 473,2 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

10 Ejemplo 40

Síntesis de *N*-(2-morfolinoetil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-17)



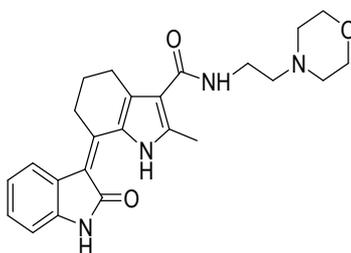
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-metilindolin-2-ona 0,15 g (1,02 mmol) y 2-metil-*N*-(3-morfolinopropil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-8) 0,27 g (0,85 mmol) para dar 0,13 g (34%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,32(s, 1H, -NH-1), 7,70(s, 1H, -NH-1'), 7,45(s, 1H, H-4'), 6,99(d, 1H, J = 7,26 Hz, H-6'), 6,82(d, 1H, J = 7,80 Hz, H-7'), 6,18(s a, 1H, -CONH-), 3,71(s a, 4H, - $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,57 (m, 2H, -CONH CH_2), 3,19 (t, 2H, - CH_2 -4), 2,97 (t, 2H, - CH_2 -6), 2,61(s, 3H, - CH_3 -2), 2,49(s a, 6H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2,40 (s, 3H, - CH_3 -6'), 2,13(m, 2H, - CH_2 -5), 1,82 (s, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$);

ESI-MS: 449,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 471,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 41

Síntesis de *N*-(2-morfolinoetil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-18)



I-18

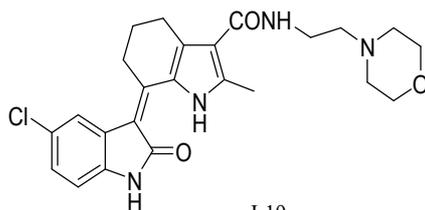
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar indolin-2-ona 0,11 g (0,83 mmol) y 2-metil-*N*-(2-morfolinoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-5) 0,20 g (0,65 mmol) para dar 0,10 g (37%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,33(s, 1H, -NH-1), 7,87(s, 1H, -NH-1'), 7,64(d, 1H, J = 7,89 Hz, H-4'), 7,17(t, 1H, H-6'), 7,09(t, 1H, H-5'), 6,94(d, 1H, J = 7,09 Hz, H-7'), 6,34(s a, 1H, -CONH-), 3,77(s a, 4H, - $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,58 (s a, 2H, -CONH CH_2), 3,19 (t, 2H, - CH_2 -4), 2,97 (s, 2H, - CH_2 -6), 2,63~2,56 (m, 9H, - CH_3 -2, - $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2,09(m, 2H, - CH_2 -5);

ESI-MS: 421,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 443,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

10 Ejemplo 42

Síntesis de *N*-(2-morfolinoetil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-19)



I-19

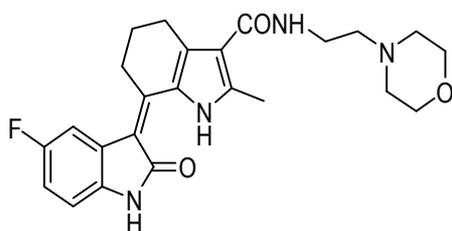
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-cloroindolin-2-ona 0,15 g (0,90 mmol) y 2-metil-*N*-(2-morfolinoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-5) 0,23 g (0,75 mmol) para dar 0,11 g (32%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,29(s, 1H, -NH-1), 7,80(s a, 1H, -NH-1'), 7,62(s, 1H, H-4'), 7,15(dd, 1H, J = 8,15 Hz, H-6'), 6,83(d, 1H, J = 8,19 Hz, H-7'), 6,35(s a, 1H, -CONH-), 3,74(s, 4H, - $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,56 (s, 2H, -CONH CH_2), 3,13 (t, 2H, - CH_2 -4), 2,98 (t, 2H, - CH_2 -6), 2,63~2,55 (m, 9H, - CH_3 -2, - $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2,12(m, 2H, - CH_2 -5);
- 20

ESI-MS: 455,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 43

Síntesis de *N*-(2-morfolinoetil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-20)



I-20

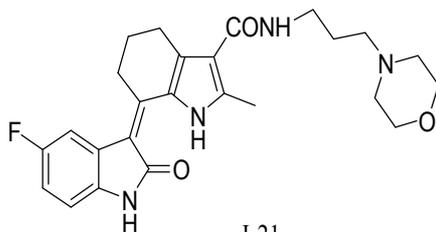
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y 2-metil-*N*-(2-morfolinoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-5) 0,23 g (0,75 mmol) para dar 0,12 g (36%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,40(s, 1H, -NH-1), 7,73(s a, 1H, -NH-1'), 7,42(dd, 1H, $J = 10,6$ Hz, H-4'), 6,95(m, 2H, H-6', H-7'), 6,37(s a, 1H, -CONH-), 3,78(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,58(s, 2H, $-\text{CONHCH}_2$), 3,19 (t, 2H, $-\text{CH}_2$ -4), 3,04(t, 2H, $-\text{CH}_2$ -6), 2,67~2,51 (m, 9H, $-\text{CH}_3$ -2, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2,16(m, 2H, $-\text{CH}_2$ -5);

ESI-MS: 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 461,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 44

- 10 Síntesis de *N*-(3-morfolinopropil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-21)



I-21

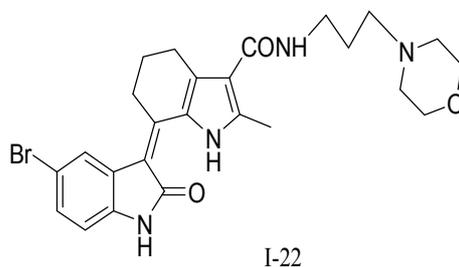
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y 2-metil-*N*-(3-morfolinopropil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-8) 0,23 g (0,75 mmol) para dar 0,11 g (30%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65(s, 1H, -NH-1'), 7,29(d, 1H, $J = 9,2$ Hz, H-4'), 6,82~6,72(m, 2H, H-6', H-7'), 6,15(s a, 1H, -CONH-), 3,62(s, 4H, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,46(m, 2H, $-\text{CONHCH}_2$), 3,05(t, 2H, $-\text{CH}_2$ -4), 2,87(t, 2H, $-\text{CH}_2$ -6), 2,53(s, 3H, $-\text{CH}_3$ -2), 2,49(s a, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2,01(m, 2H, $-\text{CH}_2$ -5), 1,76 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$);

- 20 ESI-MS: 453,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 475,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 491,2 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Ejemplo 45

Síntesis de *N*-(3-morfolinopropil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-bromo-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-22)



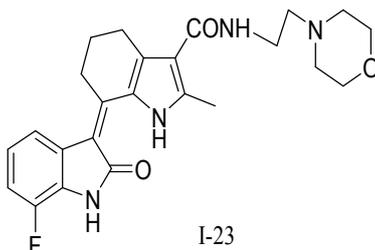
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-bromoindolin-2-ona 0,21 g (1,0 mmol) y 2-metil-*N*-(3-morfolinopropil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-8) 0,26 g (0,81 mmol) para dar 0,10 g (24%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,27(s, 1H, -NH-1), 7,76~7,72(d, 2H, -NH-1', H-4'), 7,27(m, 1H, H-6'), 6,80(d, 1H, J = 8,21 Hz, H-7'), 6,24(s a, 1H, -CONH-), 3,70(s a, 4H, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,56 (m, 2H, $-\text{CONHCH}_2$), 3,13 (t, 2H, $-\text{CH}_2-4$), 2,95 (t, 2H, $-\text{CH}_2-6$), 2,60(s, 3H, $-\text{CH}_3-2$), 2,50(s a, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2,10(m, 2H, $-\text{CH}_2-5$), 1,83 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

ESI-MS: 514,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 46

Síntesis de *N*-(2-morfolinoetil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-7-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-23)



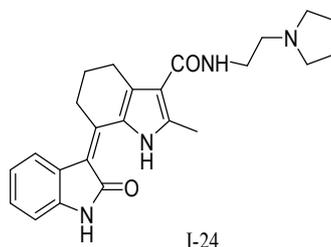
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 7-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y 2-metil-*N*-(2-morfolinoetil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-5) 0,23 g (0,75 mmol) para dar 0,11 g (33%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,47(s, 1H, -NH-1), 11,37(s, 1H, -NH-1'), 7,47(d, 1H, J = 7,2 Hz, H-4'), 7,32(t, 1H, -CONH-), 7,01(m, 2H, H-5', H-6'), 3,58(t, 4H, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,31(c, 2H, $-\text{CONHCH}_2$), 3,11(t, 2H, $-\text{CH}_2-4$), 2,85(t, 2H, $-\text{CH}_2-6$), 2,51(m, 5H, $-\text{CH}_3-2$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$), 2,42(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 1,96(m, 2H, $-\text{CH}_2-5$);

- 20 ESI-MS: 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 461,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 47

Síntesis de *N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-24)



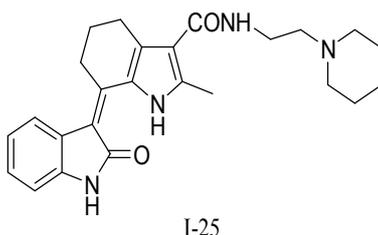
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar indolin-2-ona 0,15 g (1,12 mmol) y 2-metil-7-oxo-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-7) 0,26 g (0,90 mmol) para dar 0,15 g (41%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,16(s, 1H, -NH-1), 8,90(s, 1H, -NH-1'), 7,60(d, 1H, $J = 7,75$ Hz, H-4'), 7,16(t, 1H, H-6'), 7,07(t, 1H, H-5'), 6,90(dd, 1H, $J = 7,58$ Hz, H-7'), 6,61 (s a, 1H, -CONH-), 3,61 (d, 2H, $J = 4,29$ Hz, -CONHCH₂), 3,03 (t, 2H, -CH₂-4), 2,82(s, 2H, -CH₂-6), 2,70(s, 6H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂), 2,57(s, 3H, -CH₃-2), 1,95~1,85(m, 6H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂, -CH₂-5);

ESI-MS: 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 427,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

10 Ejemplo 48

Síntesis de *N*-(2-(piperidin-1-il)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-25)



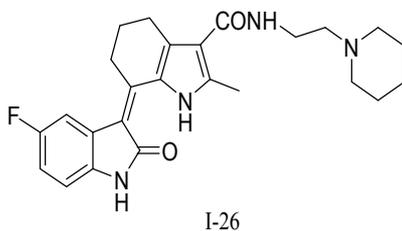
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar indolin-2-ona 0,15 g (1,12 mmol) y 2-metil-7-oxo-*N*-(2-(piperidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-6) 0,27 g (0,90 mmol) para dar 0,14 g (37%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,51(s, 1H, -NH-1), 10,89(s, 1H, -NH-1'), 7,64(d, 1H, $J = 7,85$ Hz, H-4'), 7,21(t, 1H, -CONH-), 7,12(t, 1H, H-6'), 6,97(t, 1H, H-5'), 6,92(d, 1H, $J = 7,53$ Hz, H-7'), 3,32(m, 2H, -CONHCH₂), 3,10(t, 2H, -CH₂-4), 2,84(t, 2H, -CH₂-6), 2,46(s, 3H, -CH₃-2), 2,40(m, 6H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂CH₂), 1,94(m, 2H, -CH₂-5); 1,51(m, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂CH₂); 1,39(m, 2H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂CH₂);

ESI-MS: 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 49

Síntesis de *N*-(2-(piperidin-1-il)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-26)



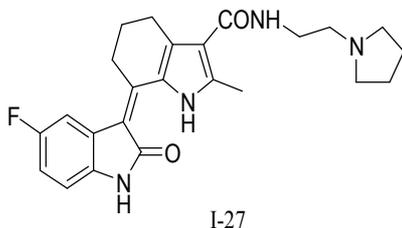
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y 2-metil-7-oxo-*N*-(2-(piperidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-6) 0,24 g (0,80 mmol) para dar 0,14 g (40%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,32(s, 1H, -NH-1'), 7,27(d, 1H, $J = 10,7$ Hz, H-4'), 6,81~6,70(m, 2H, H-6', H-7'), 6,47(s a, 1H, -CONH-), 3,48(c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 2,98(t, 2H, -CH₂-4), 2,81(t, 2H, -CH₂-6), 2,53~2,41(m, 9H, -CH₃-2, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂CH₂), 1,94(m, 2H, -CH₂-5), 1,53(s, 6H, -N(CH₂CH₂)₂CH₂);

ESI-MS: 437,2 [M+H]⁺; 459,2 [M+Na]⁺ .

Ejemplo 50

- 10 Síntesis de *N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-27)



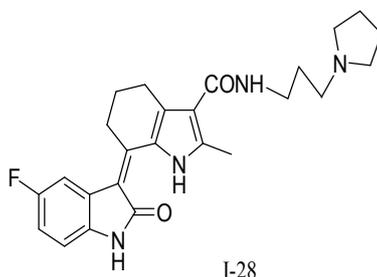
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y 2-metil-7-oxo-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-7) 0,23 g (0,80 mmol) para dar 0,12 g (35%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,53(s, 1H, -NH-1), 10,90(s, 1H, -NH-1'), 7,42(m, 2H, -CONH-, H-4'), 6,92~6,82(m, 2H, H-6', H-7'), 3,37(c, 2H, -CONHCH₂), 3,06(t, 2H, -CH₂-4), 2,81(t, 2H, -CH₂-6), 2,70(s, 6H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂), 2,43(s, 3H, -CH₃-2), 1,91(m, 2H, -CH₂-5), 1,72(s, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂);

ESI-MS: 423,1 [M+H]⁺; 445,1 [M+Na]⁺ .

- 20 Ejemplo 51

Síntesis de *N*-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-28)



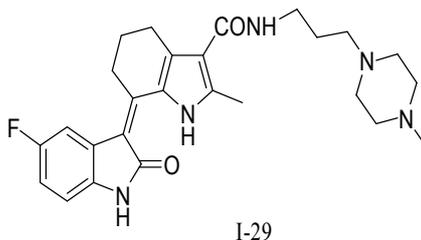
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y 2-metil-7-oxo-*N*-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-10) 0,23 g (0,75 mmol) para dar 0,10 g (31%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,55(s, 1H, -NH-1), 10,91(s, 1H, -NH-1'), 7,51(t, 1H, -CONH-), 7,46(dd, 1H, J = 10,87 Hz, H-4'), 6,95(t, 1H, H-6'), 6,89(dd, 1H, J = 8,5 Hz, H-7'), 3,28(c, 2H, -CONHCH $_2$), 3,09(t, 2H, -CH $_2$ -4), 2,84(t, 2H, -CH $_2$ -6), 2,50~2,45(m, 9H, -CH $_3$ -2, -CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$), 1,96(m, 2H, -CH $_2$ -5), 1,69(m, 6H, -CH $_2$ CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$);

ESI-MS: 437,2 [M+H] $^+$; 459,2 [M+Na] $^+$.

10 Ejemplo 52

Síntesis de *N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-29)



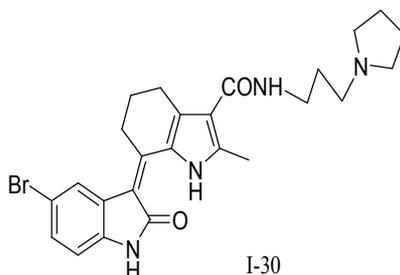
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y 2-metil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-11) 0,27 g (0,81 mmol) para dar 0,12 g (32%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,54(s, 1H, -NH-1), 10,91(s, 1H, -NH-1'), 7,46(m, 2H, -CONH-, H-4'), 6,95(t, 1H, H-6'), 6,87(dd, 1H, J = 8,4 Hz, H-7'), 3,22(c, 2H, -CONHCH $_2$ CH $_2$ -), 3,07(t, 2H, -CH $_2$ -4), 2,82(t, 2H, -CH $_2$ -6), 2,44(s, 3H, CH $_3$ -2), 2,34(m, 10H, -CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ NCH $_3$), 2,14(s, 3H, -NCH $_3$), 1,93(m, 2H, -CH $_2$ -5), 1,64(m, 2H, -NHCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ -);

ESI-MS: 466,3 [M+H] $^+$.

Ejemplo 53

Síntesis de *N*-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-bromo-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-30)



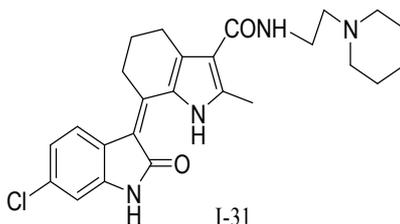
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-bromoindolin-2-ona 0,21 g (1,0 mmol) y 2-metil-7-oxo-*N*-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-10) 0,23 g (0,75 mmol) para dar 0,10 g (27%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,49(s, 1H, -NH-1), 11,02(s, 1H, -NH-1'), 7,72(s, 1H, H-4'), 7,50(t, 1H, -CONH-), 7,29(dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-6'), 6,87(d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-7'), 3,26(c, 2H, -CONHCH $_2$), 3,08(t, 2H, -CH $_2$ -4), 2,83(t, 2H, -CH $_2$ -6), 2,49(m, 9H, -CH $_3$ -2, -CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$), 1,95(m, 2H, -CH $_2$ -5), 1,67(m, 6H, -CH $_2$ CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$);

ESI-MS: 498,2 [M+H] $^+$.

Ejemplo 54

- 10 Síntesis de *N*-(2-(piperidin-1-il)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-6-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-31)



Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 6-cloroindolin-2-ona 0,17 g (1,0 mmol) y 2-metil-7-oxo-*N*-(2-(piperidin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-6) 0,24 g (0,80 mmol) para dar 0,13 g (36%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

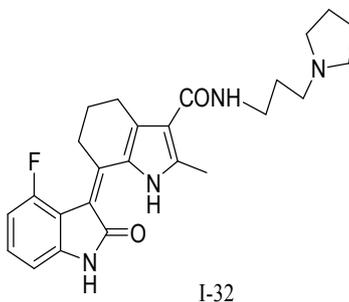
- 15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,38(s, 1H, -NH-1), 11,03(s, 1H, -NH-1'), 7,63(d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H-4'), 7,25(t, 1H, -CONH-), 7,02(dd, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-5'), 6,90(d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H-7'), 3,32(c, 2H, -CONHCH $_2$ CH $_2$ -), 3,08(t, 2H, -CH $_2$ -4), 2,84(t, 2H, -CH $_2$ -6), 2,46(s, 3H, -CH $_3$ -2), 2,40(m, 6H, -NHCH $_2$ CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ CH $_2$), 1,93(m, 2H, -CH $_2$ -5), 1,51(m, 4H, -N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ CH $_2$), 1,38(m, 2H, -N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ CH $_2$);

- 20 ESI-MS: 453,2 [M+H] $^+$.

Ejemplo 55

Síntesis de *N*-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-4-fluoro-

2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-32)



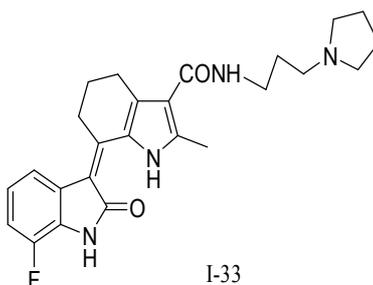
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 4-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y 2-metil-7-oxo-*N*-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-10) 0,24 g (0,80 mmol) para dar 0,12 g (34%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,31(s, 1H, -NH-1), 11,04(s, 1H, -NH-1'), 7,63(m, 1H, H-5'), 7,51(t, 1H, CONH-), 6,79(t, 1H, H-6'), 6,72(dd, 1H, $J = 9,0$ Hz, H-7'), 3,27(c, 2H, -CONHCH $_2$), 3,07(t, 2H, -CH $_2$ -4), 2,81(t, 2H, -CH $_2$ -6), 2,53(m, 6H, -CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$), 2,49(s, 3H, -CH $_3$ -2), 1,95(m, 2H, -CH $_2$ -5), 1,70(m, 6H, -NHCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ -, -CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$);

ESI-MS: 437,2 [M+H] $^+$; 459,2 [M+Na] $^+$.

10 Ejemplo 56

Síntesis de *N*-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-7-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-33)



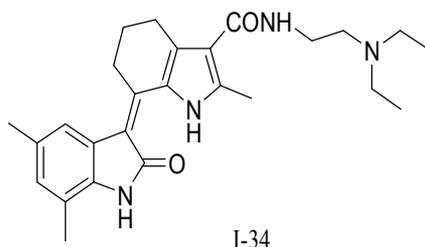
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 4-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y 2-metil-7-oxo-*N*-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-10) 0,24 g (0,80 mmol) para dar 0,11 g (32%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,52(s, 1H, -NH-1), 11,49(s, 1H, -NH-1'), 7,44(m, 2H, H-4', H-6'), 6,90(m, 2H, H-5', -CONH-), 3,25(c, 2H, -CONHCH $_2$), 3,09(t, 2H, -CH $_2$ -4), 2,81(t, 2H, -CH $_2$ -6), 2,48(m, 9H, -CH $_3$ -2, -CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$), 1,93(m, 2H, -CH $_2$ -5), 1,67(m, 6H, -CH $_2$ CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$);

- 20 ESI-MS: 437,3[M+H] $^+$.

Ejemplo 57

Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5,7-dimetil-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-34)



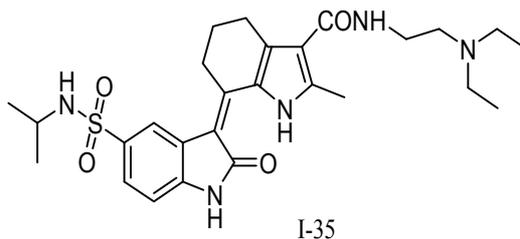
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5,7-dimetilindolin-2-ona 0,14 g (0,87 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,22 g (0,75 mmol) para dar 0,11 g (34%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,58(s, 1H, -NH-1), 10,75(s, 1H, -NH-1'), 7,29(s, 1H, H-4'), 7,18(t, 1H, -CONH-), 6,77(s, 1H, H-6'), 3,28(c, 2H, -CONHCH $_2$), 3,06(t, 2H, -CH $_2$ -4), 2,82(t, 2H, -CH $_2$ -6), 2,50~2,41(m, 9H, -CH $_3$ -2, -CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_3$) $_2$), 2,28(s, 3H, -CH $_3$ -5'), 2,20(s, 3H, -CH $_3$ -7'), 1,93(m, 2H, -CH $_2$ -5), 0,96(t, 6H, -CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_3$) $_2$);

ESI-MS: 435,2 [M+H] $^+$.

Ejemplo 58

- 10 Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[*N*-isopropil-1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-5-sulfonamida-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-35)



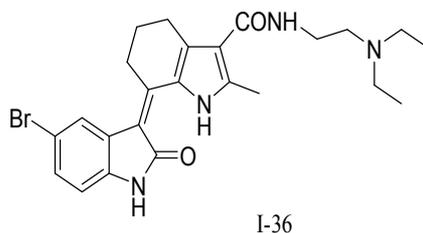
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar *N*-isopropil-2-oxoindolina-5-sulfonamida 0,26 g (1,0 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,26 g (0,90 mmol) para dar 0,08 g (17%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,42(s, 1H, -NH-1), 11,30(s, 1H, -NH-1'), 8,03(s, 1H, -SO $_2$ NH-), 7,60(dd, 1H, J = 8,2 Hz, H-6'), 7,46(d, 1H, J = 7,0 Hz, H-4'), 7,29(t, 1H, -CONH-), 7,06(d, 1H, J = 8,2 Hz, H-7'), 3,28(m, 2H, -CONHCH $_2$), 3,16(m, 3H, -CH-, -CH $_2$ -4), 2,87(t, 2H, -CH $_2$ -6), 2,51(m, 9H, -CH $_3$ -2, -CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_3$) $_2$), 1,99(m, 2H, -CH $_2$ -5), 0,97(m, 12H, -CH(CH $_3$) $_2$, -CH $_2$ N(CH $_2$ CH $_3$) $_2$);

- 20 ESI-MS: 528,3 [M+H] $^+$.

Ejemplo 59

Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-bromo-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-36)



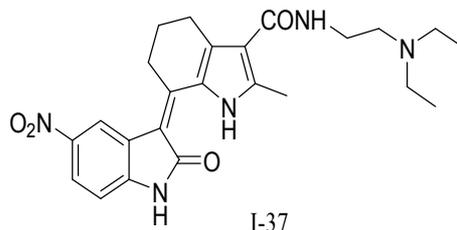
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-bromoindolin-2-ona 0,21 g (1,0 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,22 g (0,75 mmol) para dar 0,10 g (27%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,23(s, 1H, -NH-1), 8,23(s, 1H, -NH-1'), 7,71(s, 1H, H-4'), 7,24(d, 1H, J = 1,75 Hz, H-6'), 6,79(d, 1H, J = 8,2 Hz, H-7'), 6,47(s a, 1H, -CONH-), 3,50(c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,09(t, 2H, -CH₂-4), 2,92(t, 2H, -CH₂-6), 2,68~2,55(m, 9H, -CH₃-2, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,08(m, 2H, -CH₂-5), 1,03(t, 6H, -(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 486,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

- 10 Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-nitro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-37)



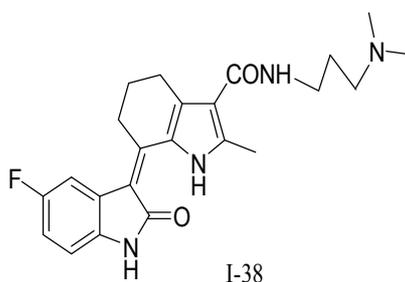
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-nitroindolin-2-ona 0,18 g (1,0 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,22 g (0,75 mmol) para dar 0,12 g (35%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,29(s, 1H, -NH-1), 11,51(s a, 1H, -NH-1'), 8,38(s, 1H, H-4'), 8,06(dd, 1H, J = 8,6 Hz, H-6'), 7,31(t, 1H, -CONH-), 7,04(d, 1H, J = 8,6 Hz, H-7'), 3,27(c, 2H, -CONHCH₂), 3,18(t, 2H, -CH₂-4), 2,86(t, 2H, -CH₂-6), 2,56~2,49(m, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,47(s, 3H, -CH₃-2), 1,98(m, 2H, -CH₂-5), 0,98(t, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂);

- 20 ESI-MS: 452,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

Síntesis de *N*-(3-(dimetilamino)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-38)



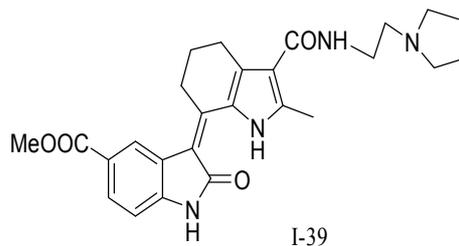
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y *N*-(3-(dimetilamino)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-4) 0,22 g (0,80 mmol) para dar 0,11 g (34%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,30(s, 1H, -NH-1), 7,79(s, 1H, -NH-1'), 7,36(dd, 1H, $J = 10,49$ Hz, H-4'), 7,09(s a, 1H, -CONH-), 6,85(m, 2H, H-6', H-7'), 3,55(c, 2H, -CONHCH₂), 3,11(t, 2H, -CH₂-4), 2,96(t, 2H, -CH₂-6), 2,60(s, 3H, -CH₃-2), 2,56(s, 2H, -CH₂CH₂N(CH₃)₂), 2,32(s, 6H, -N(CH₃)₂), 2,08(m, 2H, -CH₂-5), 1,82(s, 2H, -CH₂CH₂N(CH₃)₂);

ESI-MS: 411,2 [M+H]⁺ ; 433,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 62

- 10 Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-metoxi carbonil-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-39)



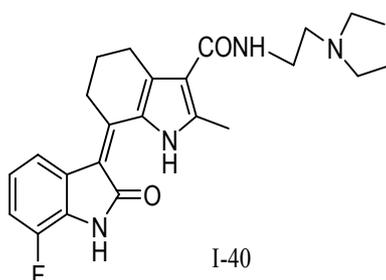
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 2-oxoindolina-5-carboxilato de metilo 0,19 g (1,0 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,26 g (0,90 mmol) para dar 0,13 g (31%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,18 (s, 1H, -NH-1), 8,32 (s, 1H, H-4'), 8,15 (s, 1H, -NH-1'), 7,90 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-6'), 6,95 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-7'), 6,46 (s a, 1H, -CONH-), 3,93(s, 3H, -OCH₃), 3,51 (c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,25 (t, 2H, -CH₂-4), 2,96 (t, 2H, -CH₂-6), 2,67~2,55 (m, 9H, -CH₃-2, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,08 (m, 2H, -CH₂-5), 1,06 (t, 6H, -(CH₂CH₃)₂);

- 20 ESI-MS: 465,2 [M+H]⁺ ; 487,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 63

Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-7-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-40)



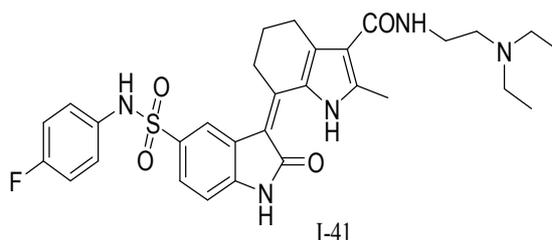
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 7-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,22 g (0,75 mmol) para dar 0,11 g (34%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,22(s, 1H, -NH-1), 9,41(s, 1H, -NH-1'), 7,31(dd, 1H, $J = 7,36$ Hz, H-4'), 6,86(m, 2H, H-5', H-6'), 6,39(s, 1H, -CONH-), 3,43(c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,05(t, 2H, -CH₂-4), 2,87(t, 2H, -CH₂-6), 2,67~2,55(m, 9H, -CH₃-2, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,00(m, 2H, -CH₂-5), 0,97(t, 6H, -(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 425,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

- 10 Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[*N*-(4-fluorofenil)-1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-5-sulfonamida-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-41)



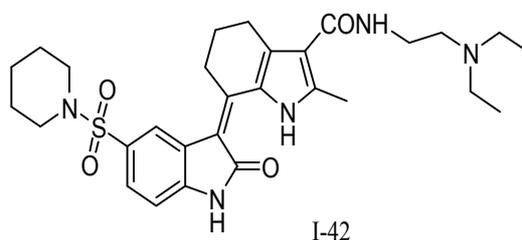
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar *N*-(4-fluorofenil)-2-oxoindolina-5-sulfonamida 0,31 g (1,0 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,26 g (0,90 mmol) para dar 0,10 g (19%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,34(s, 1H, -NH-1), 11,31(s, 1H, -NH-1'), 9,97(s, 1H, -SO₂NH-), 7,78(s, 1H, H-4'), 7,51(dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-6'), 7,30(t, 1H, -CONH-), 7,09(m, 4H, 4-F-Ph), 7,00(d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-7'), 3,27(c, 2H, -CONHCH₂), 2,89(m, 4H, -CH₂-4, -CH₂-6), 2,53(m, 6H, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,47(s, 3H, -CH₃-2), 1,94(m, 2H, -CH₂-5), 1,00(t, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂);

- 20 ESI-MS: 580,3 [M+H]⁺;

Ejemplo 65

Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-5-sulfonamida-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-42)



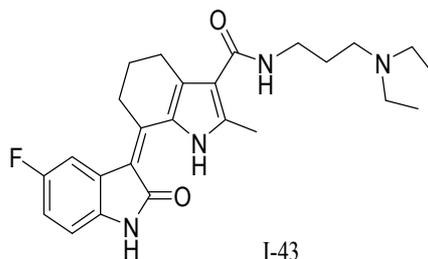
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-(piperidin-1-ilsulfonil)indolin-2-ona 0,28 g (1,0 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,26 g (0,90 mmol) para dar 0,11 g (22%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,41(s, 1H, -NH-1), 11,37(s, 1H, -NH-1'), 7,84(s, 1H, H-4'), 7,52(dd, 1H, J = 8,2 Hz, H-6'), 7,29(t, 1H, -CONH-), 7,12(d, 1H, J = 8,2 Hz, H-7'), 3,29(t, 2H, -CONHCH₂), 3,14(t, 2H, -CH₂-4), 2,87(m, 6H, -CH₂-6, -SO₂N(CH₂CH₂)₂CH₂), 2,51(m, 9H, -CH₃-2, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 1,98(m, 2H, -CH₂-5), 1,54(m, 4H, -SO₂N(CH₂CH₂)₂CH₂), 1,35(m, 2H, -SO₂N(CH₂CH₂)₂CH₂), 0,96(t, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 554,3 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 66

Síntesis de *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-43)



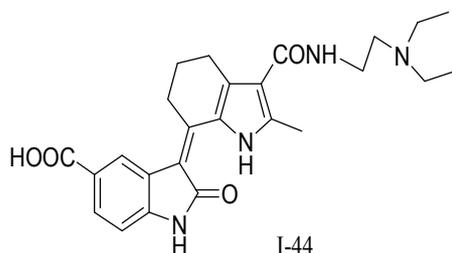
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-9) 0,23 g (0,75 mmol) para dar 0,12 g (36%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,54(s, 1H, -NH-1), 10,91(s, 1H, -NH-1'), 7,52(t, 1H, -CONH-), 7,45(d, 1H, J = 10,7 Hz, H-4'), 6,92(m, 2H, H-6', H-7'), 3,26(c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,05(t, 2H, -CH₂-4), 2,82(t, 2H, -CH₂-6), 2,49~2,44(m, 9H, CH₃-2, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 1,95(m, 2H, -CH₂-5), 1,61(m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂-), 1,01(t, 6H, -CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 439,2 [M+H]⁺; 461,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 67

Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-carboxil-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-44)



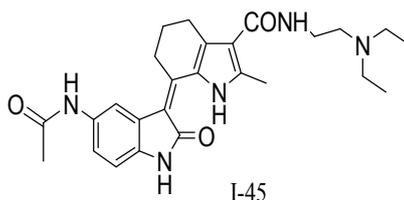
Se disolvió *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-metoxi carbonil-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-39) 123 mg (0,26 mmol) en 12 ml de MeOH/H₂O(3:1), después se añadieron 5 ml de LiOH ac. (4 mol/l). La mezcla se agitó durante 15 horas a 5 °C, se acidificó con HCl ac. 2 mol/l a pH 6. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en condiciones de vacío para dar 70 mg (60%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,35(s, 1H, -NH-1), 11,18(s, 1H, -NH-1'), 8,18(s, 1H, H-4'), 7,77(d, 1H, J = 7,9 Hz, H-6'), 7,33(t, 1H, -CONH-), 7,04(d, 1H, J = 8,1 Hz, H-7'), 3,32(c, 2H, -CONHCH₂), 3,16(t, 2H, -CH₂-4), 2,85(t, 2H, -CH₂-6), 2,62(m, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,46(s, 3H, -CH₃-2), 1,98(m, 2H, -CH₂-5), 1,00(t, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 451,2 [M+H]⁺; 473,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 68

Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-carboxil -2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-45)



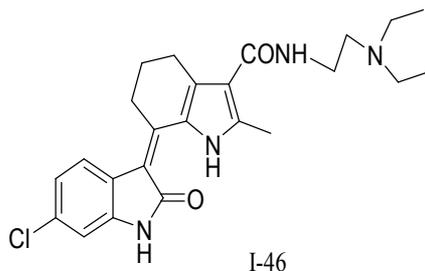
Se añadieron polvo de hierro 0,1 g and 6 mol/l HCl ac. 1 ml a una suspensión de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-nitro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-37) 0,10 g (0,22 mmol) en 20 ml de agua. La mezcla se agitó durante 40 horas a 30 °C en una atmósfera de N₂, después, el polvo de hierro se retiró por filtración. El filtrado se basificó a pH aproximadamente 10 con solución saturada de K₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se añadieron cloruro de acetilo 30 mg (0,38 mmol) y una gota de piridina al filtrado y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, después se añadieron una pequeña cantidad de agua enfriada con hielo para detener la reacción. La mezcla se basificó a pH aproximadamente 10 con solución ac. de K₂CO₃, después la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (25:1), para dar 47 mg (46%) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,50(s, 1H, -NH-1), 10,77(s, 1H, -NH-1'), 9,75(s, 1H, CH₃CONH-), 7,84(s, 1H, H-4'), 7,35(d, 1H, J = 8,2 Hz, H-6'), 7,18(s a, 1H, -CONH-), 6,77(d, 1H, J = 8,2 Hz, H-7'), 3,29(m, 2H, -CONHCH₂), 3,00(t, 2H, -CH₂-4), 2,79(t, 2H, -CH₂-6), 2,44(m, 9H, -CH₃-2, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 1,96~1,85(m, 5H, -CH₂-5, CH₃CO-), 0,98(t, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 464,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-6-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-46)



5

Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 6-cloroindolin-2-ona 0,17 g (1,0 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,23 g (0,80 mmol) para dar 0,12 g (34%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

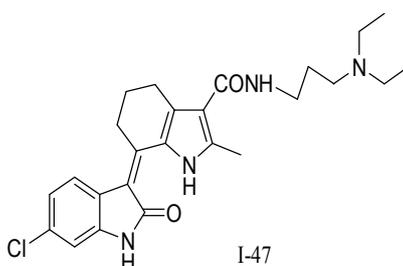
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,16 (s, 1H, -NH-1), 8,02(s, 1H, -NH-1'), 7,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-4'), 7,02 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, H-5'), 6,90(d, 1H, J = 2 Hz, H-7'), 6,45(s a, 1H, -CONH-), 3,49 (c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,07(t, 2H, -CH₂-4), 2,90(t, 2H, -CH₂-6), 2,67~2,55(m, 9H, -CH₃-2, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,07 (m, 2H, -CH₂-5), 1,03 (t, 6H, -(CH₂CH₃)₂);

10

ESI-MS: 441,2 [M+H]⁺; 463,1 [M+Na]⁺.

Ejemplo 70

15 Síntesis de *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-6-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-47)



20

Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 6-cloroindolin-2-ona 0,17 g (1,0 mmol) y *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-9) 0,23 g (0,75 mmol) para dar 0,11 g (32%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

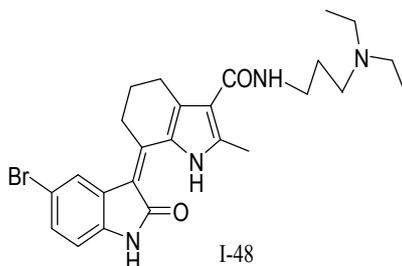
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,37(s, 1H, -NH-1), 11,03(s, 1H, -NH-1'), 7,63(d, 1H, J = 8,5 Hz, H-4'), 7,52(t, 1H, -CONH-), 7,02(dd, 1H, J = 8,4 Hz, H-5'), 6,91(d, 1H, J = 2 Hz, H-7'), 3,25(c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,08(t, 2H, -CH₂-4), 2,84(t, 2H, -CH₂-6), 2,52(m, 6H, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,45(s, 3H, -CH₃-2), 1,93(m, 2H, -CH₂-5), 1,65(s a, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂-), 0,97(s, 6H, -N(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 455,2 [M+H]⁺ ; 477,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 71

Síntesis de *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-bromo-

2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-48)



5

Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-bromoindolin-2-ona 0,21 g (1,0 mmol) y *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-9) 0,23 g (0,75 mmol) para dar 0,13 g (35%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

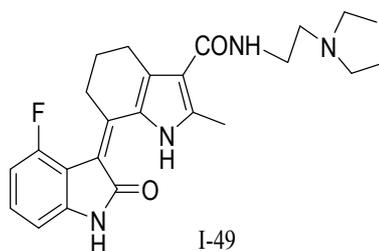
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,47(s, 1H, -NH-1), 11,03(s, 1H, -NH-1'), 7,72(d, 1H, J = 1,5 Hz, H-4'), 7,52(t, 1H, -CONH-), 7,29(dd, 1H, J = 8,2 Hz, H-6'), 6,87(d, 1H, J = 8,2 Hz, H-7'), 3,24(c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,08(t, 2H, -CH₂-4), 2,82(t, 2H, -CH₂-6), 2,46~2,40(m, 9H, -CH₃-2, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 1,96(m, 2H, -CH₂-5), 1,61(m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂-), 0,94(t, 6H, -N(CH₂CH₃)₂);

10

ESI-MS: 500,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

15 Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-4-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-49)



20

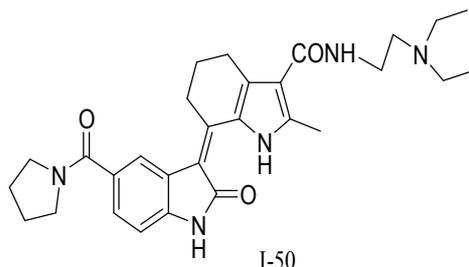
Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 4-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,23 g (0,79 mmol) para dar 0,13 g (39%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,20(s, 1H, -NH-1), 9,56(s, 1H, -NH-1'), 7,49(c, 1H, H-6'), 6,83(dd, 1H, J = 8,69 Hz, H-7'), 6,68(t, 1H, H-5'), 6,50(s a, 1H, -CONH-), 3,51(m, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,05(t, 2H, -CH₂-4), 2,89(t, 2H, -CH₂-6), 2,67~2,55(m, 9H, -CH₃-2, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,04(m, 2H, -CH₂-5), 1,06(t, 6H, -(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 425,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-50)



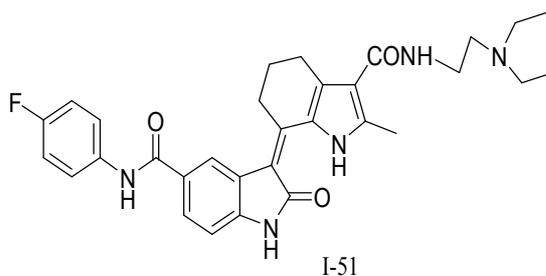
- 5 Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-carboxil-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-44) 50 mg (0,11 mmol) y pirrolidina 71 mg (1,0 mmol) para dar 38 mg (69%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,45(s, 1H, -NH-1), 11,05(s, 1H, -NH-1'), 7,76(s, 1H, H-4'), 7,34(dd, 1H, J = 8,0 Hz, H-6'), 7,25(t, 1H, -CONH-), 6,94(d, 1H, J = 8,0 Hz, H-7'), 3,48(t, 4H, -N(CH₂CH₂)₂), 3,28(c, 2H, -CONHCH₂), 3,10(t, 2H, -CH₂-4), 2,85(t, 2H, -CH₂-6), 2,51(m, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,47(s, 3H, -CH₃-2), 1,86(m, 2H, -CH₂-5), 1,85(s a, 4H, -N(CH₂CH₂)₂), 0,97(t, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 504,3 [M+H]⁺; 526,3 [M+Na]⁺.

Ejemplo 74

- 15 Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[*N*-(4-fluorofenil)-5-carboxamida-1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-51)



- 20 Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-carboxil-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-44) 50 mg (0,11 mmol) y 4-fluorobenzanamina 0,10 g (0,9 mmol) para dar 43 mg (72%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

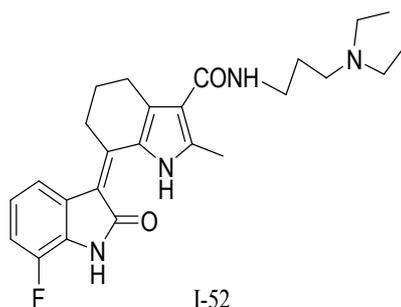
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,45(s, 1H, -NH-1), 11,23(s, 1H, -NH-1'), 10,21(s, 1H, -CONH-ph), 8,18(s, 1H, H-4'), 7,78(m, 3H, ph, H-6'), 7,29(s a, 1H, -CONH-), 7,21(t, 2H, ph), 7,03(d, 1H, J = 8,1 Hz, H-7'), 3,24(c, 2H, -CONHCH₂), 2,87(s, 2H, -CH₂-4), 2,57~2,49 (m, 11H, -CH₂-6, -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₃-2), 1,98(m, 2H, -CH₂-5), 1,00(s, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂);

- 25 ESI-MS: 544,3[M+H]⁺.

Ejemplo 75

Síntesis de *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-7-fluoro-

2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-52)



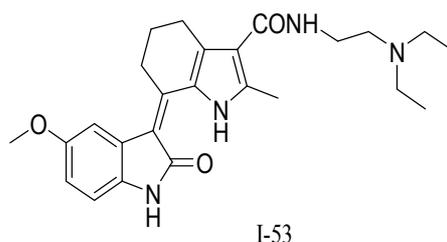
- 5 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 7-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-9) 0,23 g (0,75 mmol) para dar 0,11 g (33%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,24(s, 1H, -NH-1), 8,47(s, 1H, -NH-1'), 7,41(d, 1H, $J = 7,65$ Hz, H-4'), 6,95(m, 3H, H-5', H-6', -CONH-), 3,56(c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,17(t, 2H, -CH₂-4), 2,96(t, 2H, -CH₂-6), 2,61(s, 3H, -CH₃-2), 2,54(m, 6H, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,07(m, 2H, -CH₂-5), 1,76(m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂-), 1,01(t, 6H, -(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 439,2 [M+H]⁺; 461,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 76

Síntesis de *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-metoxi-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-53)

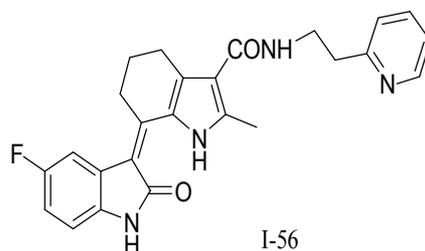


- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 25, se hicieron reaccionar 5-metoxiindolin-2-ona 0,16 g (1,0 mmol) y *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-1) 0,22 g (0,75 mmol) para dar 0,12 g (37%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,33(s, 1H, -NH-1), 7,73(s, 1H, -NH-1'), 7,23(d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H-4'), 7,90(d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-6'), 6,95(d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-7'), 6,42(s, 1H, -CONH-), 3,83(s, 3H, -OCH₃), 3,50(c, 2H, -CONHCH₂CH₂-), 3,14(t, 2H, -CH₂-4), 2,95(t, 2H, -CH₂-6), 2,66~2,53(m, 9H, -CH₃-2, -NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,08(m, 2H, -CH₂-5), 1,05(t, 6H, -(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 437,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 77



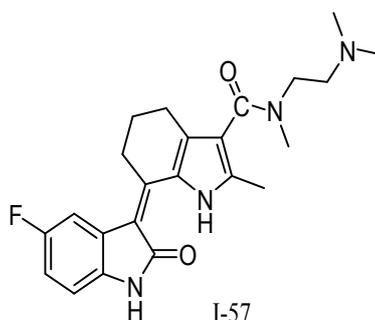
Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (IV-2) 0,10 g (0,46 mmol) y 2-(piridin-2-il)etanamina 85 mg (0,70 mmol). La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se basificó a pH aproximadamente 10 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (8:1), para dar 0,07 g (35%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,54(s, 1H, -NH-1), 10,91(s, 1H, -NH-1'), 8,52(d, 1H, Py-6), 7,74(t, 1H, Py-4), 7,56(t, 1H, -CONH-), 7,45(dd, 1H, J = 10,80 Hz, H-4'), 7,31(d, 1H, J = 7,78 Hz, Py-3), 7,23(t, 1H, Py-5), 6,95(t, 1H, H-6'), 6,87(dd, 1H, J = 8,4 Hz, H-7'), 3,60(c, 2H, -CONHCH₂), 3,06(t, 2H, -CH₂-4), 2,99(t, 2H, -CH₂-Py), 2,72(t, 2H, -CH₂-6), 2,40(s, 3H, -CH₃-2), 1,90(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 431,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 453,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 80

Síntesis de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-*N*,2-dimetil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxamida (I-57)



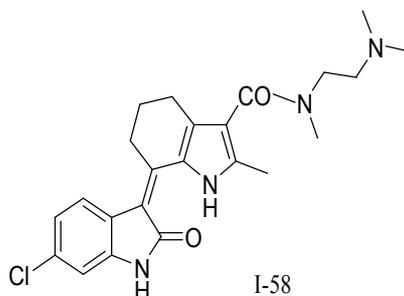
Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (IV-2) 0,10 g (0,46 mmol) y *N,N,N'*-trimetil-1,2-etilendiamina 71 mg (0,70 mmol) para dar 0,10 g (53%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,46(s, 1H, -NH-1), 10,89(s, 1H, -NH-1'), 7,44(dd, 1H, J = 10,9 Hz, H-4'), 6,95(t, 1H, H-6'), 6,86(dd, 1H, J = 8,4 Hz, H-7'), 3,50(s a, 2H, -CON(CH₃)CH₂-), 3,08(s, 2H, -CH₂-4), 2,92(s, 3H, -CON(CH₃)-), 2,56(s, 2H, -CH₂-6), 2,42(s a, 2H, -CH₂N(CH₃)₂), 2,29(s, 3H, -CH₃-2), 2,18(s a, 2H, -CH₂-5), 1,96(m, 6H, -N(CH₃)₂);

ESI-MS: 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 433,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 81

Síntesis de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-*N*,2-dimetil-7-[1,2-dihidro-6-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-58)



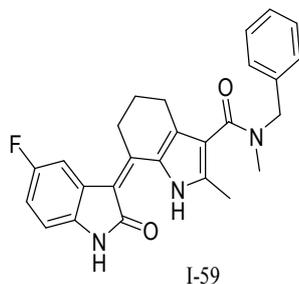
- 5 Procedimiento similar al Ejemplo 20, se hicieron reaccionar 6-cloroindolin-2-ona 0,10 g (0,6 mmol) y ácido 2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (S4) 0,18 g (0,55 mmol) para dar ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-6-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico 0,16 g en forma de un sólido en bruto de color pardo. Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar el producto en bruto mencionado anteriormente sin purificación adicional y *N,N,N'*-trimetil-1,2-etilendiamina 60 mg (0,59 mmol) para dar 0,05 g (19%)
- 10 del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,30(s, 1H, -NH-1), 11,14(s, 1H, -NH-1'), 7,63(d, 1H, J = 8,5 Hz, H-4'), 7,01(d, 1H, J = 8,3 Hz, H-5'), 6,90(s, 1H, H-7'), 3,50(m, 2H, -CON(CH₃)CH₂-), 3,08(s, 2H, -CH₂-4), 2,92(s, 3H, -CON(CH₃)-), 2,59(s, 2H, -CH₂-6), 2,42(s a, 2H, -CH₂N(CH₃)₂), 2,29(s, 3H, -CH₃-2), 2,18(s a, 2H, -CH₂-5), 1,93(m, 6H, -N(CH₃)₂);

ESI-MS: 427,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 82

Síntesis de *N*-bencil-*N*,2-dimetil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-59)



- 20 Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (IV-2) 0,10 g (0,46 mmol) y *N*-metil-bencilamina 85 mg (0,70 mmol) para dar 0,13 g (66%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

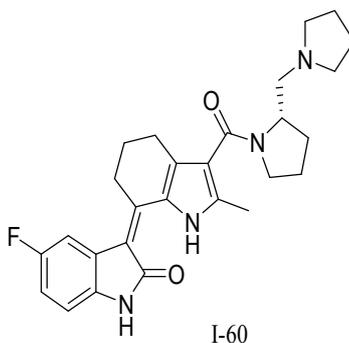
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,51(s, 1H, -NH-1), 10,91(s, 1H, -NH-1'), 7,40(m, 6H), 6,95(t, 1H), 6,87(t, 1H), 4,62(s, 2H, ph-CH₂-), 3,09(s, 2H, -CH₂-4), 2,84(s, 3H, -NCH₃), 2,64(s, 2H, -CH₂-6), 2,33(s, 3H, -CH₃-2), 1,97(m, 2H,

-CH₂-5);

ESI-MS: 430,2 [M+H]⁺ ; 452,1 [M+Na]⁺ .

Ejemplo 83

5 Síntesis de 2-metil-3-[(S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-carbonil]-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (I-60)



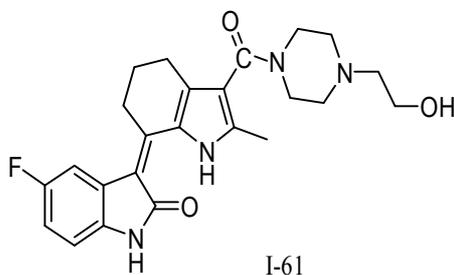
Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (IV-2) 0,10 g (0,46 mmol) y (S)-1,2'-metilendipirrolidina 0,11 g (0,71 mmol) para dar 0,12 g (56%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,47(s, 1H, -NH-1), 10,90(s, 1H, -NH-1'), 7,44(dd, 1H, J = 10,7 Hz, H-4'), 6,98~6,84(m, 2H, H-6', H-7'), 4,29(s a, 1H), 3,08(m, 2H, -CH₂-4), 2,63~2,49(m, 10H), 2,31(s, 3H, -CH₃-2), 1,99~1,84(m, 6H), 1,62(s a, 4H)

ESI-MS: 463,2 [M+H]⁺ .

Ejemplo 84

15 Síntesis de 2-metil-3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carbonil]-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (I-61)



20 Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3H-indol-(Z)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolo-3-carboxílico (IV-2) 0,10 g (0,46 mmol) y 2-(piperazin-1-il)etanol 0,09 g (0,70 mmol) para dar 0,10 g (50%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

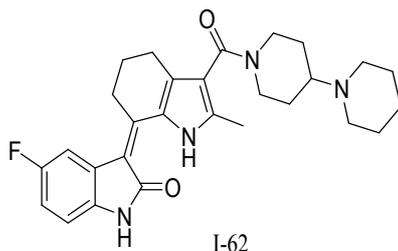
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,50(s, 1H, -NH-1), 10,90(s, 1H, -NH-1'), 7,44(dd, 1H, J = 10,9 Hz, H-4'), 6,95(t, 1H, H-6'), 6,88(dd, 1H, J = 8,1 Hz, H-7'), 4,42(t, 1H, -OH), 3,47(m, 6H, -CON(CH₂CH₂)₂N-CH₂-, -CH₂-OH) , 3,08(t,

2H, -CH₂-4), 2,59(t, 2H, -CH₂-6), 2,40(6H, -CH₂-N(CH₂CH₂)₂N-), 2,31(s, 3H, CH₃-2), 1,94(s a, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 439,2 [M+H]⁺; 461,1 [M+Na]⁺.

Ejemplo 85

5 Síntesis de 2-metil-3-(1,4'-bipiperidin-1'-carbonil)-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol (I-62)



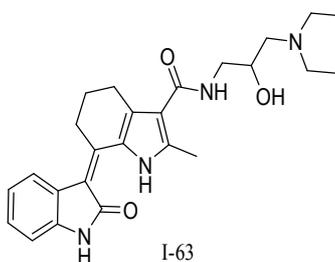
Procedimiento similar al Ejemplo 2, se hicieron reaccionar ácido 2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxílico (IV-2) 0,10 g (0,46 mmol) y 1,4'-bipiperidina 0,12 g (0,71 mmol) para dar 0,14 g (64%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,49(s, 1H, -NH-1), 10,90(s, 1H, -NH-1'), 7,45(dd, 1H, J = 10,9 Hz, H-4'), 6,95(t, 1H, H-6'), 6,88(dd, 1H, J = 7,0 Hz, H-7'), 3,09(s, 2H, -CH₂-4), 2,59(s, 2H, -CH₂-6), 2,50(m, 4H, piperidina), 2,42(m, 5H, piperidina), 2,30(s, 3H, -CH₃-2), 1,94(s, 2H, -CH₂-5), 1,72(m, 2H, piperidina), 1,46(m, 4H, piperidina), 1,37(m, 4H, piperidina);

ESI-MS: 477,2 [M+H]⁺; 499,3 [M+Na]⁺.

15 Ejemplo 86

Síntesis de *N*-(3-(dietilamino)-2-hidroxiopropil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-63)



20 Se disolvieron indolin-2-ona 0,11 g (0,83 mmol) y *N*-(3-(dietilamino)-2-hidroxiopropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-12) 0,24 g (0,75 mmol) en 10 ml de piridina anhidra y después se añadieron 0,3 ml de TiCl₄. La mezcla se agitó durante 10 horas de 100 a 110 °C, después se vertió en el agua enfriada con hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (108:1), para dar 0,09 g (28%) del compuesto del título en forma de un sólido de color

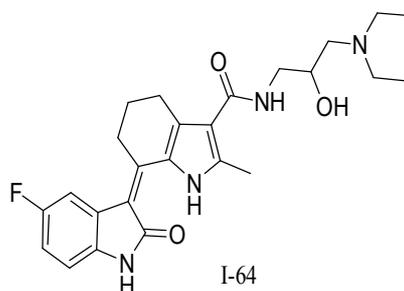
25 amarillo.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 14,26(s, 1H, -NH-1), 8,20(s a, 1H, -NH-1'), 7,61(d, 1H, J = 7,90 Hz, H-4'), 7,15(t, 1H, H-6'), 7,04(t, 1H, H-5'), 6,90(d, 1H, J = 7,61 Hz, H-7'), 6,23(s, 1H, -CONH-), 3,86(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,73(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,33(m, 1H, -CH(OH)-), 3,11(t, 2H, -CH₂-4), 2,87(t, 2H, -CH₂-6), 2,69(m, 2H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,59~2,40(m, 7H, -CH₃-2, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,01(m, 2H, -CH₂-5), 1,05(t, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂);

5 ESI-MS: 437,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 87

Síntesis de *N*-(3-(dietilamino)-2-hidroxipropil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-64)



10 Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,12 g (0,79 mmol) y *N*-(3-(dietilamino)-2-hidroxipropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-12) 0,23 g (0,72 mmol) para dar 0,11 g (34%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

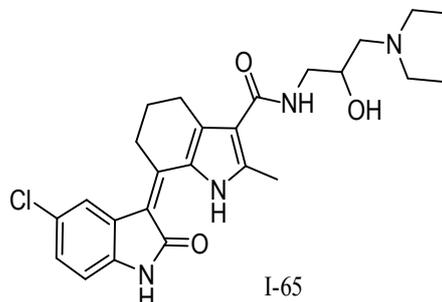
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,32(s, 1H, -NH-1), 8,27(s a, 1H, -NH-1'), 7,35(dd, 1H, J = 10,67 Hz, H-4'), 6,92~6,80(m, 2H, H-6', H-7'), 6,28(t, 1H, -CONH-), 3,90(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,74(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,38(m, 1H, -CH(OH)-), 3,09(t, 2H, -CH₂-4), 2,92(t, 2H, -CH₂-6), 2,72(m, 2H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,62(s, 3H, -CH₃-2), 2,61~2,40(m, 4H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,07(m, 2H, -CH₂-5), 1,08(t, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂);

15

ESI-MS: 455,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

20 Síntesis de *N*-(3-(dietilamino)-2-hidroxipropil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-65)



Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-cloroindolin-2-ona 0,13 g (0,78 mmol) y *N*-(3-(dietilamino)-2-hidroxipropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-12) 0,23 g (0,72 mmol)

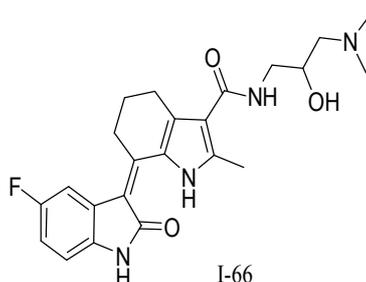
para dar 0,10 g (30%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,25(s, 1H, -NH-1), 8,18(s a, 1H, -NH-1'), 7,57(s, 1H, H-4'), 7,12(dd, 1H, J = 8,23 Hz, H-6'), 6,83(d, 1H, J = 8,23 Hz, H-7'), 6,25(s, 1H, -CONH-), 3,87(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,70(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,34(m, 1H, -CH(OH)-), 3,07(t, 2H, -CH₂-4), 2,89(t, 2H, -CH₂-6), 2,71(m, 2H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,66~2,40(m, 7H, -CH₃-2, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,06(m, 2H, -CH₂-5), 1,07(t, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 471,3 [M+H]⁺, 493,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 89

Síntesis de *N*-(3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-66)



10

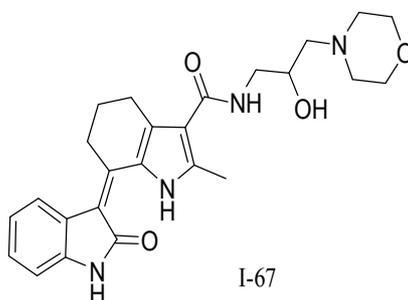
Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,12 g (0,79 mmol) y *N*-(3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-13) 0,21 g (0,72 mmol) para dar 0,08 g (26%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,33(s, 1H, -NH-1), 7,77(s a, 1H, -NH-1'), 7,35(dd, 1H, J = 10,39 Hz, H-4'), 6,91~6,78(m, 2H, H-6', H-7'), 6,19(s a, 1H, -CONH-), 3,90(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,69(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,37(m, 1H, -CH(OH)-), 3,09(t, 2H, -CH₂-4), 2,92(t, 2H, -CH₂-6), 2,61(s, 3H, -CH₃-2), 2,44~2,34(m, 8H, -CH₂N(CH₃)₂), 2,06(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 427,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

20 Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-67)



Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar indolin-2-ona 0,11 g (0,83 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-

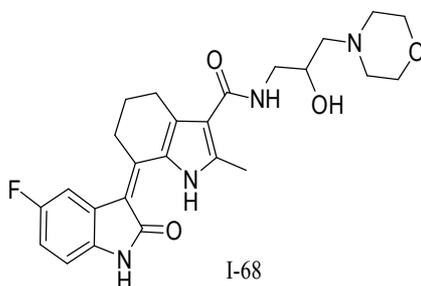
morfolinopropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-14) 0,25 g (0,75 mmol) para dar 0,12 g (35%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,29(s, 1H, -NH-1), 7,99(s, 1H, -NH-1'), 7,62(d, 1H, J = 7,86 Hz, H-4'), 7,17(t, 1H, H-6'), 7,06(t, 1H, H-5'), 6,90(d, 1H, J = 7,47 Hz, H-7'), 6,12(s, 1H, -CONH-), 3,95(s, 1H, -CONHCH(H)-), 3,69(s, 6H, -OH, -CONHCH(H)-, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 3,37(m, 1H, -CH(OH)-), 3,13(t, 2H, -CH₂-4), 2,90(t, 2H, -CH₂-6), 2,69(m, 2H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 2,60(s, 3H, -CH₃-2), 2,46(m, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 2,04(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 451,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 91

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-68)



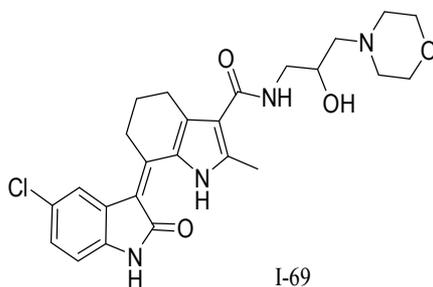
Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,12 g (0,79 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-14) 0,24 g (0,72 mmol) para dar 0,11 g (33%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,34(s, 1H, -NH-1), 7,65(s, 1H, -NH-1'), 7,32(d, 1H, J = 11,4 Hz, H-4'), 6,87~6,79(m, 2H, H-6', H-7'), 6,06(s, 1H, -CONH-), 3,92(s, 1H, -CONHCH(H)-), 3,72(s, a, 6H, -OH, -CONHCH(H)-, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 3,34(m, 1H, -CH(OH)-), 3,10(t, 2H, -CH₂-4), 2,96(s, 2H, -CH₂-6), 2,65~2,60(m, 5H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O, -CH₃-2), 2,45(m, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 2,07(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 469,2 [M+H]⁺, 491,2 [M+Na]⁺; 467,3 [M-H]⁻.

20 Ejemplo 92

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-69)



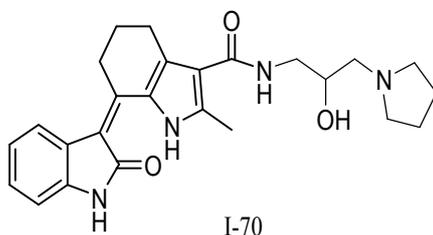
Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-cloroindolin-2-ona 0,12 g (0,72 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-14) 0,22 g (0,66 mmol) para dar 0,11 g (34%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 14,30(s, 1H, -NH-1), 7,70(s, 1H, -NH-1'), 7,59(s, 1H, H-4'), 7,12(d, 1H, J = 7,95 Hz, H-6'), 6,83(d, 1H, J = 8,35 Hz, H-7'), 6,09(s, 1H, -CONH-), 3,93(s, 1H, -CONHCH(H)-), 3,72(s a, 6H, -OH, -CONHCH(H)-, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 3,34(m, 1H, -CH(OH)-), 3,12(t, 2H, -CH₂-4), 2,95(s, 2H, -CH₂-6), 2,67(s, 2H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 2,61(s, 3H, -CH₃-2), 2,46(m, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 2,09(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 485,2 [M+H]⁺; 483,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 93

10 Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-70)



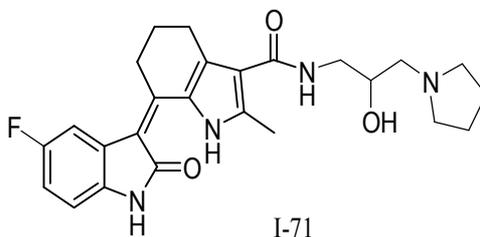
15 Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar indolin-2-ona 0,11 g (0,83 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-15) 0,24 g (0,75 mmol) para dar 0,10 g (31%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 14,32(s, 1H, -NH-1), 7,80(s a, 1H, -NH-1'), 7,63(d, 1H, J = 7,95 Hz, H-4'), 7,15(t, 1H, H-6'), 7,05(t, 1H, H-5'), 6,91(d, 1H, J = 7,73 Hz, H-7'), 6,44(s a, 1H, -CONH-), 4,02(s, 1H, -CONHCH(H)-), 3,75(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,51(m, 1H, -CH(OH)-), 3,15(s, 2H, -CH₂-4), 2,94(m, 4H, -CH₂-6, -CH₂N(CH₂)₄), 2,85(m, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₂)), 2,61(s, 3H, -CH₃-2), 2,06(m, 2H, -CH₂-5), 1,94(s, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₂));

20 ESI-MS: 435,3 [M+H]⁺, 457,2[M+Na]⁺.

Ejemplo 94

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-71)



25 Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,12 g (0,79 mmol) y *N*-(2-hidroxi-

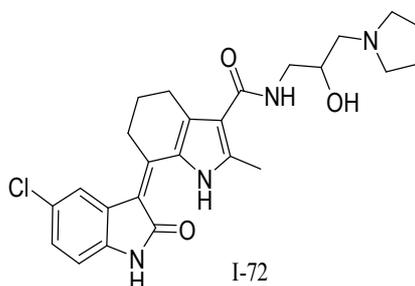
3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-15) 0,23 g (0,72 mmol) para dar 0,09 g (28%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,33(s, 1H, -NH-1), 7,89(s a, 1H, -NH-1'), 7,36(d, 1H, J = 10,92 Hz, H-4'), 6,86~6,80(m, 2H, H-6', H-7'), 6,22(s, 1H, -CONH-), 3,91(s, 1H, -CONHCH(H)-), 3,73(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,37(m, 1H, -CH(OH)-), 3,08(s, 2H, -CH₂-4), 2,93(s, 2H, -CH₂-6), 2,74(m, 2H, -CH₂N(CH₂)₄), 2,67~2,45 (m, 7H, -CH₃-2, -CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₂)), 2,06(m, 2H, -CH₂-5), 1,81(s a, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₂));

ESI-MS: 453,3 [M+H]⁺, 475,2[M+Na]⁺.

Ejemplo 95

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-72)



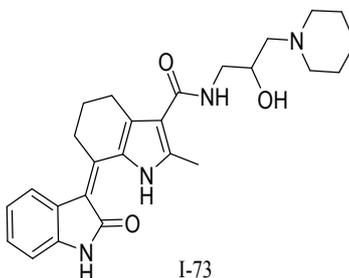
Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-cloroindolin-2-ona 0,14 g (0,84 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-15) 0,23 g (0,72 mmol) para dar 0,11 g (33%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,52(s, 1H, -NH-1), 11,02(s, 1H, -NH-1'), 7,61(s, 1H, H-4'), 7,52(t, 1H, -CONH-), 7,18(dd, 1H, J = 8,24 Hz, H-6'), 6,93(d, 1H, J = 8,25 Hz, H-7'), 5,71(s a, 1H, -CH(OH)-), 3,99(s a, 1H, -CH(OH)-), 3,31(m, 7H, -CH₂CH(OH)CH₂-, -CH₃-2), 3,10(m, 6H, -CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₂), -CH₂-4), 2,86(t, 2H, -CH₂-6), 1,96(m, 6H, -CH₂-5, -CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₂));

ESI-MS: 469,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 96

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-73)



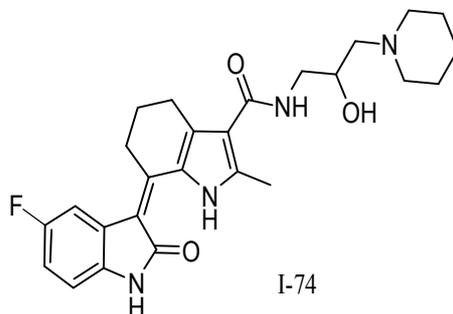
Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar indolin-2-ona 0,11 g (0,83 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-16) 0,24 g (0,72 mmol) para dar 0,09 g (28%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,31(s, 1H, -NH-1), 7,75(s a, 1H, -NH-1'), 7,64(d, 1H, J = 7,99 Hz, H-4'), 7,16(t, 1H, H-6'), 7,07(t, 1H, H-5'), 6,91(d, 1H, J = 7,67 Hz, H-7'), 6,19(s a, 1H, -CONH-), 3,95(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,69(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,38(m, 1H, -CH(OH)-), 3,13(t, 2H, -CH₂-4), 2,94(s, 2H, -CH₂-6), 2,67(s a, 2H, -CH₂N(CH₂)₅), 2,60(s, 3H, -CH₃-2), 2,45(s a, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)), 2,06(m, 2H, -CH₂-5), 1,64~1,43(m, 6H, -CH₂N(CH₂CH₂-CH₂-CH₂CH₂));

ESI-MS: 449,4 [M+H]⁺, 471,3 [M+Na]⁺.

10 Ejemplo 97

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-74)



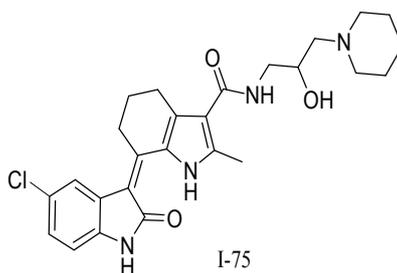
Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,12 g (0,79 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-16) 0,23 g (0,69 mmol) para dar 0,10 g (31%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,30(s, 1H, -NH-1), 8,09(s a, 1H, -NH-1'), 7,35(d, 1H, J = 10,5 Hz, H-4'), 6,93~6,80(m, 2H, H-6', H-7'), 6,21(s, 1H, -CONH-), 3,93(s, 1H, -CONHCH(H)-), 3,71(d, 1H, -CONHCH(H)-), 3,30(m, 1H, -CH(OH)-), 3,01(s, 2H, -CH₂-4), 2,88(s, 2H, -CH₂-6), 2,59(s a, 5H, -CH₃-2, -CH₂N(CH₂)₅), 2,38(m, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)), 2,03(m, 2H, -CH₂-5), 1,60(s a, 6H, -CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂));

ESI-MS: 465,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 98

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-75)



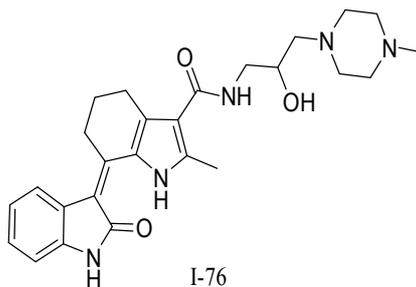
Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-cloroindolin-2-ona 0,14 g (0,84 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-16) 0,23 g (0,69 mmol) para dar 0,12 g (36%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,25(s, 1H, -NH-1), 8,11(s a, 1H, -NH-1'), 7,57(s, 1H, H-4'), 7,13(d, 1H, J = 8,67 Hz, H-6'), 6,83(d, 1H, J = 8,46 Hz, H-7'), 6,20(s, 1H, -CONH-), 3,92(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,72(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,32(m, 1H, -CH(OH)-), 3,08(s, 2H, -CH₂-4), 2,89(s, 2H, -CH₂-6), 2,59(s, 5H, -CH₃-2, -CH₂N(CH₂)₅), 2,40(m, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)), 2,05(m, 2H, -CH₂-5), 1,60~1,43(m, 6H, -CH₂N(CH₂CH₂-CH₂-CH₂CH₂));

ESI-MS: 483,3 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 99

Síntesis de *N*-[2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-2-metil-7-[1,2-dihidro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-76)



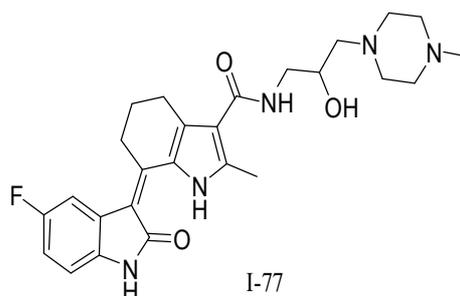
- 15 Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar indolin-2-ona 0,11 g (0,83 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-17) 0,25 g (0,72 mmol) para dar 0,11 g (33%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 14,29(s, 1H, -NH-1), 7,96(s, 1H, -NH-1'), 7,63(d, 1H, J = 8,14 Hz, H-4'), 7,15(t, 1H, H-6'), 7,06(t, 1H, H-5'), 6,91(dd, 1H, J = 7,69 Hz, H-7'), 6,13(t, 1H, -CONH-), 3,94(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,70(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,36(m, 1H, -CH(OH)-), 3,14(t, 2H, -CH₂-4), 2,90(t, 2H, -CH₂-6), 2,72(s a, 2H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,60(s, 3H, -CH₃-2), 2,46~2,37(m, 8H, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,30(s, 3H, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,06(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 464,1 [M+H]⁺, 486,0 [M+Na]⁺.

Ejemplo 100

Síntesis de *N*-[2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-

4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-77)

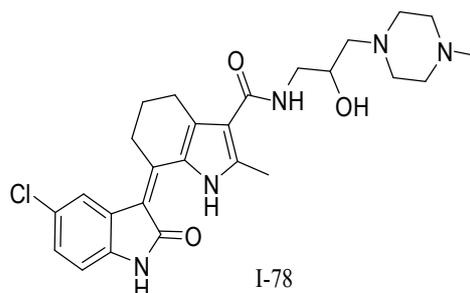
5 Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,13 g (0,86 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-17) 0,25 g (0,72 mmol) para dar 0,10 g (29%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,32(s, 1H, -NH-1), 8,07(s a, 1H, -NH-1'), 7,35(dd, 1H, J = 10,6 Hz, H-4'), 6,89~6,78(m, 2H, H-6', H-7'), 6,16(t, 1H, -CONH-), 3,94(s, 1H, -CONHCH(H)-), 3,73(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,33(m, 1H, -CH(OH)-), 3,09(t, 2H, -CH₂-4), 2,90(t, 2H, -CH₂-6), 2,74(s, 2H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,60(s, 3H, -CH₃-2), 2,47~2,37(m, 8H, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,30(s, 3H, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,07(m, 2H, -CH₂-5);

10 ESI-MS: 482,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

Síntesis de *N*-[2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-78)



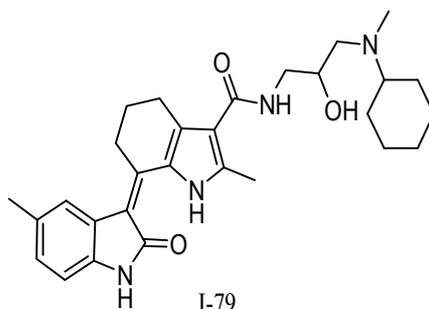
15 Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-cloroindolin-2-ona 0,14 g (0,84 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-17) 0,25 g (0,72 mmol) para dar 0,11 g (31%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,28(s, 1H, -NH-1), 7,97(s, 1H, -NH-1'), 7,59(s, 1H, H-4'), 7,13(dd, 1H, J = 8,22 Hz, H-6'), 6,83(d, 1H, J = 8,23 Hz, H-7'), 6,15(s, 1H, -CONH-), 3,94(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,73(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,35(m, 1H, -CH(OH)-), 3,11(t, 2H, -CH₂-4), 2,92(t, 2H, -CH₂-6), 2,77(s a, 2H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,60(s, 3H, -CH₃-2), 2,52~2,40(m, 8H, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,33(s, 3H, -N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2,08(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 498,0 [M+H]⁺, 520,0 [M+Na]⁺.

Ejemplo 102

Síntesis de *N*-[3-(ciclohexil(metil)amino)-2-hidroxiopropil]-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-79)



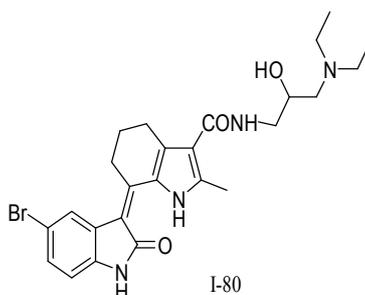
5 Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-metilindolin-2-ona 0,13 g (0,88 mmol) y *N*-(3-(ciclohexil(metil)amino)-2-hidroxiopropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-18) 0,27 g (0,75 mmol) para dar 0,14 g (38%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,29(s, 1H, -NH-1), 8,06(s, 1H, -NH-1'), 7,42(s, 1H, H-4'), 6,97(d, 1H, J = 7,88 Hz, H-6'), 6,80(d, 1H, J = 7,82 Hz, H-7'), 6,23(t, 1H, -CONH-), 3,88(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,74(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,33(m, 1H, -CH(OH)-), 3,12(t, 2H, -CH₂-4), 2,89(t, 2H, -CH₂-6), 2,59(s, 3H, -CH₃-2), 2,52(m, 2H, -CONHCH₂CH(OH)-CH₂N-), 2,38(s, 3H, -NCH₃-), 2,33(s, 3H, -CH₃-5'), 2,05(m, 2H, -CH₂-5), 1,88~1,62(m, 6H, Ciclohexilo), 1,32~1,04(m, 5H, Ciclohexilo);

ESI-MS: 491,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 103

15 Síntesis de *N*-(3-(dietilamino)-2-hidroxiopropil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-bromo-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-80)



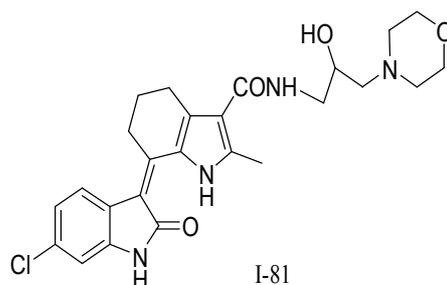
Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-bromoindolin-2-ona 0,18 g (0,85 mmol) y *N*-(3-(dietilamino)-2-hidroxiopropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-12) 0,25 g (0,78 mmol) para dar 0,12 g (30%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,22(s, 1H, -NH-1), 8,33(s a, 1H, -NH-1'), 7,70(s, 1H, H-4'), 7,24(1H, H-6'), 6,78(d, 1H, J = 8,2 Hz, H-7'), 6,28(t, 1H, -CONH-), 3,86(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,70(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,34(m, 1H, -CH(OH)-), 3,07(t, 2H, -CH₂-4), 2,88(t, 2H, -CH₂-6), 2,71(m, 2H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,58~2,37(m, 7H, -CH₃-2, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,01(m, 2H, -CH₂-5), 1,07(t, 6H, -CH₂N(CH₂CH₃)₂);

ESI-MS: 516,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-6-cloro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-81)



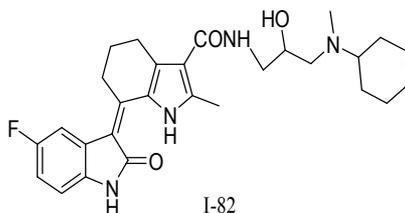
Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 6-cloroindolin-2-ona 0,15 g (0,90 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-14) 0,25 g (0,75 mmol) para dar 0,12 g (33%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,20(s, 1H, -NH-1), 7,69(s, 1H, -NH-1'), 7,53(d, 1H, J = 8,7 Hz, H-4'), 7,02(d, 1H, J = 8,4 Hz, H-5'), 6,90(s, 1H, H-7'), 6,08(s a, 1H, -CONH-), 3,92(s, 1H, -CONHCH(H)-), 3,72(s, 6H, -OH, -CONHCH(H)-, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 3,40(m, 1H, -CH(OH)-), 3,11(t, 2H, -CH₂-4), 2,95(t, 2H, -CH₂-6), 2,67(m, 2H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 2,61(s, 3H, -CH₃-2), 2,44(m, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 2,08(m, 2H, -CH₂-5);

ESI-MS: 485,2 [M+H]⁺ ; 507,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 105

15 Síntesis de *N*-[3-(ciclohexil(metil)amino)-2-hidroxiopropil]-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-fluoro-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-82)



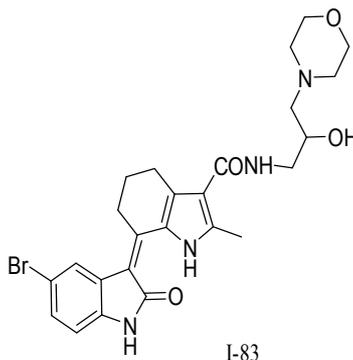
20 Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-fluoroindolin-2-ona 0,15 g (1,0 mmol) y *N*-(3-(ciclohexil(metil)amino)-2-hidroxiopropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-18) 0,30 g (0,83 mmol) para dar 0,12 g (29%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,26(s, 1H, -NH-1), 8,90(s a, 1H, -NH-1'), 7,24(dd, 1H, J = 10,7 Hz, H-4'), 6,85(m, 2H, H-6', H-7'), 6,22(t, 1H, -CONH-), 3,79(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,65(m, 1H, -CONHCH(H)-), 3,22(m, 1H, -CH(OH)-), 2,95(t, 2H, -CH₂-4), 2,76(t, 2H, -CH₂-6), 2,49(s, 3H, -CH₃-2), 2,42(m, 2H, -CH(OH)-CH₂N-), 2,22(s, 3H, -NCH₃-), 1,94(m, 2H, -CH₂-5), 1,77~1,53(m, 6H, ciclohexilo), 1,23~1,00(m, 5H, ciclohexilo);

ESI-MS: 495,3 [M+H]⁺; 517,3 [M+Na]⁺.

Ejemplo 106

Síntesis de *N*-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-2-metil-7-[1,2-dihidro-5-bromo-2-oxo-3*H*-indol-(*Z*)-3-ilideno]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (I-83)



5

Procedimiento similar al Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 5-bromoindolin-2-ona 0,18 g (0,85 mmol) y *N*-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolo-3-carboxamida (II-14) 0,25 g (0,75 mmol) para dar 0,10 g (25%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 14,30(s, 1H, -NH-1), 7,72(s, 2H, -NH-1', H-4'), 7,26(1H, H-6') 6,80(d, 1H, J = 8,22 Hz, H-7'), 6,24(s a, 1H, -CONH-), 3,94(s, 1H, -CONHCH(H)-), 3,69(s, 6H, -OH, -CONHCH(H)-, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 3,37(m, 1H, -CH(OH)-), 3,13(t, 2H, -CH₂-4), 2,94(t, 2H, -CH₂-6), 2,69(m, 2H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 2,61(s, 3H, -CH₃-2), 2,46(m, 4H, -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 2,06(m, 2H, -CH₂-5);

10

ESI-MS: 530,2 [M+H]⁺.

Ejemplos Biológicos

15 Los siguientes ensayos se emplean para encontrar los compuestos que demuestran el grado óptimo de actividad deseada.

1. Actividad de proteína quinasa por ensayos de ELISA *in vitro*

Los siguientes ensayos pueden usarse para determinar el nivel de actividad y efecto de los diferentes compuestos de la presente invención en una o más de las Pk. Pueden diseñarse ensayos similares en el mismo sentido para cualquier PK usando técnicas bien conocidas en la materia.

20

Pueden usarse ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzima (ELISA) para detectar y medir la presencia de actividad de PK. El ELISA puede realizarse de acuerdo con protocolos conocidos que se describen en, por ejemplo, Voller, *et al.*, 1980, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay," en: Manual of Clinical Immunology, 2^a, editado por Rose y Friedman, pág. 359-371, Am. Soc. Of. Microbiology, Washington, D.C..

25 Las tirosina quinasas tales como VEGFR-2, PDGFR-β y c-Kit etc. catalizan la reacción de fosforilación de ATP y sustrato peptídico marcado con biotina, que cesará cuando se inhiba la actividad quinasa. De acuerdo con el principio de ELISA, un anticuerpo monoclonal puede reaccionar con sustrato fosforilado especialmente, de modo que el sustrato marcado con biotina se une a placa de ELISA recubierta con estreptavidina y después se une a un

anticuerpo de cabra anti-ratón marcado con HRP. Finalmente se añade TMB para una reacción de color y el valor de A₄₅₀-A₆₃₀ se lee por lector de placa de ELISA. El valor de DO puede reflejar la actividad inhibidora de las tirosina quinasas VEGFR-2, PDGFR-β, c-Kit tratadas con los compuestos de ensayo a las diferentes concentraciones. Por lo tanto, el ensayo puede usarse para medir la relación de inhibición de los compuestos para la actividad tirosina quinasa. Pueden diseñarse ensayos similares en el mismo sentido para cualquier PK usando técnicas bien conocidas en la materia.

1.1 Materiales y Métodos

Kit de ensayo de quinasa Receptor de VEGF 2, Receptor de PDGF beta y c-kit (incluye quinasa, DTT 1,25 M, péptido sustrato, ATP 10 mM, anticuerpo de ratón P-Tyr-100, tampón de tirosina quinasa HTScan 4x), Cell Signaling Technology CO.; IgG anti-ratón de cabra marcado con HRP, Protein Tech CO.; TMB, Pierce CO.; Placa de Titulación de Estreptavidina, Greiner Bio-one CO.; Lector Infinite M200, Tecan CO.

1.2 Método

1.2.1 Transferir inmediatamente enzima de -80 °C a hielo. Permitir que la enzima se descongele en hielo después a 4 °C y centrifugar de forma transitoria al fondo del tubo de centrifuga, después dejar reposar en hielo rápidamente.

1.2.2 Añadir 10 µl de DTT (1,25 M) a 2,5 ml de tampón de tirosina quinasa HTScan 4X (HEPES 240 mM pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 20 mM, Na₃VO₄ 12 µM). Transferir 0,6 ml de tampón de quinasa/DTT a cada tubo de enzima para preparar cóctel de reacción 4X. Incubar 12,5 µl del cóctel de reacción 4X con 12,5 µl/pocillo de compuesto de interés prediluido durante 5 minutos a temperatura ambiente y establecer el control de blanco, control sin enzimas, control negativo y control positivo.

1.2.3 Añadir 10 µl de ATP 10 mM a 1,25 ml de péptido sustrato 6 µM. Diluir la mezcla con dH₂O a 2,5 ml para preparar cóctel de sustrato/ATP 2X. Añadir 25 µl de cóctel de sustrato/ATP 2X a 25 µl/pocillo de cóctel de reacción preincubado/compuesto. Incubar la placa de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos.

1.2.4 Añadir 50 µl/pocillo de tampón de parada (EDTA 50 mM, pH 8) para detener la reacción. Transferir 25 µl de cada reacción y 75 µl de dH₂O/pocillo a una placa recubierta de estreptavidina de 96 pocillos e incubar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Lavar tres veces con 200 µl/pocillo de PBS/T (PBS 1X, Tween-20 0,05 %).

1.2.5 Diluir el anticuerpo primario, mAb de fosfotirosina (P-Tyr-100), 1:500 en PBS/T con BSA 1 %. Añadir 100 µl/pocillo de anticuerpo primario. Incubar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Lavar tres veces con 200 µl/pocillo de PBS/T (PBS 1X, Tween-20 0,05 %).

1.2.6 Preparar dilución apropiada de anticuerpo secundario marcado con HRP, 1:500 en PBS/T con BSA 1 %. Añadir 100 µl/pocillo de solución de anticuerpo secundario. Incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Lavar cinco veces con 200 µl/pocillo de PBS/T.

1.2.7 Añadir 100 µl/pocillo de sustrato de TMB e incubar a temperatura ambiente durante 1-10 minutos. Añadir 50 µl de H₂SO₄ 2 M para detener la reacción de color. Leer la absorbancia de A₄₅₀-A₆₃₀ con el lector de placas de microtitulación Infinite M200.

1.2.8 Calcular la relación de inhibición con la siguiente fórmula:

$$\text{Relación de inhibición (\%)} = \left(1 - \frac{\text{DO de los compuestos} - \text{DO sin Enzima}}{\text{DO de negativo} - \text{DO sin Enzima}}\right) \times 100 \%$$

De acuerdo con la relación de inhibición de la actividad enzimática a las diferentes concentraciones del compuesto, la relación de inhibición de la actividad del 50 % del compuesto de ensayo se calcula a través del logaritmo de la concentración del compuesto con la regresión lineal Logit [1].

5 1.3 Resultado

1.3.1 Relación de inhibición de quinasa de los compuestos

A la concentración de 10^{-7} mol/l, la relación de inhibición de quinasa de los compuestos se muestra en la Tabla 1.

Tabla. 1

Comp.	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6	I-7	I-8	I-63	I-70
Quinasa									
VEGFR-2	75 %	54 %	76 %	74 %	79 %	82 %	76 %	80 %	84 %
PDGFR-β	90 %	88 %	86 %	87 %	85 %	86 %	89 %	87 %	85 %
c-Kit	46 %	43 %	60 %	67 %	77 %	74 %	77 %	73 %	76 %

1.3.2 CI_{50} (nmol/l) de la quinasa receptora de VEGF

10 La CI_{50} (μ mol/l) de algunos compuestos de la presente invención se muestra en la Tabla 2.

Tabla. 2

Comp.	I-2	I-3	I-4	I-5	I-9	I-14	I-19	I-21	I-26	I-34	I-36	I-40	I-44
CI_{50} nmol/l	76	5,3	5,6	9	30	79	31	27	9,1	11	6,3	82	6,8
Comp.	I-45	I-46	I-49	I-51	I-53	I-55	I-56	I-57	I-60	I-68	I-71	I-74	I-77
CI_{50} nmol/l	8,0	11	12	54	13	19	17	13	14	43	34	13	25

2. Ensayo de proliferación de células tumorales (ensayo de MTT)

15 El ensayo usado generalmente es el método de azul de bromuro de tetrazolio (MTT). El bromuro de 3-(4, 5-dimetiltiazolil-2)-2,5-difeniltetrazolio amarillo (MTT) puede reducirse a formazan insoluble púrpura por la succinodeshidrogenasa en las mitocondrias de las células activas, pero las células muertas no tienen la misma función. Los cristales salinos de formazan púrpura intracelular puede disolverse en DMSO y el valor de absorción a 570 nm se detecta por el lector de microplacas, después puede detectarse el número de células vivas de forma indirecta. Por lo tanto el ensayo de MTT puede usarse para determinar la capacidad de un compuesto de la presente invención para inhibir la proliferación celular. Pueden diseñarse ensayos similares en el mismo sentido para cualquier célula cancerosa usando técnicas bien conocidas en la materia.

20

2.1 Material y equipamiento

Medio RPMI 1640 (RPMI 1640 + suero de ternero 12 % + HEPES 3,5 g/l + NaHCO₃ 2,2 g/l + penicilina 0,13 g/l + estreptomicina 0,15 g/l);

5 Medio RPMI 1640 (RPMI 1640 + suero bovino fetal 12 % + HEPES 3,5 g/l + NaHCO₃ 2,2 g/l + penicilina 0,13 g/l + estreptomicina 0,15 g/l);

DMEM/medio alto en glucosa (DMEM + suero de ternero 12 % + HEPES 3,5 g/l + NaHCO₃ 2,2 g/l + penicilina 0,13 g/l + estreptomicina 0,15 g/l);

DMEM/medio alto en glucosa (DMEM + suero bovino fetal 12 % + HEPES 3,5 g/l + NaHCO₃ 2,2 g/l + penicilina 0,13 g/l + estreptomicina 0,15 g/l);

10 Medio MC COYS 5-A (MC COYS 5-A + suero bovino fetal 12 % + HEPES 3,5 g/l + NaHCO₃ 2,2 g/l + penicilina 0,13 g/l + estreptomicina 0,15 g/l);

Tripsina;

MTT (Amresco, Co., Estados Unidos);

Lector de placas de microtitulación (Tecan infinite M200)

15 2.2 Líneas de células cancerosas

2.2.1 Línea celular de cáncer gástrico humano (BGC)

2.2.2 Línea celular de cáncer de pulmón de células no pequeñas humano (A549)

2.2.3 Línea de leucemia humana (K562)

2.2.4 Células de carcinoma pancreático humano (PANC-1)

20 2.2.5 Línea celular de cáncer de pulmón de células pequeñas humano (NCI-H446)

Las células del 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4, 2.2.5 cultivadas con RPMI 1640 que contiene suero de ternero 12 % en la condición de 37 °C, CO₂ 5 %.

2.2.6 Línea celular de carcinoma pancreático humano (BXPC-3);

2.2.7 Línea celular de cáncer de vejiga humano (T24);

25 Las células del 2.2.6, 2.2.7 cultivadas en medio RPMI 1640 que contiene suero bovino fetal 12 % en la condición de 37 °C, CO₂ 5 %.

2.2.8 Línea celular de carcinoma hepatocelular humano (HepG2);

2.2.9 Línea celular de cáncer de mama humano (MCF-7);

30 Las células del 2.2.8, 2.2.9 cultivadas en DMEM/medio de alta glucosa que contiene suero de ternero 12 % en la condición de 37 °C, CO₂ 5 %.

2.2.10 Línea celular de cáncer de colon humano (CACO-2)

Las células del 2.2.10 cultivadas en DMEM/medio de alta glucosa que contiene suero bovino fetal 12 % en la condición de 37 °C, CO₂ 5 %.

2.2.11 Línea celular de cáncer de colon humano (HT-29);

2.2.12 Línea celular de cáncer de colon humano (HCT116);

5 2.2.13 Línea celular de cáncer de ovario humano (SK-OV-3).

Las células de 2.2.11, 2.2.12, 2.2.13 se cultivaron en medio MC COYS 5-A que contenía suero bovino fetal 12 % en la condición de 37 °C, CO₂ 5 %.

2.3 Métodos

10 2.3.1 Siembra de células: Tripsinizar la célula por tripsina-EDTA 0,05 % y añadir medio RPMI 1640 (DMEM o 5A) que contiene suero de ternero 12 %. Contar el número, después diluir a $1,67 \times 10^4$ /ml. Añadir 180 µl/pocillo a la placa de 96 pocillos (3000 células/pocillo).

2.3.2 Cultivo: Las células se incuban durante 24 horas a 37 °C en CO₂ 5 %.

15 2.3.3 Exploración preliminar: los compuestos se diluyen en primer lugar a 0,1 mol/l con DMSO y después se diluyen a tres concentraciones de 10^{-5} mol/l, 10^{-6} mol/l y 10^{-7} mol/l. Añadir 20 µl de compuestos de ensayo a la placa de 96 pocillos e incubar durante 72 horas. Cada grupo tiene tres pocillos paralelos y todos los experimentos se repiten tres veces. Cada relación de inhibición se calcula, después se toma un valor medio de tres veces como el valor medido.

2.3.4 Tinción

20 2.3.4.1 Célula unida: añadir 20 µl/pocillo de MTT a las placas de 96 pocillos; incubar durante 4 horas en el incubador. Verter el medio de cultivo en el pocillo y añadir 100 µl/pocillo de DMSO. Agitar la placa durante 5 minutos.

2.3.4.2 Célula en suspensión: añadir 20 µl/pocillo de MTT a las placas de 96 pocillos; incubar durante 4 horas en el incubador. Añadir 50 µl/pocillo de SDS 20 % e incubar durante una noche en el incubador.

25 2.3.5 Leer las placas: leer la absorbancia A570-A630 con el lector de placa de microtitulación Infinite M200. Calcular la relación de inhibición de los compuestos de ensayo.

30 2.3.6 Exploración secundaria: los compuestos cuya relación de inhibición es mayor del 50 % a las concentraciones de 10^{-5} mol/l en la exploración preliminar se seleccionarán para exploración secundaria. Diluir estos compuestos a diez concentraciones: 10^{-5} mol/l, $0,5 \times 10^{-5}$ mol/l, 10^{-6} mol/l, $0,8 \times 10^{-6}$ mol/l, $0,6 \times 10^{-6}$ mol/l, $0,4 \times 10^{-6}$ mol/l, $0,2 \times 10^{-6}$ mol/l, 10^{-7} mol/l, $0,8 \times 10^{-7}$ mol/l y $0,4 \times 10^{-7}$ mol/l. Añadir 20 µl de solución de compuesto de ensayo a la placa de 96 pocillos e incubar durante 48 horas. Cada grupo tiene tres pocillos paralelos y todos los experimentos se repiten tres veces. Leer las placas y calcular la relación de inhibición de acuerdo con el método de exploración preliminar.

2.3.7 Calcular la relación de inhibición de proliferación celular y la CI₅₀

$$\text{Relación de inhibición} = \frac{(\text{valor de DO medio del grupo de control} - \text{valor de DO medio del grupo del})}{\text{valor de DO medio del grupo de control}} \times 100 \%$$

De acuerdo con la relación de inhibición de proliferación celular a las diferentes concentraciones del compuesto, la relación de inhibición del 50 % del compuesto de ensayo se calcula a través del logaritmo de la concentración del compuesto con la regresión lineal Logit [I] y se toma un valor medio de tres veces como el valor medido de una muestra.

2.4 Resultados

2.4.1 Relación de inhibición de proliferación celular

A la concentración de 10^{-5} mol/l, la relación de inhibición de algunos compuestos de la presente invención se muestra en la Tabla 3 y Tabla 4.

10 Tabla. 3

Comp.	Líneas celulares (% de tasa de inhibición)										
	HEPG2	A549	BXPC-3	BGC	T24	HT29	PANC-1	HCT116	CACO-2	SK-OV3	NCI-H446
I-2	64,0	10,2	79,4	71,0	81,4	97,4	70,6	99,4	43,0	92,2	
I-3	98,2	55,5	96,0	78,1	98,1	65,1	69,8			86,7	69,9
I-4		67,5	78,4	70,1		89,9				57,1	57,7
I-5	64,6	6,71	89,4	64,0	74,5	91,5	47,8	99,9	44,1	77,5	
I-6			64,9	32,3		61,9	19,8			32,2	27,1
I-7			69,5	75,9		78,4	51,8			63,3	62,7
I-8	53,8	0,24	74,9	47,0	64,6	84,8	5,66	79,1	17,0	38,1	
I-9	47,5	16,3	63,7	42,1	56,1	66,7	0	61,9	18,0		
I-10	43,5	7,64	51,7	15,2	27,5	30,9	11,7		0		
I-11	2,92				0						
I-12	12,8	1,10	29,5	31,9	14,6	78,4	23,3	36,5	11,7		
I-13	46,0	3,82	42,4	11,1	9,04	63,2	0		9,79		
I-14	30,4	4,43	68,3	39,4	34,4	43,3	14,0	22,1	2,36		
I-15	61,1				74,8						
I-63	100	61,8	97,3	80,8	99,0	92,7	92,1			94,0	79,0
I-64			98,5	84,7		96,6				93,5	98,1
I-65	100	85,0	99,2	91,1	97,9	98,3	98,1			95,7	99,0

Comp.	Líneas celulares (% de tasa de inhibición)										
	HEPG2	A549	BXPC-3	BGC	T24	HT29	PANC-1	HCT116	CACO-2	SK-OV3	NCI-H446
I-66			97,9	76,8		93,0				85,1	88,7
I-67			51,7	67,6		51,9	31,5			8,34	49,3
I-68		61,1	60,7	55,4		31,3	34,3			11,1	29,1
I-69		18,9	39,9	30,0		34,9	22,4			2,80	25,3
I-70		76,3	98,7	84,8		94,7	97,4			95,6	87,0
I-71		71,7	98,9	82,3		95,0	97,4			91,7	87,5
I-72		81,2	99,3	85,9		97,4	98,1			95,1	97,9
I-73	59,3	2,54	90,2	48,8	88,4	95,6	48,0	98,7	44,4	71,9	
I-74	84,9	1,27	32,1	60,2	98,7	92,2	93,6	99,9	83,1	88,2	
I-75	99,0	40,1	73,1	45,4	99,9	67,3	53,6			49,2	44,1
I-76		64,5	97,5	74,2		92,1	80,1			90,3	64,6
I-77		50,8	45,9	84,2		74,4	61,9			77,3	57,2
I-78		29,9	31,7	48,5		24,2	21,8			20,2	8,07
I-79		63,3	99,0	81,0		98,2	96,8			96,0	

Tabla. 4

Comp.	Líneas celulares (% de tasa de inhibición)	
	K562	MCF-7
I-1	28,6	
I-2	95,3	55,4
I-5	93,3	50,5
I-8	39,4	25,2
I-73	94,8	43,4
I-74	95,1	70,7

2.4.2 CI₅₀ de proliferación celular (μmol/l)

La CI₅₀ (μmol/l) de algunos compuestos de la presente invención se muestra en la Tabla 5 y Tabla 6:

Tabla 5

Comp.	Líneas celulares								
	CI ₅₀ (μmol/l)								
	BXPC-3	T24	BGC	HEPG2	HT29	A549	NCI-H446	PANC-1	SK-OV-3
I-2	0,52	3,31	6,11	7,27	1,2				
I-3	1,95	1,83	2,03	3,14	6,48	4,95	6,47	1,94	2,99
I-4	2,43		3,15		1,73	1,01	5,17		5,27
I-5	0,52	3,56	6,73	7,73	0,54				
I-6	5,99				4,38				
I-7	3,43		2,76		3,06		5,99	6,63	3,04
I-8	1,17								
I-63	1,16	3,04	1,85	3,15	1,02	2,01	2,27	0,66	1,35
I-64	1,29		2,21		1,3		2,05		2,24
I-65	1,15	2,73	1,72	2,8	3,06	2,38	1,57	1,67	2,23
I-66	3,19		4,66		2,89		3,03		3,17
I-67	7,68		4,26		6,9		9,42		
I-68	6,49		7,59			5,49			
I-70	0,97		1,49		0,93	1,03	2,64	1,63	1,14
I-71	2,73		1,42		0,79	2,35	2,52	1,48	1,54
I-72	1,89		2,92		4,36	3,73	2,98	1,81	2,17
I-73	1,24	5,9	10,22	7,36	0,64				
I-74	0,24	2,64	7,95	7,22	0,42				
I-75	4,47	3,99	11,1	3,59	5,17	14,52	9,25	3,58	5,69
I-76	2,24		3,63		1,38	1,36	7,09	3,4	3,03
I-77	8,7		3,45		8,38	7,12	8,15	5,53	6,4
I-78			12,15						
I-79	0,84		2,28		2,32	2,84	3,26	3,99	1,51

Tabla. 6

Comp.	Líneas celulares	
	CI ₅₀ (μmol/l)	
	K562	MCF-7
I-2	3,51	7,88

I-5	2,94	6,94
I-73	0,72	
I-74	0,93	7,01

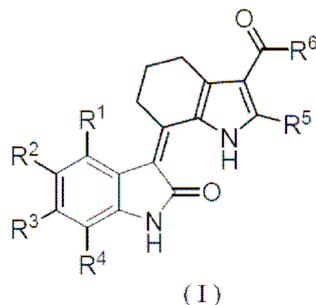
3. Conclusión

Los compuestos de la presente invención que tienen la estructura química de Fórmula (I) muestran actividad inhibidora muy buena frente a muchas quinasas y la CI_{50} de quinasa VEGFR-2 está generalmente por debajo de 10^{-7} mol/l. El compuesto de Fórmula (I) puede usarse como una composición farmacéutica para tratar un trastorno relacionado con proteína quinasa en un organismo. Además, los compuestos de Fórmula (I) pueden inhibir la proliferación de muchas células tumorales, en las que la mayoría de los compuestos inhiben significativamente la proliferación de células tumorales con CI_{50} por debajo de 10^{-5} mol/l. Los compuestos de Fórmula (I) en la presente invención también pueden aplicarse a la preparación de agentes antitumorales.

10

REIVINDICACIONES

Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

- 5 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^7$, $-NR^8R^9$, $-(CH_2)_nR^{10}$ y $-C(O)NR^{11}R^{12}$;
- R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, ciano, $-NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^8R^9$ y $-SO_2R^{13}$;
- 10 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^7$, $-NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$ y $-SO_2R^{13}$;
- R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^8R^9$;
- R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{14}$;
- R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, arilo, $-N(R^{15})(CH_2)_nR^{16}$, $-NR^8R^9$ y $-N(R^{17})-CH(R^{18})-CR^{19}(OH)-CH(R^{20})Z$;
- 15 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y arilo;
- cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;
- o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;
- R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, $-C(O)R^7$, $-NR^8R^9$ y $-C(O)NR^8R^9$;
- 20 cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;
- o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;
- R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;
- R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, arilo y $-NR^8R^9$;
- R^{15} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
- 25 R^{16} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^7$, arilo, heteroarilo, $-N^+(O^-)R^8R^9$, -

$N(OH)R^8$ y $-NHC(O)R^a$, en la que R^a se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo sin sustituir, haloalquilo y arilalquilo;

cada uno de R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

5 Z se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y $-NR^8R^9$;

cada uno de n y r es independientemente un número entero de 1 a 4,

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^7$, $-NR^8R^9$, $-(CH_2)_nR^{10}$ and $-C(O)NR^{11}R^{12}$;

10 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, trihalometoxi, nitro, ciano, $-NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^8R^9$ y $-SO_2R^{13}$;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^7$, $-NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$ y $-SO_2R^{13}$;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^8R^9$;

15 R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{14}$;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, $-NR^8R^9$, $-N(R^{15})(CH_2)_rR^{16}$ y $-NHCH(R^{18})-CR^{19}(OH)-CH(R^{20})Z$;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

20 cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, $-C(O)R^7$, $-NR^8R^9$ y $-C(O)NR^8R^9$;

cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

25 R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ariloxi y $-NR^8R^9$;

R^{15} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R^{16} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, arilo, heteroarilo y $-NR^8R^9$;

cada uno de R^{18} , R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

30 Z se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y $-NR^8R^9$;

n es un número entero de 1 a 4;

r es un número entero de 1 a 3.

3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que:

5 cada uno de R¹, R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo.

R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi, trihalometoxi, nitro, -NR⁸C(O)R⁹, -C(O)R⁷, -S(O)₂NR⁸R⁹ y -C(O)NR¹¹R¹²;

R⁵ es metilo;

10 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, -NR⁸R⁹, -N(R¹⁵)(CH₂)_rR¹⁶ y -NHCH₂CH(OH)CH₂-NR⁸R⁹;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi y arilo;

cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

15 cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

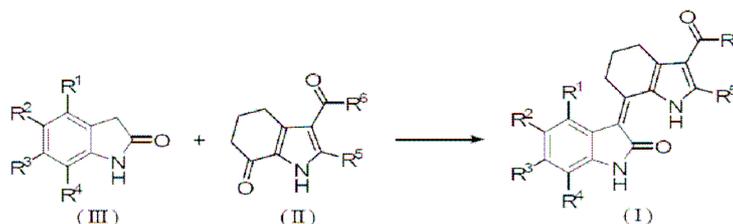
R¹⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, arilo, heteroarilo y -NR⁸R⁹;

r es un número entero de 1 a 3.

20 4. Un procedimiento para preparar el compuesto de Fórmula (I), en el que:

en condiciones de ácido de Lewis, el compuesto de Fórmula (III) y el compuesto de Fórmula (II) se hacen reaccionar en un disolvente no protónico durante 1 a 20 horas a una temperatura de reacción de entre 50 °C y 150 °C de acuerdo con la siguiente ecuación de reacción:



25 En la que las definiciones de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han descrito en la reivindicación 1.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que dicho ácido de Lewis es TiCl₄.

6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que dicho disolvente no protónico es un disolvente aprotónico no

protónico o disolvente inerte, en el que dicho disolvente protofílico no protónico se selecciona entre el grupo que consiste en *N,N*-dimetilformamida, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido y piridina, y en el que;

dicho disolvente inerte se selecciona entre el grupo que consiste en pentano, hexano, ciclonexano, benceno y tolueno;

5 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que dicho disolvente no protónico es piridina.

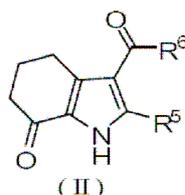
8. El procedimiento de la reivindicación 4, en que dicha temperatura de reacción está entre 100 °C y 110 °C y el tiempo de reacción es de 8 a 10 horas.

9. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con proteína quinasa en un organismo, seleccionándose dicho trastorno relacionado con proteína quinasa del grupo que consiste en carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, glioma, cáncer colorrectal, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer genitourinario, cáncer pancreático y cáncer gastrointestinal, diabetes, un trastorno de hiperproliferación, angiogénesis, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunológico y un trastorno cardiovascular.

10. El uso de la reivindicación 9, en el que dicho organismo es un mamífero o un ser humano.

11. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno relacionado con proteína quinasa en un organismo, que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 12. Un intermedio de Fórmula (II):



en la que:

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y -C(O)R¹⁴;

25 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, -N(R¹⁵)(CH₂)_rR¹⁶, -NR⁸R⁹ y -NHCH(R¹⁸)-CR¹⁹(OH)-CH(R²⁰)Z;

cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, arilo y -NR⁸R⁹;

30 R¹⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

ES 2 383 084 T3

R^{16} se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, $-NR^8R^9$ y heteroarilo;

cada uno de R^{18} , R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y $-NR^8R^9$; y

r es un número entero 2 ó 3,