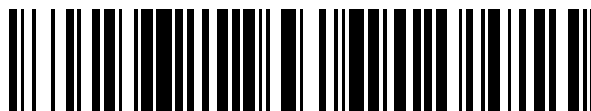


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 741**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06718359 .0**

96 Fecha de presentación: **13.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1858879**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

54 Título: **Ureas 1,3-diarilsustituidas como moduladores de la actividad quinasa**

30 Prioridad:

14.01.2005 US 643886 P
02.11.2005 US 732999 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

27.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

27.12.2012

73 Titular/es:

GILEAD CONNECTICUT, INC. (100.0%)
Corporation Trust Center, 1209 Orange Street
Wilmington, DE 19801, US

72 Inventor/es:

MITCHELL, SCOTT A.;
DANCA, MIHAELA DIANA;
BLOMGREN, PETER A.;
DESIMONE, ROBERT W.;
PIPPIN, DOUGLAS A. I. y
BRITTELLI, DAVID R.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 741 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

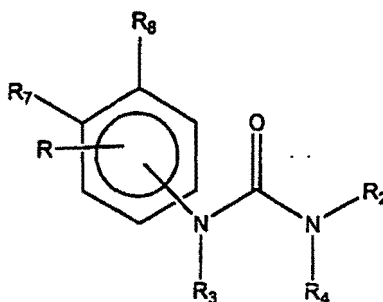
Ureas 1,3-diarilsustituídas como moduladoras de la actividad quinasa

En el presente documento se proporcionan ciertas ureas y compuestos relacionados, composiciones que comprenden dichos compuestos y procedimientos de su uso.

- 5 Las proteínas quinasas, la familia más grande de enzimas humanas, abarcan más de 500 proteínas. Las quinasas desempeñan un papel crucial en la angiogénesis. La angiogénesis, formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes, desempeña un papel significativo en muchos contextos patológicos, incluidos cáncer, inflamación crónica, retinopatía diabética, psoriasis, artritis reumatoide y degeneración macular. La terapia anti-angiogénica representa un enfoque potencialmente importante para el tratamiento de tumores sólidos y otras enfermedades asociadas con la alteración de la regulación de la vascularización.

10 El proceso de la angiogénesis es complejo, requiere las acciones concertadas de múltiples mediadores angiogénicos así como la participación de diferentes tipos celulares. Se han identificado los mediadores cruciales de la angiogénesis, incluidos VEGF, FGF, y angiopoyetina 1 y 2 (Ang1 y Ang2) que se unen a sus receptores afines (VEGFR, FGFR y Tie1 y Tie2, respectivamente) expresados en las células endoteliales, así como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) que se une a su receptor (PDGFR α) expresado en las células estromales productoras de VEGF o su receptor (PDGFR β) expresado en los pericitos y las células de músculo liso. En recientes estudios se indica que varios miembros de la familia de las enfrenas y la familia de su receptor Eph también son reguladores de la angiogénesis. VEGFR, FGFR, Tie1, Tie2, PDGFR y los receptores de Eph pertenecen todos a la superfamilia de la proteína tirosina quinasa receptora (RTK). Dado la importancia de los papeles de estas RTK en la angiogénesis, su modulación sería farmacológicamente deseable para el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades.

Se proporciona al menos una entidad quiral seleccionada entre los compuestos de Fórmula 1



(Fórmula 1)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas y mezclas de los mismos, en la que

- 25 R representa de 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

- 30 R₇ y R₈, tomados junto a los carbonos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo condensado de 5 a 7 miembros sustituido con un grupo -(Z₁)_mR₁, en el que el anillo heteroarilo condensado de 5 a 7 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente y en el que

R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z₁ es -CR₅R₆-, en el que cada R₅ y R₆ está elegido independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y halo; y

- 35 m está elegido entre 0, 1 y 2;

R₂ es arilo opcionalmente sustituido; y

cada R₃ y R₄ está elegido independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, con la condición de que

- 40 el compuesto de Fórmula 1 no se seleccione entre 5-(fenilcarbamoylamino)-3-(2-(4-piridil)etil)indol; 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(piridin-4-il)-1H-indol-5-il)urea; ni 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(piridin-4-il)-1H-indol-5-il)urea.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en el presente documento, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable escogido de vehículos, adyuvantes y excipientes. También se proporciona una composición farmacéutica envasada, que comprende la composición

farmacéutica descrita en el presente documento en un contenedor; e instrucciones para usar la composición para tratar a un paciente que sufre una enfermedad o trastorno respondedor a la modulación mediante actividad quinasa de una o más tirosina quinasas.

5 También se proporciona al menos una entidad química para usar en un procedimiento de tratar a un paciente que tiene una enfermedad o trastorno respondedor a la modulación de la actividad quinasa, en el que dicho procedimiento comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento o una composición descrita en el presente documento.

10 También se proporciona al menos una entidad química para usar en un procedimiento de tratar a una paciente que tiene una enfermedad o trastorno reproductor, en el que dicho procedimiento comprende administrar a la paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento o una composición descrita en el presente documento.

15 También se proporciona al menos una entidad química para usar en un procedimiento de modulación de la actividad quinasa de EphB4, en el que el procedimiento comprende poner en contacto las células que expresan EphB4 con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad quinasa EphB4 in vitro.

También se proporciona al menos una entidad química para usar en un procedimiento de modulación de la actividad quinasa de VEGFR2, en el que el procedimiento comprende poner en contacto las células que expresan VEGFR2 con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad quinasa VEGFR2 in vitro.

20 También se proporciona al menos una entidad química para usar en un procedimiento de modulación de la actividad quinasa de PDGFR β , en el que el procedimiento comprende poner en contacto las células que expresan PDGFR β con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad quinasa PDGFR β in vitro.

25 También se proporciona al menos una entidad química para usar en un procedimiento de modulación de la actividad quinasa de c-Kit, en el que el procedimiento comprende poner en contacto las células que expresan c-Kit con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad quinasa c-Kit in vitro.

30 También se proporciona al menos una entidad química para usar en un procedimiento de modulación de una actividad de al menos una quinasa escogida de VEGFR2, EphB4, PDGFR β y c-Kit, en el que el procedimiento comprende poner en contacto las células que expresan al menos una quinasa escogida de VEGFR2, EphB4, PDGFR β y c-Kit con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad de al menos una quinasa escogida de VEGFR2, EphB4, PDGFR β y c-Kit in vitro.

35 También se proporciona el uso de al menos una entidad química para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad respondedora a la inhibición de al menos una quinasa escogida de VEGFR2, EphB4, PDGFR β y c-Kit, en el que la al menos una entidad química es una entidad química descrita en el presente documento.

40 También se proporciona un procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad respondedora a la inhibición de al menos una quinasa escogida de VEGFR2, EphB4, PDGFR β y c-Kit, en el que comprende incluido en dicho medicamento al menos una entidad química descrita en el presente documento.

45 Como se usa en la presente especificación, con los siguientes términos y expresiones se pretende tener los significados como se indican a continuación, excepto en la medida que se indica en el contexto en el que se usan. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en el presente documento: Como se usa en la presente especificación, con los siguientes términos y expresiones se pretende tener los significados como se indican a continuación, excepto en la medida que se indica en el contexto en el que se usan.

La Fórmula 1 incluye todas las subfórmulas de la misma. Por ejemplo, la Fórmula 1 incluye compuestos de las Fórmulas 1 a 5.

50 Como se usa en el presente documento, cuando cualquier variable se produce más de una vez en una fórmula química, su definición cada vez es independiente de su definición de forma alterna. De acuerdo con el significado habitual de "uno" y "el" en las patentes, hace referencia a, por ejemplo, "una quinasa" o "la quinasa" entra dentro de una o más quinasas.

Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

55 Por "opcional" u "opcionalmente" se hace referencia a que el suceso o circunstancia descrita a continuación puede ocurrir o no, y a que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por

ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca "alquilo" y "alquilo sustituido" como se defina más adelante. Se entenderá por los expertos en la materia, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no se pretende que introduzcan ninguna sustitución ni patrones de sustitución que sean estéricamente imprácticos, no factibles sintéticamente y/o inherentemente inestables.

"Alquilo" abarca cadenas lineales y ramificadas que tienen el número indicado de átomos de carbono, normalmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 8 átomos de carbono, tales como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ abarca alquilos de cadena lineal y ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. Alquileno es otro subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que alquilo, pero que tiene dos puntos de unión. Los grupos alquileno tendrán normalmente de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 8 átomos de carbono, tales como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquileno C₀ indica un enlace covalente y alquileno C₁ es un grupo metileno. Cuando un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra, se pretende que todas las combinaciones geométricas que tienen ese número de carbonos queden incluidas; por tanto, por ejemplo, "butilo" se pretende que incluya n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a cuatro carbonos.

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono obtenido a partir de la retirada del átomo de hidrógeno de un sólo átomo de carbono de un alqueno del que se deriva. El grupo puede estar en la conformación cis o trans entorno al doble o dobles enlaces. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos, tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos, tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-di-en-1-ilo; y similares. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono.

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono obtenido a partir de la retirada de un átomo de hidrógeno de un sólo átomo de carbono de un alquilo del que se deriva. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero sin limitación, etinilo; propinilos, tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo; butinilos, tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo; y similares. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 3 a 6 átomos de carbono.

"Cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico no aromático, que tiene normalmente de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. El anillo puede ser saturado o tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, así como grupos de anillo saturado puenteados o anidados, tales como norbornano.

Por "alcoxi" se hace referencia a un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno, tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, 2-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, 2-hexiloxi, 3-hexiloxi, 3-metilpentiloxi y similares. Los grupos alcoxi tendrán normalmente de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro carbonos.

"Mono- y dialquilcarboxamida" abarca un grupo de la fórmula $-(C=O)NR_aR_b$, en la que R_a y R_b están elegidos independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo del número indicado de átomos de carbono, con la condición de que R_a y R_b no sean ambos hidrógeno.

"Acilo" se refiere a los grupos (alquil)-C(O)-; (cicloalquil)-C(O)-; (aril)-C(O)-; (heteroaril)-C(O)-; y (heterocicloalquil)-C(O)-, en el que el grupo se une a la estructura precursora a través de la funcionalidad carbonilo y en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describen en el presente documento. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, incluyéndose el carbono del grupo ceto en el número de átomos de carbono. Por ejemplo un grupo acilo C₂ es un grupo acetilo que tiene la fórmula CH₃(C=O)-.

Por "alcoxicarbonilo" se hace referencia a un grupo de la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a través del carbono del carbonilo, en el que el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Por tanto, un grupo alcoxicarbonilo C₁-C₆ es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unido a través de su oxígeno a un engarce carbonilo.

Por "amino" se hace referencia al grupo -NH₂.

"Mono- y di-(alquil)amino" abarca grupos alquilamino secundarios y terciarios, en los que los grupos alquilo son como se han definido anteriormente, y tienen el número indicado de átomos de carbono. El punto de unión del grupo alquilamino está en el nitrógeno. Los ejemplos de grupos mono- y di-alquilamino incluyen etilamino, dimetilamino y metil-propil-amino.

Por "amino(alquilo)" se hace referencia a un grupo amino unido a un grupo alquilo que tiene el número indicado de

átomos de carbono. De forma análoga "hidroxialquilo" es un grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, en el que

R^b está elegido entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c está elegido independientemente entre hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido; o R^b y R^c , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros que incluye opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S en el anillo heterocicloalquilo; en el que cada grupo sustituido está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, arilo, heteroarilo, aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, heteroaril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquil $\text{C}_1\text{-C}_4$, -Oalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -Oalquilfenilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-OH}$, -Ohaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, halo, -OH, - NH_2 , -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-NH}_2$, -N(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -NH(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -N(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)(alquilfenilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -NH(alquilfenilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), - CO_2H , -C(O)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -CON(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -CONH(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), - CONH_2 , -NHC(O)(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)C(O)(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), -N(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -C(O)alquilfenilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -C(O)haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -OC(O)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, - SO_2 (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), - SO_2 (fenilo), - SO_2 (haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), - SO_2NH (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), - SO_2NH (fenilo), - NHSO_2 (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), - NHSO_2 (fenilo), y - NHSO_2 (haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$).

"Arilo" abarca:

anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillo bicíclicos, en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y sistemas de anillo tricíclicos, en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros condensados a un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos entre N, O y S. Por ejemplo, arilo incluye fenilo sustituido con -O(alquil $\text{C}_1\text{-C}_2$)O- (por ejemplo, fenilo sustituido con un grupo metilendioxi o etilendioxi). Para dichos sistemas de anillo bicíclicos condensados, en los que sólo uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el anillo heterocicloalquilo. Se nombran como radicales fenileno sustituidos, radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en átomos en el anillo. Radicales bivalentes obtenidos a partir de radicales hidrocarburo policíclicos univalentes cuyos nombres acaban en "-ilo" mediante la retirada de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre, se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Sin embargo, arilo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, que se defina de forma separada más adelante. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos están condensados con un anillo aromático heterocicloalquilo, el sistema de anillos resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en el presente documento.

El término "ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo.

El término "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" indica alquilo como se ha definido anteriormente que tiene el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de halógeno, generalmente hasta el número máximo admisible de átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo y penta-fluoroetilo.

"Heteroarilo" abarca:

anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, siendo los átomos restantes en el anillo carbono; y anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, siendo los átomos restantes en el anillo carbono, y en el que al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Heteroarilo incluye un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, anillo aromático condensado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros. Por ejemplo, heteroarilo incluye piridinilo sustituido con -O(alquil $\text{C}_1\text{-C}_2$)O- (por ejemplo, piridinilo sustituido con un grupo metilendioxi o etilendioxi). Para dichos sistemas de anillo heteroarilo bicíclicos condensados, el punto de unión puede estar en cualquier anillo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, (como se numeran a partir de la prioridad asignada de posición de engarce 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolinilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo,

piridazinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes obtenidos a partir de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por la retirada de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Heteroarilo no abarca o se superpone con arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, como se define en el presente documento.

El heteroarilo sustituidos también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

En el término "heteroarilalquilo," heteroarilo y alquilo son como se definen en el presente documento, y el punto de unión está en el grupo alquilo. Este término abarca, pero sin limitación, piridilmetilo, tiofenilmetilo y (pirrolil)1-etilo.

Por "heterocicloalquilo" se hace referencia a un sólo anillo no aromático, normalmente con de 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. El anillo puede ser saturado o tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (según se numeran a partir de la prioridad asignada de posición de engarce 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo y 2,5-piperzinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, incluyendo 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (nombrados, en los que al oxígeno se le asigna prioridad 1). El heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes oxo (=O) u óxido (-O-), tales como N-óxido de piperidinilo, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

"Heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillo bicíclicos, en los que un anillo no aromático, normalmente con de 3 a 7 átomos de anillo, contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores; y el otro anillo, normalmente con de 3 a 7 átomos en el anillo, contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y es no aromático.

Como se usa en la presente memoria, "modulación" se refiere a un cambio en la actividad de cinasa como una respuesta directa o indirecta a la presencia de compuestos de Fórmula 1, en relación a la actividad de la cinasa en ausencia del compuesto. El cambio puede ser un aumento en la actividad o una disminución en la actividad, y puede deberse a la interacción directa del compuesto con la cinasa, o deberse a la interacción del compuesto con uno o más factores distintos que a su vez afecta a la actividad de cinasa. Por ejemplo, la presencia del compuesto puede, por ejemplo, aumentar o disminuir la actividad de cinasa uniéndose directamente a la cinasa, provocando (directa o indirectamente) que otro factor aumente o disminuya la actividad de la cinasa, o mediante aumento o disminución (directa o indirecta) de cantidad de cinasa presente en la célula u organismo.

El término "sulfanilo" incluye los grupos: -S-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). Por lo tanto, sulfanilo incluye el grupo alquilsulfanilo C₁-C₆.

El término "sulfino" incluye los grupos: -S(O)-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

El término "sulfonilo" incluye los grupos: -S(O₂)-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O₂)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-ariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-heteroariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterociclioxi opcionalmente sustituido); y -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido).

El término "sustituido", como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces 2 hidrógenos en el átomo están reemplazados. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticamente útiles. Un compuesto o estructura estable pretende implicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir aislado de una mezcla de reacción, y posterior formulación como un agente que tenga al menos utilidad práctica. A menos que se indique otra cosa, se nombran sustituyentes en la estructura principal. Por ejemplo, debe interpretarse que cuando se enumera (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura principal está en la porción alquilo.

Las expresiones alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo "sustituido", a menos que se definan expresamente de otra manera, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente entre:

R^a, -OR^b, -SR^b, guanidina, guanidina, en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por

un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo), $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

en los que R^a está elegido entre alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido alquinilo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b está elegido entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c está elegido independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c , y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en los que cada grupo opcionalmente sustituido está sin sustituir o independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_1-C_4 -, heteroaril-alquilo C_1-C_4 -, haloalquilo C_1-C_4 -, $-Oalquilo$ C_1-C_4 -, $-Oalquilfenilo$ C_1-C_4 -, $-alquil$ C_1-C_4-OH -, $-Ohaloalquilo$ C_1-C_4 -, halo, $-OH$ -, $-NH_2$ -, $-alquil$ $C_1-C_4-NH_2$ -, $-N(alquil$ $C_1-C_4)(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-NH(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-N(alquil$ $C_1-C_4)(alquilfenilo$ $C_1-C_4)$ -, $-NH(alquilfenilo$ $C_1-C_4)$ -, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), $-CO_2H$ -, $-C(O)Oalquilo$ C_1-C_4 -, $-CON(alquil$ $C_1-C_4)(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-CONH(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-CONH_2$ -, $-NHC(O)(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-NHC(O)(fenilo)$ -, $-N(alquil$ $C_1-C_4)C(O)(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-N(alquil$ $C_1-C_4)C(O)(fenilo)$ -, $-C(O)alquilo$ C_1-C_4 -, $-C(O)alquilfenilo$ C_1-C_4 -, $-C(O)haloalquilo$ C_1-C_4 -, $-OC(O)alquilo$ C_1-C_4 -, $-SO_2(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-SO_2(fenilo)$ -, $-SO_2(haloalquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-SO_2NH_2$ -, $-SO_2NH(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-SO_2NH(fenilo)$ -, $-NHSO_2(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-NHSO_2(fenilo)$ y $-NHSO_2(haloalquilo$ $C_1-C_4)$.

El término "acilo sustituido" se refiere los grupos (alquil sustituido)- $C(O)$ -; (cicloalquil sustituido)- $C(O)$ -; (aril sustituido)- $C(O)$ -; (heteroaril sustituido)- $C(O)$ -; y (heterocicloalquil sustituido)- $C(O)$ -, en el que el grupo está unido a la estructura de la que deriva a través de la funcionalidad carbonilo y en la que alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituido, se refieren respectivamente un alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en el que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, guanidina, guanidina, en los que uno o más de los hidrógenos de guanidina hidrógenos están reemplazados con un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$, en los que R^a está elegido entre alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo

opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b está elegido entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c está elegido independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c , y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en los que cada grupo opcionalmente sustituido está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_1-C_4 -, heteroaril-alquil C_1-C_4 -, haloalquilo C_1-C_4 -, $-Oalquilo$ C_1-C_4 -, $-Oalquilfenilo$ C_1-C_4 -, $-alquil$ C_1-C_4-OH -, $-Ohaloalquilo$ C_1-C_4 -, halo, $-OH$ -, $-NH_2$ -, $-alquil$ $C_1-C_4-NH_2$ -, $-N(alquil$ $C_1-C_4)(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-NH(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-N(alquil$ $C_1-C_4)(alquilfenilo$ $C_1-C_4)$ -, $-NH(alquilfenilo$ $C_1-C_4)$ -, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), $-CO_2H$ -, $-C(O)Oalquilo$ C_1-C_4 -, $-CON(alquil$ $C_1-C_4)(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-CONH(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-CONH_2$ -, $-NHC(O)(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-NHC(O)(fenilo)$ -, $-N(alquil$ $C_1-C_4)C(O)(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-N(alquil$ $C_1-C_4)C(O)(fenilo)$ -, $-C(O)alquilo$ C_1-C_4 -, $-C(O)alquilfenilo$ C_1-C_4 -, $-C(O)haloalquilo$ C_1-C_4 -, $-OC(O)alquilo$ C_1-C_4 -, $-SO_2(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-SO_2(fenilo)$ -, $-SO_2(haloalquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-SO_2NH_2$ -, $-SO_2NH(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-SO_2NH(fenilo)$ -, $-NHSO_2(alquilo$ $C_1-C_4)$ -, $-NHSO_2(fenilo)$ y $-NHSO_2(haloalquilo$ $C_1-C_4)$.

La expresión "alcoxi sustituido" se refiere un alcoxi, en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, $-O(alquil$ sustituido)), en el que "alquilo sustituido" se refiere un alquilo, en el que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, guanidina, guanidina, en las que uno o más de los hidrógenos de la guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$, donde R^a está elegido entre opcionalmente sustituido C_1-C_6 alquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido alquinilo, arilo opcionalmente sustituido, and opcionalmente sustituido heteroarilo;

R^b está elegido entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c está elegido independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c , y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en los que cada grupo opcionalmente sustituido está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_1-C_4 -, heteroaril-alquilo C_1-C_4 -, haloalquilo C_1-C_4 -, $-Oalquilo$ C_1-C_4 -, $-Oalquilfenilo$ C_1-C_4 -, $-alquil$ C_1-C_4

-OH, -Ohaloalquilo C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO₂H, -C(O)Oalquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄). En algunas realizaciones, un grupo alcoxi sustituido es "polialcoxi" u -O-(alquilenilo opcionalmente sustituido)-(alcoxi opcionalmente sustituido), e incluye grupos, tales como -OCH₂CH₂OCH₃, y residuos de éteres de glicol, tales como polietilenglicol y -O(CH₂CH₂O)_xCH₃, en el que x es un número entero de 2-20, tal como 2-10 y, por ejemplo, 2-5. Otro grupo alcoxi sustituido es hidroxialcoxi o -OCH₂(CH₂)_yOH, en el que y es un número entero de 1-10, tal como 1-4.

La expresión "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquil sustituido)-O-C(O)-, en el que el grupo está unido a la estructura precursora a través de la funcionalidad carbonilo y en la que sustituido se refiere un alquilo, en el que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente entre:

-R^a, -OR^b, -SR^b, guanidina, guanidina, en los que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a, en los que R^a está elegido entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilenilo opcionalmente sustituido, alquilinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b está elegido entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c está elegido independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en los que cada grupo opcionalmente sustituido está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄-, heteroaril-alquilo C₁-C₄-, haloalquil C₁-C₄-, -Oalquilo C₁-C₄-, -Oalquilfenilo C₁-C₄-, -alquil C₁-C₄-OH, -Ohaloalquilo C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO₂H, -C(O)Oalquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR^d o NR^dR^e, en el que R^d está elegido entre: hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, sulfonilo y sulfonilo, y en el que R^e está elegido entre: alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, en el que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente entre:

-R^a, -OR^b, -SR^b, guanidina, guanidina, en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a, en el que R^a está elegido entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilenilo opcionalmente sustituido, alquilinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b está elegido entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c está elegido independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en los que cada grupo opcionalmente sustituido está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄-, heteroaril-alquil C₁-C₄-, haloalquilo C₁-C₄-, -Oalquilo C₁-C₄-, -Oalquilfenilo C₁-C₄-, -alquil C₁-C₄-OH, -Ohaloalquilo C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO₂H, -C(O)Oalquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo),

-NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄); y

en los que acilo opcionalmente sustituido, alcocixarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo son como se definen en el presente documento.

5 La expresión "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos -NHR^d y NR^dR^d, cada uno como se ha descrito anteriormente. Pueden prepararse N-óxidos por tratamiento del grupo amino correspondiente con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. El experto en la materia está familiarizado con condiciones de reacción para realizar la N-oxidación.

10 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen, pero sin limitación, isómeros ópticos de los compuestos de Fórmula 1, racematos y otras mezclas de los mismos. Además, los compuestos de Fórmula I incluyen formas Z- y E- (o formas cis- y trans-) de compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, formas ópticamente activas, pueden obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede conseguirse, por ejemplo, por métodos convencionales, tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo una columna quiral de cromatografía de alta presión (HPLC). Cuando compuestos de Fórmula 1 existen en 15 varias formas tautoméricas, las entidades químicas de la presente invención incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto.

20 Las entidades químicas de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula 1 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, formas cristalinas y mezclas de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados en el presente documento incluyen sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas (incluyendo polimorfos y clatratos), quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, las expresiones "entidad química" y "entidades químicas" también abarcan sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas, a menos que se indique otra cosa.

25 Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero sin limitación, sales con ácidos orgánicos, tales como clorhidrato, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, tal como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanato, tales como acetato, HOOC-(CH₂)_n-COOH, en el que n es 0-4, y sales similares. De forma análoga, los cationes farmacéuticamente 30 aceptables incluyen, pero sin limitación sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si el compuesto de Fórmula 1 se obtiene como una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede producirse disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales 35 para preparar sales de adición de ácidos a partir de compuestos de base. Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

40 Son profármacos de entidades químicas proporcionadas en el presente documento, por ejemplo derivados de éster o amida de los compuestos de Fórmula 1. El término "profármacos" incluye cualquiera de los compuestos que se convierten en compuestos de Fórmula 1 cuando se administran a un paciente, por ejemplo, después del procesamiento metabólico del profármaco. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, acetato, formiato, benzoato y derivados similares de grupos funcionales (tales como grupos alcohol o amina) en los compuestos de Fórmula 1.

45 El término "solvato" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un disolvente y un compuesto. Son solvatos adecuados, solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemi-hidratos.

El término "quelato" se refiere a la entidad química formada por la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos.

50 La expresión "complejo no covalente" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un compuesto y otra molécula, en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, pueden ocurrir complejaciones a través de interacciones de van der Waals, enlace de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también denominadas enlace iónico).

La expresión "agente activo" se usa para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En ciertas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser una terapéutica anticancerosa.

55 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de una entidad química de la presente invención significa una cantidad eficaz cuando se administra a un paciente humano o no humano, para tratar una enfermedad, por ejemplo

terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para tratar una enfermedad o trastorno respondedor a la inhibición de la quinasa. La cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar experimentalmente, analizando, por ejemplo, la concentración en sangre de la entidad química o, en teoría, calculando la biodisponibilidad.

5 Por "significativo" se quiere decir cualquier cambio detectable que es estadísticamente significativo en una prueba paramétrica estándar de significación estadística tal como la prueba T de Student, en la que $p < 0,05$.

"Paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano, que ha sido o será el objeto de tratamiento, observación o experimento. Los procedimientos de la invención pueden ser útiles en terapia humana y aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero y, en algunas realizaciones, el paciente es humano.

10 Por "quinasa angiogénica" se quiere decir una quinasa implicada en la angiogénesis e incluye, entre otros, una quinasa escogida de EphB4 VEGFR2 y PDGFR β .

Por "quinasa oncogénica" se quiere decir una quinasa que tiene un papel directo en una vía de señalización celular que conduce a transformación celular. Cuando se sobreexpresan o expresan de forma aberrante, dichas quinasas pueden tener actividad oncogénica. Las quinasas oncogénicas incluyen, entre otras, c-Kit.

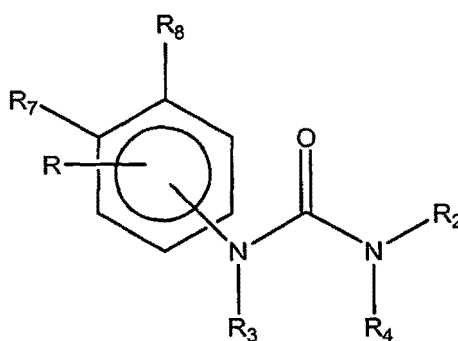
15 "Tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluido:

- a) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
- b) inhibir la enfermedad;
- c) ralentizar o detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
- d) aliviar la enfermedad, es decir, producir la regresión de los síntomas clínicos.

20 "Enfermedades o trastornos que responden a la modulación" se refieren a afecciones patológicas que dependen, al menos en parte, de la actividad de una o más proteínas quinasas, por ejemplo quinasas angiogénicas y/o quinasas oncogénicas. Las quinasas, bien directa o indirectamente, participan en las vías de transducción de la señal de varias actividades celulares que incluyen proliferación celular, diferenciación e invasión. Las enfermedades que responden a la modulación de quinasas incluyen, entre otros, el crecimiento tumoral, la angiogénesis que soporta el crecimiento de tumores sólidos y enfermedad caracterizadas por un exceso de vascularización local tales como retinopatía diabética, degeneración macular e inflamación.

25 "Cambio en la angiogénesis" hace referencia a un cambio en la red vascular o la calidad de la vasculatura. El cambio en la angiogénesis se puede medir mediante muchos parámetros y, por ejemplo, se puede evaluar mediante el retraso de la aparición de estructuras neovasculares, la ralentización del desarrollo de las estructuras neovasculares, la disminución de la aparición de estructuras neovasculares, los cambios en la permeabilidad vascular, los cambios en el flujo sanguíneo, ralentización o disminución de la gravedad de los efectos de la enfermedad dependientes de la angiogénesis, detención del crecimiento angiogénico o regresión de previos crecimientos angiogénicos.

30 Se proporciona en el presente documento al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de la Fórmula 1



(Fórmula 1)

35 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, en la que

40 R representa de 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R₇ y R₈, tomados junto a los carbonos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo condensado de 5 a 7 miembros sustituido con un grupo -(Z₁)_mR₁, en el que el anillo heteroarilo condensado de 5 a 7 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente y en el que

R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 5 Z₁ es -CR₅R₆-, en el que cada R₅ y R₆ está elegido independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y halo; y
m está elegido entre 0, 1 y 2;

R₂ está opcionalmente sustituido arilo; y

- 10 cada uno de R₃ y R₄ está elegido independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, con la condición de que

el compuesto e Fórmula 1 no se seleccione entre 5-(fenilcarbamoilamino)-3-(2-(4-piridil)etil)indol; 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(piridin-4-il)-1H-indol-5-il)urea; y 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(piridin-4-il)-1H-indol-5-il)urea.

- 15 En ciertas realizaciones, R representa 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

En ciertas realizaciones, R representa 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, metilo y metoxi.

En ciertas realizaciones, R representa un sustituyente elegidos entre halo, metilo y metoxi.

En ciertas realizaciones, R está ausente.

- 20 En ciertas realizaciones, R₇ y R₈, tomados junto a los carbonos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo condensado de 5 miembros sustituido con un grupo -(Z₁)_mR₁, en el que el anillo heteroarilo contiene al menos un nitrógeno e incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales, seleccionados entre N, O y S en el anillo.

- 25 En ciertas realizaciones, R₇ y R₈, tomados junto a los carbonos a los que están unidos, forman un anillo condensado seleccionado entre pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y pirrolilo, cada uno de los mismos está sustituido con un grupo -(Z₁)_mR₁. En ciertas realizaciones, R₇ y R₈, tomados junto a los carbonos a los que están unidos, forman un anillo condensado seleccionado entre pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo y pirrolilo, cada uno de los mismos está sustituido con un grupo -(Z₁)_mR₁.

- 30 En ciertas realizaciones, R₇ y R₈, tomados junto a los carbonos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo condensado seleccionado entre 1H-pirrolilo y 1H-pirazolilo, cada uno de los mismos está sustituido con un grupo -(Z₁)_mR₁.

En ciertas realizaciones, al menos uno de R₅ y R₆ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, ambos de R₅ y R₆ son hidrógeno.

En ciertas realizaciones, m es 1 y al menos uno de R₅ y R₆ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, ambos de R₅ y R₆ son hidrógeno.

- 35 En ciertas realizaciones, m es 0.

En ciertas realizaciones, R₁ está elegido entre piridinilo y piridinilo sustituido, en el que piridinilo sustituido está elegido entre piridinilos mono-, di- y tri- sustituidos y en el que los sustituyentes en el piridinilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

- 40 En ciertas realizaciones, los sustituyentes en el piridinilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, halo, carboxi, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilsulfanilo C₁-C₆, acilo C₁-C₆, alcóxicarbonilo C₁-C₆, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo.

- 45 En ciertas realizaciones, los sustituyentes en el piridinilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, ciano, halo, alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₂ opcionalmente sustituido y -NHR₁₀, en el que R₁₀ está elegido entre hidrógeno y acilo opcionalmente sustituido.

- 50 En ciertas realizaciones, R₁ está elegido entre piridin-4-ilo y piridin-4-ilo sustituido, en el que el piridin-4-ilo sustituido está elegido entre piridin-4-ilos mono-, di- y tri- sustituidos, y en el que los sustituyentes en el piridin-4-ilo sustituido están elegidos independientemente hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo,

carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, las sustituciones en el piridin-4-ilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, halo, carboxi, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilsulfanilo C₁-C₆, acilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo.

En ciertas realizaciones, los sustituyentes en el piridin-4-ilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, ciano, halo, alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₂ opcionalmente sustituido y -NHR₁₀, en el que R₁₀ está elegido entre hidrógeno y acilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R₁ es piridin-4-ilo.

En ciertas realizaciones, R₂ está elegido entre fenilo y fenilo sustituido, en el que fenilo sustituido está elegido entre fenilos mono-, di- y tri- sustituidos y en el que los sustituyentes en el fenilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, los sustituyentes en el fenilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, halo, carboxi, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido, alquilsulfanilo C₁-C₆, acilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo.

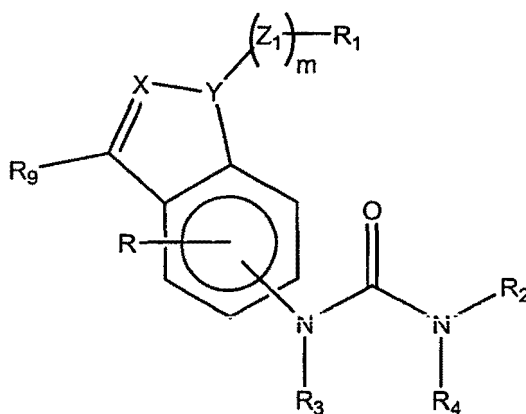
En ciertas realizaciones, los sustituyentes en el fenilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, ciano, halo, alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido, fenoxi y alcoxi C₁-C₂ opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, los sustituyentes en el fenilo sustituido están elegidos independientemente entre halo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

En ciertas realizaciones, cada uno de R₃ y R₄ está elegido independientemente entre hidrógeno y metilo.

En ciertas realizaciones, R₃ y R₄ son hidrógeno.

Se proporciona en el presente documento al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de Fórmula 2



(Fórmula 2)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, en la que R₁, m, Z₁, R, R₂, R₃ y R₄ son como se han descrito para compuestos de Fórmula 1 y en la que X e Y están elegidos independientemente entre CH y N; y

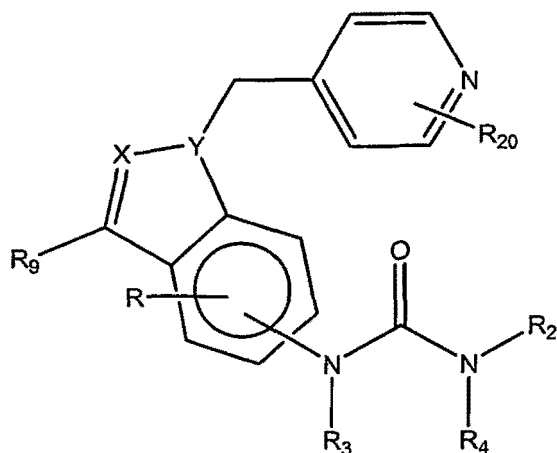
R₉ está elegido entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R₉ está elegido entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R₉ está elegido entre hidrógeno y alquilo inferior. En ciertas realizaciones, R₉ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, X e Y son N.

En ciertas realizaciones, Y es N y X es CH.

Se proporciona en el presente documento al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de Fórmula 3



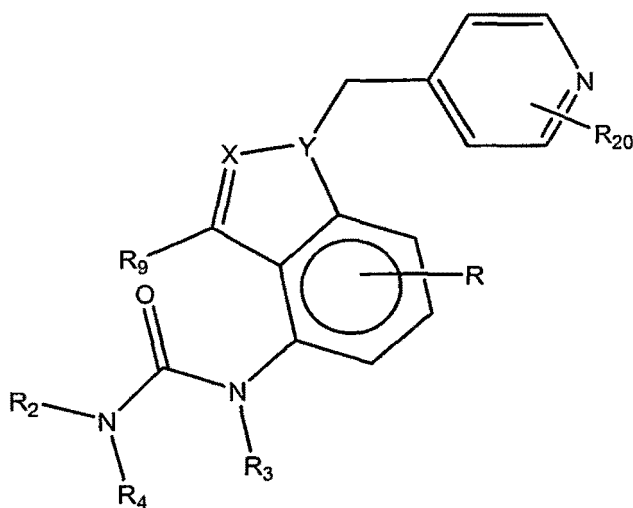
(Fórmula 3)

5 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, en la que R, R₂, R₃, y R₄ son como se han descrito para los compuestos de Fórmula 1, en la que X, Y y R₉ son como se han descrito para los compuestos de Fórmula 2, y en la que

10 R₂₀ representa de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfonilo, sulfinilo, sulfonilo, ariilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R₂₀ es amino opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₂₀ es amino.

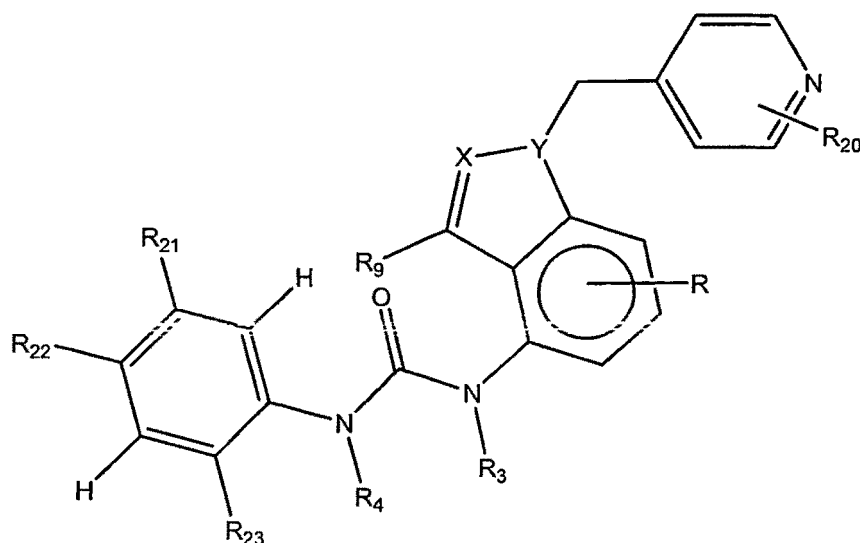
Se proporciona en el presente documento al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de Fórmula 4



(Fórmula 4)

15 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, en la que R, R₂, R₃, y R₄ son como se han descrito para los compuestos de Fórmula 1, en la que X, Y y R₉ son como se han descrito para los compuestos de Fórmula 2 y en la que R₂₀ es como se ha descrito para compuestos de Fórmula 3.

También está elegido una entidad química seleccionada entre compuestos de Fórmula 5



(Fórmula 5)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, en la que R, R₃, y R₄ son como se han descrito para los compuestos de Fórmula 1, en la que X, Y, y R₉ son como se han descrito para los compuestos de Fórmula 2, en la que R₂₀ es como se ha descrito para compuestos de Fórmula 3; y en la que R₂₁ está elegido entre hidrógeno, halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido; R₂₂ está elegido entre hidrógeno, halo, alcoxi inferior y alquilo inferior; y

R₂₃ está elegido entre hidrógeno, alquilo inferior, fenoxi opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido y halo.

En ciertas realizaciones, R₂₁ está elegido entre hidrógeno, halo, metilo y trifluorometilo.

En ciertas realizaciones, R₂₂ está elegido entre hidrógeno, halo, metoxi y metilo.

En ciertas realizaciones, R₂₂ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R₂₃ está elegido entre hidrógeno, metilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi y halo.

En ciertas realizaciones, al menos uno de R₂₁, R₂₂ y R₂₃ no es hidrógeno.

También se proporciona al menos una entidad química seleccionada entre

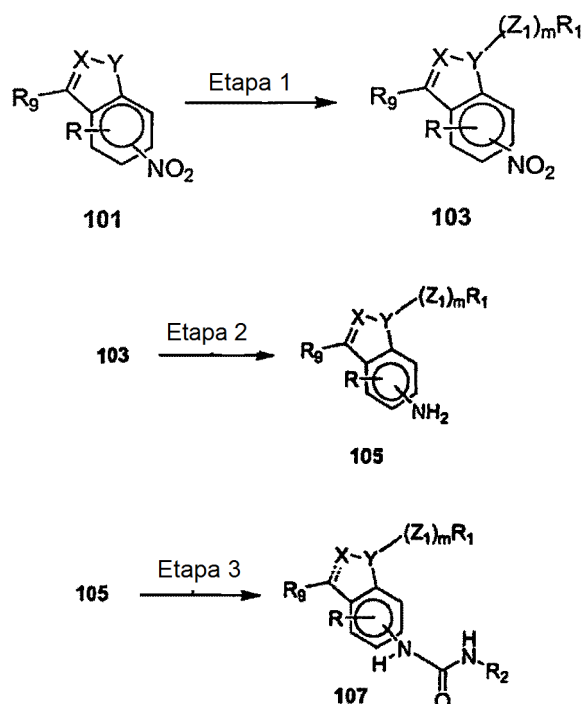
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-6-il)-urea;
- 1-(4-Cloro-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2,4-Dimetil-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Etoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indazol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-etoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 1-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(3-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;

- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 5 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(4-Metoxi-bifenil-3-il)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 10 Metilamida del ácido 4-{4-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-metil-indol-1-ilmetil}-piridin-2-carboxílico;
 1-(7-Metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-[5-Cloro-2-([1,3]dioxolan-2-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-[5-Cloro-2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 15 1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(2-Metoxi-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(3-Bromo-4-metil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 20 1-(5-Bromo-2-metoxi-4-metil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-metil-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 25 1-[1-(3-Fluoro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
 1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(3-Cloro-4-metil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 30 1-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-4-metilfenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-urea;
 35 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2,4-dimetil-5-trifluorometilfenil)-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(5-metoxi-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2,4-dimetoxi-5-trifluorometilfenil)-urea;
 40 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2-metoxi-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(6-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 Éster metílico del ácido 4-{4-[3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-carbámico;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 45 1-(5-Fluoro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(3-Bromo-4-fluoro-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 1-(5-Etanosulfonil-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Bromo-2,4-difluoro-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 50 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(7-fluoro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-3-(7-fluoro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-hidroxi-acetamida;
 55 2-Amino-N-(4-{4-[3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-formamida;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-urea;
 N-(4-{4-[3-(3-Cloro-4-metil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(7-metoxi-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 60 1-(2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(7-metoxi-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(5-fluoro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 (4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido
 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;
 65 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-propionamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-isobutiramida;

- N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-metilamino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-[2-(2-metoxi-etilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 5 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-metoxi-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 N-(4-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida;
 10 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[1-(3-metil-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 (4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-difluorometoxi-fenil)-urea;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-difluorometoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-3-dietilamino-propionamida;
 15 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(7-cloro-1-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-1-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il)-urea;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-dimetilamino-acetamida;
 20 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-metilamino-acetamida;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
 (4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 (4-{4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido
 ciclopropanocarboxílico;
 25 (4-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-urea;
 (4-{4-[3-(3-Cloro-4-metil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida;
 30 N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(2,5-dicloro-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-urea;
 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[1-[2-(pirazin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[1-[2-(tiazol-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 35 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-7-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
 N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-metilamino-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-3-dietilamino-propionamida;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-7-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-urea;
 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[1-[2-(piridin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 40 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-[2-(3-isopropil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 3-(Acetil-metil-amino)-N-(4-{4-[3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-propiona-
 mida;
 N-(4-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-metilamino-acetamida;
 1-[1-(2-Alilamino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
 45 3-Amino-N-(4-{4-[3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-propionamida;
 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[1-[2-(piridin-3-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 1-[1-(2-Amino-5-fluoro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-cloro-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-3-metil-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxifenil)-urea;
 50 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[1-[2-(pirimidin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 1-[1-(2-Bromo-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Bromo-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Ciano-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 55 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-ciano-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[1-[2-(1H-imidazol-2-il)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[1-[2-(4-ciano-fenilmino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea; y
 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[1-[2-(6-ciano-piridin-3-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos.

Los procedimientos para obtener los nuevos compuestos descritos en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en el esquema de reacción y ejemplo siguiente, y en las referencias citadas en el presente documento.



En referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 1, a una solución enfriada de un compuesto de Fórmula 101, en la que Y es NH y X es CH o N, en un disolvente inerte, tal como THF, se le añade un exceso, tal como aproximadamente 3 equivalentes, de una base, tal como hidruro sódico. La mezcla de reacción resultante se agita a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 30 min y se trata con un exceso, tal como aproximadamente 1,5 equivalentes, de un compuesto de Fórmula $R_1-(Z_1)_m-X$, en la que X es un grupo saliente, tal como bromo. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 16 h, mientras se calienta a temperatura ambiente. El producto, un compuesto de Fórmula 103, se aísla y se purifica opcionalmente.

El referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 2, a una solución de un compuesto de Fórmula 103 en un disolvente prótico polar, tal como EtOH/EtOAc, se le añade una cantidad catalítica de Pd/C y la mezcla de reacción se coloca en un agitador Parr con gas hidrógeno. Después de aproximadamente 3 h, la absorción de gas de H_2 ha cesado y la mezcla de reacción se filtra a través de una capa de Celite. El producto, un compuesto de Fórmula 105, se aísla y se purifica opcionalmente.

En referencia al Esquema de reacción 1, Etapa 3, a una solución de un compuesto de Fórmula 105, en un disolvente inerte, tal como CH_2Cl_2 se le añade aproximadamente un equivalente de un isocianato de la fórmula R_2-NCO . El producto, un compuesto de Fórmula 107, se aísla y se purifica opcionalmente.

En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en el presente documento se administran como composición o formulación farmacéutica. De acuerdo con esto, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química elegida de los compuestos de Fórmula 1 y sales, solvatos, formas cristalinas y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable escogido de vehículos, adyuvantes y excipientes.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben tener la pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja como para hacerlos adecuados para la administración al paciente que esté siendo tratado. El vehículo puede ser inerte o puede poseer beneficios farmacéuticos. La cantidad del vehículo usado junto con la entidad química es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria de la entidad química.

Ejemplos de vehículos o compuestos farmacéuticamente aceptables de los mismos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato cálcico; aceites sintéticos; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico; soluciones de tampón fosfato; emulsionantes, tales como los TWEENS; agentes humectantes, tales como laurilsulfato sódico; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes de formación de comprimidos; estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua apirógena; solución salina isotónica; y soluciones de tampón fosfato.

Se pueden incluir agentes activos opcionales en una composición farmacéutica, que no interfieren sustancialmente con la actividad de la entidad química de la presente invención.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química elegida de compuestos de Fórmula 1 y sales, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos, se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado. En los casos en los que la entidad química exhiben una solubilidad insuficiente se pueden usar compuestos solubilizantes. Los expertos en la técnica conocen dichos procedimientos e incluyen, entre otros, usar codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), usando tensioactivos, tales como TWEEN, o disolución en bicarbonato sódico acuoso.

Tras la mezcla o adición de la entidad química descrita en el presente documento, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similares. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, incluidos el modo previsto de administración y la solubilidad de la entidad química en el vehículo escogido. La cantidad terapéuticamente eficaz de la entidad química puede determinarse empíricamente.

Las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, intravenosa, mediante inyección intramuscular, mediante inhalación o pulverización, administración sublingual, transdérmico, bucal, rectal, como solución oftálmica o por otros medios, en formulaciones de unidad de dosis.

Las formulaciones de dosificación adecuadas para uso oral incluyen, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones agradables al gusto y farmacéuticamente elegantes. En algunas realizaciones, las formulaciones orales contienen de 0,1 a 99 % de al menos una entidad química descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, las formulaciones orales contienen al menos el 5 % (% en peso) de al menos una entidad química descrita en el presente documento. Algunas realizaciones contienen de 25 a 50% o de 5 % a 75 % de al menos una entidad química descrita en el presente documento.

Las composiciones administradas por vía oral también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elixires, tintes, jarabes y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones son bien conocidos en la técnica. Las formulaciones orales pueden contener conservantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, agentes enmascaradores del gusto y agentes colorantes.

Los componentes típicos de los vehículos para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Los jarabes y elixires se pueden formular como agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente.

Las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden incorporar en, por ejemplo, preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires. Además, las formulaciones que comprenden estas entidades químicas se pueden presentar como producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (p. ej., lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábica), vehículos no acuosos, que pueden incluir aceites comestibles (p. ej., aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres de sililo, propilenglicol y alcohol etílico) y conservantes (p. ej., metil o propil-p-hidroxibenzoato y ácido sórbico).

Para una suspensión, agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, AVICEL, RC-591, tragacanto y alginato sódico; agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y conservantes típicos incluyen metilparaben y benzoato sódico.

Las suspensiones acuosas contienen el o los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes se escogen de agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes de dispersión o humectantes; fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina y productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, y productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como sustituto de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo sustituto de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo

aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como los que se indican anteriormente y se pueden añadir agentes aromatizantes para proporcionar preparaciones orales y agradables al gusto. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite de mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidas naturales, por ejemplo aceite de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales como óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano.

Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Ejemplos de agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión son los ya mencionados anteriormente.

Normalmente, los comprimidos comprenden adyuvantes farmacéuticamente aceptables convencionales como diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, manitol, lactosa y celulosa, aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Se pueden usar deslizantes tales como dióxido de silicio para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Se pueden añadir agentes colorantes, tales como pigmentos FD&C, para su aspecto. Edulcorantes y agentes aromatizantes, tales como aspartato, sacarina, mentol, menta y aromas de frutas, pueden ser adyuvantes útiles para comprimidos masticables. Las cápsulas (incluidas formulaciones de liberación en el tiempo y de liberación sostenida) normalmente comprenden uno o más diluyentes sólidos divulgados anteriormente. La selección de los componentes vehículo a menudo dependen de consideraciones secundarias como el gusto, los costes y la estabilidad durante el almacenamiento.

Dichas composiciones pueden también recubrirse con procedimientos convencionales, normalmente con recubrimientos dependientes de pH o de tiempo, de modo que la entidad química se libera en el tracto gastrointestinal en las proximidades de la aplicación tópica deseada o varias veces para extender la acción deseada. Dichas formas de dosificación normalmente incluyen, entre otros, uno o más de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, etilcelulosa, revestimientos Eudragit, ceras y goma shellac.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que los principios activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que los principios activos se mezclan con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede también ser una solución inyectable estéril o suspensión en un vehículo parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables que se pueden usar son agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónico. Además, los aceites fijos estériles se usan convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Con este fin se puede usar cualquier aceite fijo blando que incluya mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden ser útiles en la preparación de inyectables.

Las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intratecal o técnicas de infusión. Las entidades químicas descritas en el presente documento, dependiendo del vehículo y la concentración usada, se pueden suspender o disolver en el vehículo. De forma ventajosa, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes de suspensión se pueden disolver en el vehículo. En muchas composiciones para administración parenteral, el vehículo comprende al menos 90 % en peso de la composición total. En algunas realizaciones, el vehículo para administración parenteral se escoge de propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo.

Las entidades químicas descritas en el presente documento también se puede administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden formular para aplicación local o tópica, tal como para la aplicación tópica en la piel y membranas mucosas, tales como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones o para aplicación en el ojo. Las composiciones tópicas pueden estar en cualquier forma, incluida, por ejemplo, soluciones, cremas, ungüentos, geles, lociones, leches, limpiadores, hidratantes, pulverizadores, parches cutáneos y

similares.

Dichas soluciones se pueden formular como soluciones isotónicas al 0,01 % - 10 %, pH de 2 a 12, tal como de 5 a 7, con las sales adecuadas. Las entidades químicas descritas en el presente documento también se pueden formular para administración transdérmica como parche transdérmico.

- 5 Las composiciones tópicas que comprenden al menos una entidad química descrita en el presente documento se pueden mezclar con diversos materiales vehículo conocidos en la técnica, tal como, por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantofina, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, propionato de miristilo PPG-2 y similares.

- 10 Otros materiales adecuados para usar en vehículos tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, disolventes, humectantes, espesantes y polvos. Ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, que se pueden usar solos o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

- 15 Emolientes representativos incluye alcohol esterarílico, monoricinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de isopropilo, ácido esteárico, palmitato de iso-butilo, estearato isocetílico, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadeca-2-ol, alcohol isocetílico, palmitato de cetilo, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, vaselina, aceite mineral, miristato de butilo, aceite isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo y miristato de miristilo; propelentes, tales como propano, butano, isobutano, éster dimetílico, dióxido de carbono y óxido nitroso; disolventes tales como alcohol etílico, cloruro de metileno, isopropanol, aceite de ricino, monoetiléster de etilenglicol, monobutiléter de dietilenglicol, monoetiléter de dietilenglicol, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano; humectantes, tales como glicerina, sorbitol, 2-pirrolidon-5-carboxilato sódico, colágeno soluble, ftalato de dibutilo y gelatina; y polvos, tales como tiza, talco, tierra de Fullers, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato sódico, esmectitas de tetra alquilamonio, esmectitas de trialquilamonio, silicato de aluminio-magnesio modificado, arcilla montmorillonita orgánicamente modificada, sílice ahumada, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica y monoestearato de etilenglicol.

- 20 Las entidades químicas descritas en el presente documento también se pueden administrar por vía tópica en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 25 Otras composiciones útiles para conseguir la liberación sistémica de la entidad química incluyen formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Dichas composiciones normalmente comprenden una o más sustancias de carga solubles, tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También se pueden incluir deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes divulgados anteriormente.

Normalmente, las composiciones para inhalación se pueden proporcionar en forma de una solución, suspensión o emulsión que se pueden administrar en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol que usa un propelente convencional (p. ej., diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

- 40 Las composiciones de la presente invención también pueden comprender, opcionalmente, un potenciador de la actividad. El potenciador de la actividad se puede escoger de una amplia variedad de moléculas que funcionan de modos diferentes para potenciar o ser independientes de los efectos terapéuticos de las entidades químicas descritas en el presente documento. Clases concretas de potenciadores de la actividad incluyen potenciadores de la penetración en la piel y potenciadores de la absorción.

- 45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden también contener agentes activos que se pueden escoger de una amplia variedad de moléculas que pueden funcionar de modos diferentes para potenciar los efectos terapéuticos de al menos una entidad química descrita en el presente documento. Estos otros agentes activos opcionales, cuando están presentes, normalmente se usan en las composiciones de la invención a un nivel que varía de 0,01 % a 15 %. Algunas realizaciones contienen de 0,1 % a 10 % en peso de la composición. Otras realizaciones contienen de 0,5 % a 5 % en peso de la composición.

- 50 La invención puede incluir formulaciones farmacéuticas envasadas. Dichas formulaciones envasadas incluyen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química elegida de los compuestos de Fórmula 1 y sales, solvatos, formas cristalinas y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en un contenedor e instrucciones de uso de la composición para tratar a un mamífero (normalmente un paciente humano). En algunas realizaciones, las instrucciones son para usar la composición farmacéutica para tratar a un paciente que sufra una enfermedad respondedora a la inhibición de la quinasa. La invención incluye proporcionar información de prescripción; por ejemplo, a un paciente o profesional sanitario, o como etiqueta en una formulación farmacéutica. La información de prescripción puede incluir, por ejemplo, información sobre eficacia, dosis y administración, contraindicaciones y reacciones adversas con respecto a la formulación farmacéutica.

En todo lo anterior, las entidades químicas se pueden administrar solas, como mezclas o en combinación con otros agentes activos.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos respondedores a la modulación de las quinasas.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son moduladores de las proteínas quinasas. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores de las proteínas quinasas. En ciertas realizaciones, los compuestos inhiben al menos una quinasa escogida de las EphB4, c-Kit, PDGFR β y VEGFR2 quinasas. En ciertas realizaciones, los compuestos inhiben más de una quinasa escogida de las EphB4, c-Kit, PDGFR β y VEGFR2.

10 De acuerdo con esto, la invención incluye entidades química para usar en un procedimiento de tratar a un paciente, tal como un paciente humano, que tiene una enfermedad o trastorno respondedor a la modulación de la actividad quinasa, en el que dicho procedimiento comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento.

15 Se proporciona un compuesto para usar en un procedimiento de tratar a un paciente que tiene una enfermedad o trastorno respondedor a la modulación de la actividad quinasa, en concreto a la modulación de VEGFR2, en el que dicho procedimiento comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula I.

20 También se proporciona el uso de al menos una entidad química descrita en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad o trastorno respondedor a la modulación de las quinasas, en concreto a la modulación de VEGFR2. También se proporciona el uso de al menos una entidad química descrita en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que tiene angiogénesis.

25 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula inhiben al menos una quinasa escogida de EphB4, c-Kit, PDGFR β y VEGFR2 y pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos respondedores a la modulación de al menos una de estas quinasas. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno se caracteriza por angiogénesis que soporta el crecimiento de tumores sólidos o vascularización local con alteración de la regulación.

30 Los procedimientos de tratamiento también incluyen modular la actividad quinasa, inhibiendo la unión o hidrólisis del ATP mediante una quinasa o algún otro mecanismo, in vivo, en un paciente que sufre una enfermedad o trastorno respondedor a la modulación de las quinasas, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento para inhibir la actividad quinasa in Vitro.

En algunas realizaciones, la afección respondedora a la modulación de las quinasas es cáncer o una enfermedad o trastorno que se caracteriza por un cambio en la angiogénesis.

35 La invención incluye entidades químicas para usar en un procedimiento de tratar a un paciente que tienen cáncer o una enfermedad o trastorno que se caracteriza por un cambio en la angiogénesis, administrando al menos una entidad química descrita en el presente documento. La invención proporciona un compuesto para usar en procedimientos de tratamiento en los que un compuesto de la invención es el único agente activo administrado a un paciente y también incluye entidades químicas para usar en procedimientos de tratamiento en los que se administra al menos una entidad química descrita en el presente documento a un paciente en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

40 Ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles para tratar a un paciente que sufre una enfermedad o trastorno respondedor a la modulación de las quinasas.

45 En ciertas realizaciones, las afecciones, enfermedades y/o trastornos afectados que usan compuestos de Fórmula I y composiciones que comprenden dichos compuestos incluyen, entre otros, psoriasis, angiogénesis, cáncer (por ejemplo, leucemia mielógena crónica, tumores estromales gastrointestinales, cáncer pulmonar amicrocítico, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer ovárico recurrente, cáncer de próstata tal como de próstata refractario hormonal, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cuello o cáncer colorrectal, inmunorregulación (rechazo del injerto), aterosclerosis, artritis reumatoide, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes (por ejemplo, resistencia a la insulina o retinopatía diabética), shock séptico y similares

50 En ciertas realizaciones, las afecciones, enfermedades y/o trastornos afectados que usan al menos una entidad química descrita en el presente documento y composiciones que comprenden dichas entidades químicas son trastornos y afecciones reproductores de mujeres. En ciertas realizaciones, los trastornos y afecciones reproductores de mujeres se escogen de endometriosis, carcinoma endometrial, trastornos hemorrágicos ginecológicos, ciclos menstruales irregulares, ovulación, síndrome premenstrual (SPM) y disfunción menopáusica.

55 Dado que las quinasas desempeñan un papel activo en la angiogénesis, ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles para modular la angiogénesis. La angiogénesis, formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes, desempeña un papel crucial en muchos contextos patológicos, incluidos cáncer, inflamación crónica, retinopatía diabética y degeneración macular. La angiogénesis está regulada por múltiples vías de

señalización celular, incluidas vías controladas por las quinasas celulares. Por tanto, el bloqueo de la angiogénesis, a través de la modulación de las quinasas celulares, pueden representar un abordaje eficaz al tratamiento de enfermedades como el cáncer. Por tanto, los procedimientos de tratamiento incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento para tratar estas enfermedades o trastornos, por ejemplo para disminuir los síntomas o ralentizar la progresión de estas enfermedades o trastornos inhibiendo la velocidad de la angiogénesis en un tejido.

La invención incluye además compuestos para usar en procedimientos para terapia farmacológica de combinación, en la que un compuesto de la invención se administra a un paciente junto con uno o más agentes activos. Por tanto, en una realización, la invención proporciona entidades químicas para usar en un procedimiento para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento junto con un segundo agente activo, que puede ser útil para tratar el cáncer. Por ejemplo, el segundo agente puede ser un agente antitumoral. El tratamiento con el segundo agente activo puede ser antes, junto con o después del tratamiento con al menos una entidad química descrita en el presente documento.

En ciertas realizaciones, al menos una entidad química elegida de los compuestos de Fórmula 1 y sales, solvatos, formas cristalinas y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos, se combina con al menos un segundo agente activo en una forma de dosificación única. También se pueden usar agentes anti-tumorales radioterapéuticos solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos. Los terapéuticos antitumorales adecuados que se pueden usar en combinación con al menos una entidad química descrita en el presente documento. Ejemplos de terapéuticos antitumorales incluyen, en general, agentes de estabilización de microtúbulos (tales como paclitaxel (también conocido como Taxol), docetaxel (también conocido como Taxotere), epotilona A, epotilona B, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B o sus derivados); agentes de rotura de microtúbulos; agentes alquilantes, anti-metabolitos; epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación con platino; modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales y factores de crecimiento hematopoyético.

Clases de ejemplos de terapéuticos antitumorales incluyen, por ejemplo, la familia de fármacos de las antraciclinas, fármacos de la vinca, las mitomicinas, las bleomicinas, los nucleósidos citotóxicos, los taxanos, las epotilonas, disodermolida, la familia de fármacos de las pteridinas, diinenos y las podofilotoxinas. Miembros particularmente útiles de dichas clases incluyen, por ejemplo, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, dicloro metotrexato, mitomicina C, porfiromicina, herceptina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabina, arabinósido citosina, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina tales como etopósido, etopósido fosfato o tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, paclitaxel y similares. Otros agentes antineoplásicos útiles incluyen estramustina, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, bleomicina, tamoxifeno, ifosfamida, melfalán, hexametil melamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecán, ara-C, bicalutamida, flutamida, leuprólido, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleuquinas.

En ciertas realizaciones, al menos una entidad química elegida de los compuestos de Fórmula 1, y sales, solvatos, formas cristalinas y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos, se puede administrar en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa no específicos y específicos de la COX-2, compuestos que contienen oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato. Ejemplos de AINE incluyen ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxycloquin. Ejemplos de AINE también incluyen inhibidores específicos de la COX-3 (es decir, un compuesto que inhibe la COX-2 con una CI_{50} que es al menos 50 veces menor que la CI_{50} para la COX-1), tal como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib. En ciertas realizaciones, el agente antiinflamatorio puede ser un salicilato. Los salicilatos incluyen ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato sódico y salicilatos de colina y de magnesio. El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede ser cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisolona fosfato sódico y prednisona. En ciertas realizaciones, el agente antiinflamatorio puede ser un compuesto que contiene oro, tal como oro, tiomalato sódico o auranofina. En ciertas realizaciones, el agente antiinflamatorio puede ser un inhibidor metabólico, tal como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida. ciertas realizaciones de la presente divulgación incluyen combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio puede ser un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista del TNF, tal como etanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa, y combinaciones en las que al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor tal como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato mofetilo.

Los niveles de dosis del orden de 0,1 mg a 140 mg por kilogramo, tal como de 1 a 50 mg por kilogramo, de peso corporal pueden ser útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente (de 0,5 mg a 7 g por paciente al día). La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo concreto de administración. Las formas de unidad de dosis contendrán, generalmente, de 1 mg a 500 mg de un principio activo.

La frecuencia de la dosis también puede variar en función del compuesto usado y de la enfermedad concreta tratada. En ciertas realizaciones se usa un régimen de dosificación de 4 veces al día. En ciertas realizaciones se usa un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día.

No obstante, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente concreto dependerá de varios factores, incluida la actividad del compuesto específico usado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica y la gravedad de la enfermedad concreta en el paciente sometido a terapia.

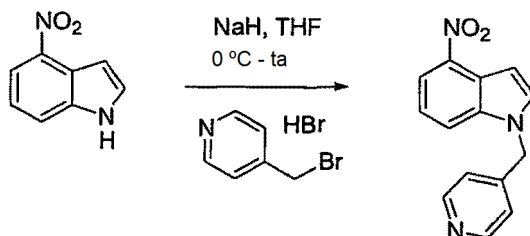
Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

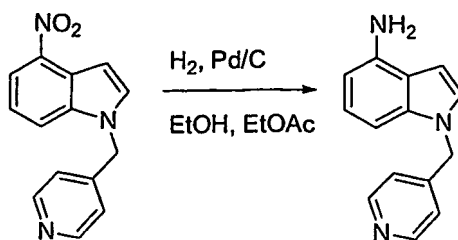
En los ejemplos posteriores, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se defina una abreviatura, tiene su significado aceptado generalmente.

DME = éter dimetílico
 DMEM = medio Eagle modificado de Dulbecco
 DMF = N,N-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 g = gramo
 h = hora
 mg = miligramo
 min = minutos
 ml = mililitro
 mmol = milimoles
 mM = milimolar
 ng = nanogramo
 nm = nanómetro
 nM = nanomolar
 PBS = solución salina tamponada con fosfato
 µl = microlitro
 µM = micromolar

Ejemplo 1.

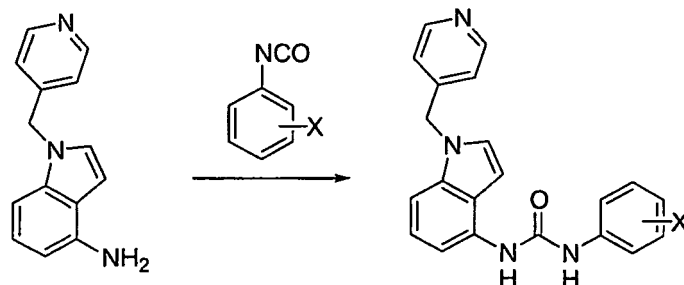


4-Nitro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol: A una solución enfriada de 1,0 g (6,2 mmol, 1 equiv.) de 4-nitroindol en 25 ml de THF se le añadieron 0,44 g (19 mmol, 3 equiv.) de NaH (95% seco). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, se trató con 2,3 g (9,3 mmol, 1,5 equiv.) de bromhidrato de 4-bromometilpiridina y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h mientras se agitaba hasta ta. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml), las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Después, el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5%:EtOAc al 95%), proporcionando 4-nitro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol en forma de un sólido de color amarillo.

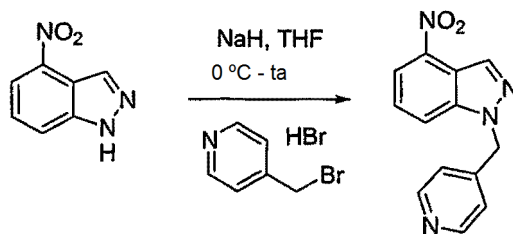


1-Piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-ilamina: A una solución de 1,2 g (4,7 mmol, 1 equiv.) de 4-nitro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol en EtOH/EtOAc (20 ml, 1:1) se le añadió una cantidad catalítica de Pd/C y la mezcla de reacción se

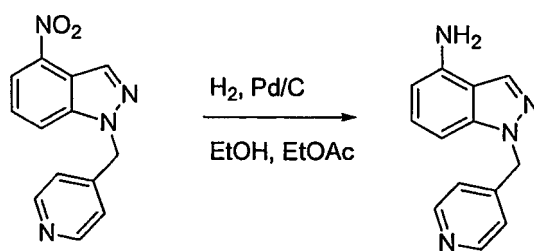
colocó en un aparato de hidrogenación Parr. Después de 3 h, la absorción de gas de H₂ cesó y la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite. La solución en bruto se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5%:DCM al 95%) para proporcionar 1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-ilamina en forma de un sólido de color blanquecino.



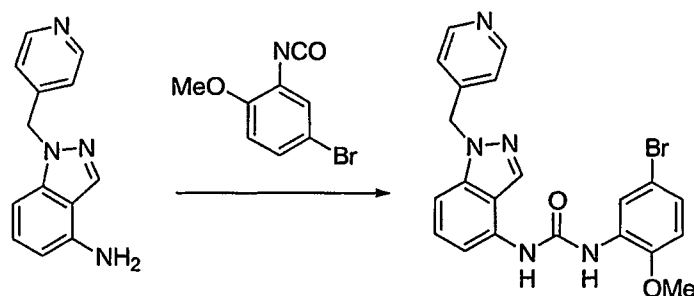
Preparación de las ureas: A una solución de 1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-ilamina (1 equiv.) en CH₂Cl₂ se le añadió 1 equiv. del isocianato de fenilo y la reacción se supervisó por CLEM. En los casos en los que la urea precipitó, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O, el producto se filtró y no se necesitó purificación adicional. De lo contrario, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar la urea deseada en forma de un sólido de color blanco.



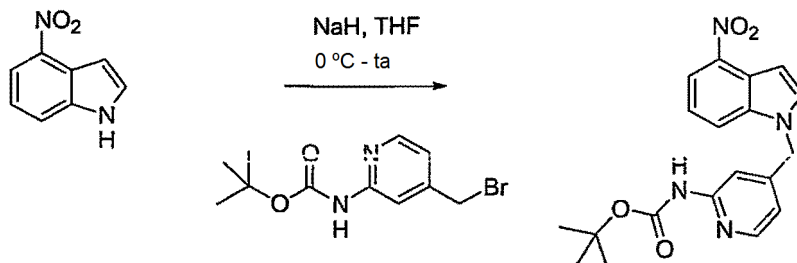
4-Nitro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indazol: A una solución enfriada de 4-nitroindazol (1,0 g, 6,10 mmol) en THF (25 ml) se le añadió NaH (0,44 g, 95%, 18,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, después se trató con bromhidrato de 4-bromometilpiridina (2,3 g, 9,2 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h, mientras se calentaba hasta ta. Se añadió agua (25 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml) y las fases orgánicas combinadas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Después, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5%: EtOAc al 95%), proporcionando 4-nitro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indazol en forma de un sólido de color amarillo.



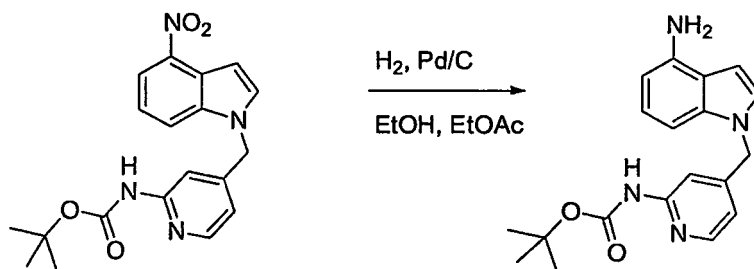
1-Piridin-4-ilmetil-1H-indazol-4-ilamina: A una solución de 4-nitro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indazol (0,90 g, 3,60 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH/EtOAc (20 ml, 1:1) se le añadió una cantidad catalítica de Pd/C y la mezcla de reacción se colocó en un aparato de hidrogenación Parr. Después de 4 días, la absorción de gas de H₂ cesó y la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite. La solución en bruto se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5%:DCM al 95%), proporcionando 1-piridin-4-ilmetil-1H-indazol-4-ilamina en forma de un aceite de color naranja.



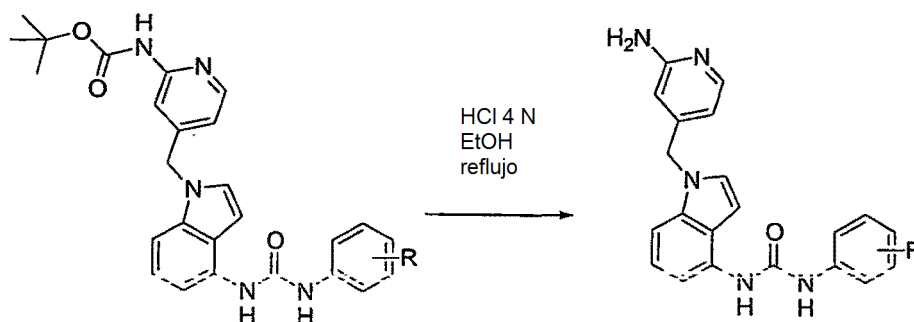
1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indazol-4-il)-urea: A una solución de 1-piridin-4-ilmetil-1H-indazol-4-ilamina (0,06 g, 0,3 mmol, 1 equiv.) en DCM (2,0 ml) se le añadió isocianato de 5-bromo-2-metoxifenilo (0,06 g, 0,3 mmol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y la muestra en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5%:DCM al 95%), proporcionando 1-(5-bromo-2- metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indazol-4-il)-urea en forma de un sólido de color blanquecino.



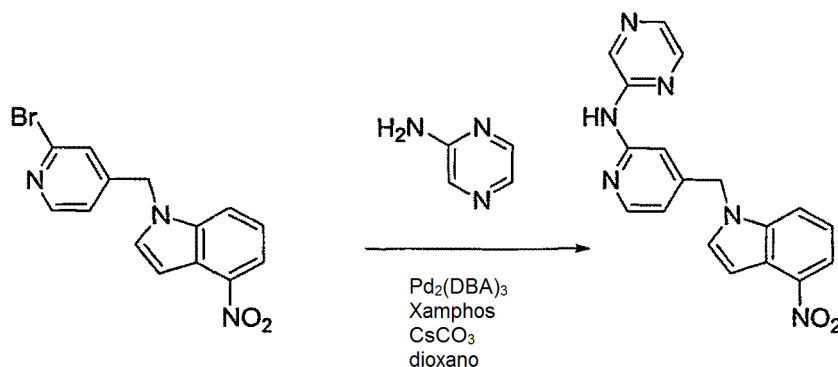
Éster terc-butílico del ácido [4-(4-nitro-indol-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico: A una solución enfriada de 4-nitroindol (1,0 g, 6,2 mmol, 1equiv.) en THF (25 ml) se le añadió NaH (0,44 g, 95%, 19,0 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, se trató con éster terc-butílico del ácido (4-bromometil-piridin-2-il)-carbámico (2,30 g, 9,3 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h mientras se calentaba hasta TA. Se añadió agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml), después, las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La muestra en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5%:EtOAc al 95%), proporcionando éster terc-butílico del ácido [4-(4-nitro-indol-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico en forma de un sólido de color amarillo.



Éster terc-butílico del ácido [4-(4-amino-indol-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico: A una solución de éster terc-butílico del ácido [4-(4-nitroindol-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico (1,2 g, 4,7 mmol, 1 equiv.) en EtOH/EtOAc (20 ml, 1:1) se le añadió una cantidad catalítica de Pd/C y la mezcla de reacción se colocó en un aparato de hidrogenación Parr. Después de 3 h, la absorción de gas de H₂ cesó y la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite. La muestra en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5%:DCM al 95%), proporcionando éster terc-butílico del ácido [4-(4-amino-indol-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico en forma de un sólido de color crema.

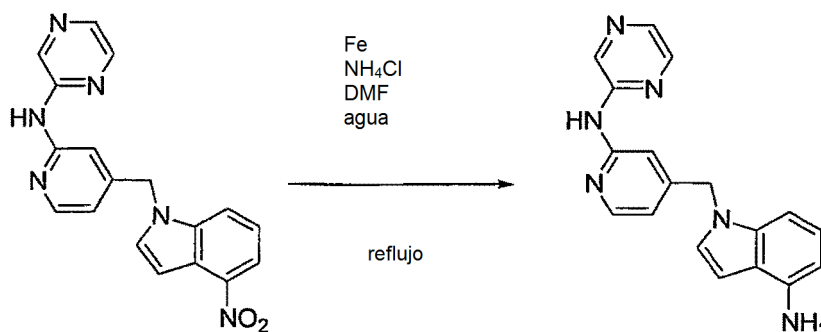


Desprotección de Boc: Una solución de urea protegida con Boc (1 equiv.) en HCl 4 N (20 ml) y EtOH (20 ml) se calentó a reflujo y la reacción se supervisó por CLEM. Después de la desprotección completa, la solución se hizo básica con NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido en bruto. La purificación por cromatografía en columna (MeOH:DCM) proporcionó la urea deseada en forma de un sólido de color blanquecino a blanco.



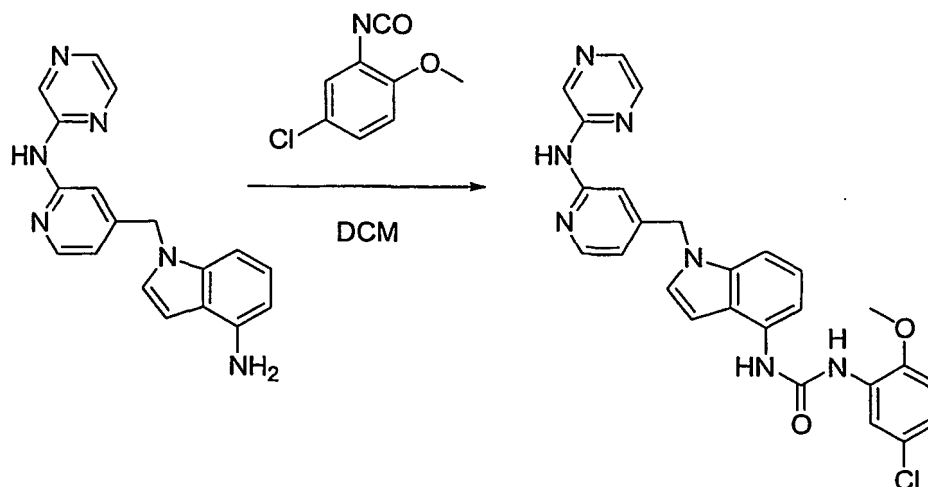
[4-(4-Nitro-indol-1-ylmethyl)-piridin-2-il]-pirazin-2-il-amina:

A una solución de 1-(2-Bromo-piridin-4-ilmetil)-4-nitro-1H-indol (119 mg, 0,358 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió CsCO₃ (175 mg, 0,538 mmol) y 2-aminopirazina (51 mg, 0,538 mmol) a TA. La mezcla se desgasificó burbujeando argón en tratamiento con ultrasonidos durante 15 min. Se añadieron secuencialmente Pd₂(DBA)₃ (16 mg, 0,018 mmol) y Xantphos (31 mg, 0,054 mmol) y la solución se calentó a 120 °C durante 6 h. También se adsorbieron productos de reacción en bruto sobre gel de sílice y se sometieron a cromatografía (hexanos/acetato de etilo) produciendo [4-(4-nitro-indol-1-ilmetil)-piridin-2-il]-pirazin-2-il-amina en forma de un sólido de color amarillo.



1-[2-(Pirazin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il-amina:

Se suspendió [4-(4-nitro-indol-1-ilmetil)-piridin-2-il]-pirazin-2-il-amina con etanol (5 ml), agua (5 ml) y DMF (3 ml). Se añadieron hierro (90 mg) y cloruro de amonio, y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla en bruto se filtró y el filtrado resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH), proporcionando 1-[2-(pirazin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il-amina en forma de un sólido de color blanquecino.



1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-{1-[2-(pirazin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea: Se disolvió 1-[2-(pirazin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-ilamina (45 mg) en DCM (5,0 ml), se añadió 4-cloro-2-isocianato-1-metoxi-benceno (30 mg) y se dejó en agitación durante 1 h. Se añadió éter (20 ml) a la mezcla y el sólido precipitado se recogió por filtración al vacío, proporcionando 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-{1-[2-(pirazin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea en forma de un sólido de color blanco.

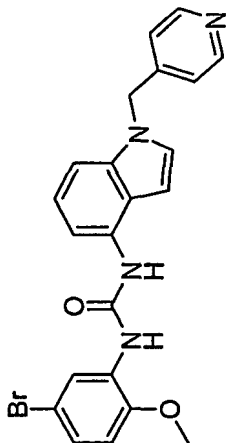
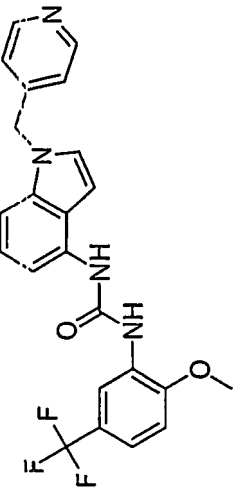
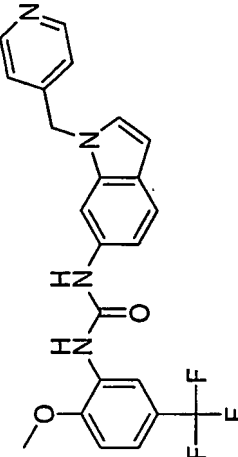
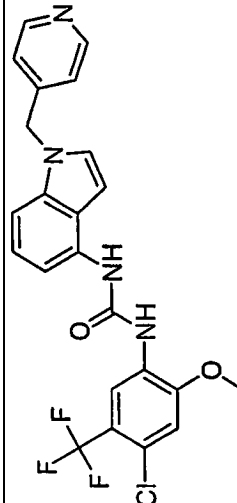
Ejemplo 2.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente. Los expertos en materia de síntesis orgánica reconocerán cuando deben variarse materiales de partida o condiciones de reacción para obtener el compuesto deseado.

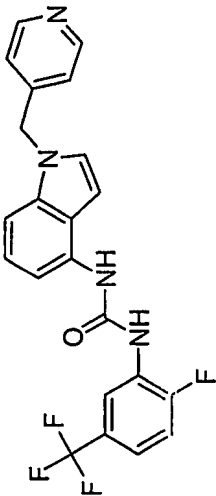
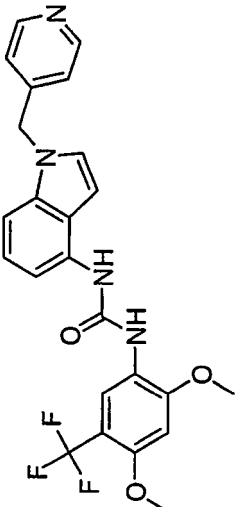
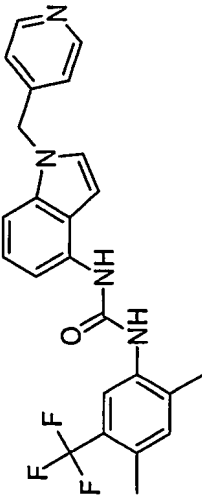
Los datos de EM indicados en este ejemplo se obtuvieron como se indica a continuación:

Condiciones de EM: Se realizó EM de electronebulización e un MICROMASS LCT equipado con una fuente LockSpray para mediciones de masas exactas. Se adquirieron espectros en modo de ion positivo de 100-1000 Da a una velocidad de adquisición de 1 espectro/0,9 s con un retraso entre exploraciones de 0,1 s.

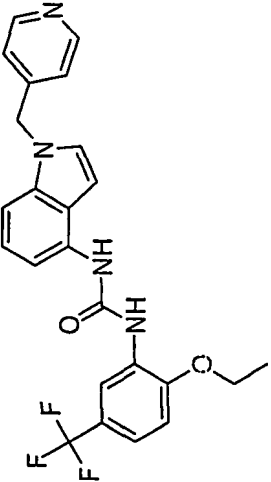
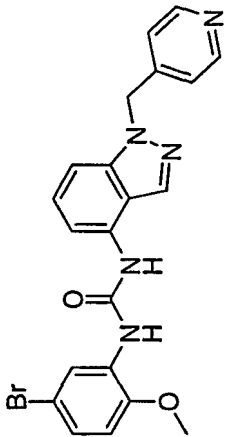
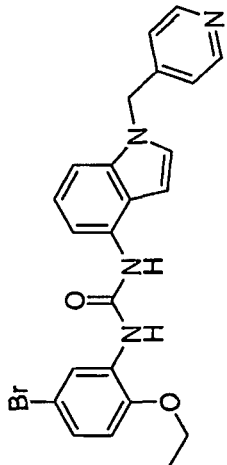
El instrumento se adecuó para una resolución de 5000 (FWHM). Cada 5th se tomó una exploración de la posición de referencia de la fuente Lockspray. Se usó Leucin encefalina (556,2771 [M+H]⁺) como referencia, o masa de bloqueo.

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C22H19BrN4O2 450,07	450,91
	1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C23H19F3N4O2 440,15	440,92
	1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-6-il)-urea C23H19F3N4O2 440,15	441,09
	1-(4-Cloro-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C23H18ClF3N4O2 474,11	475,06

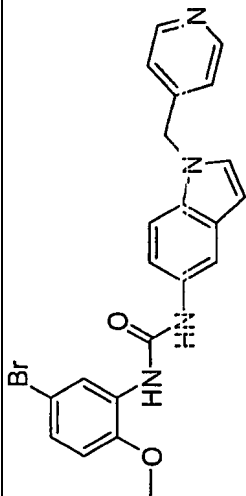
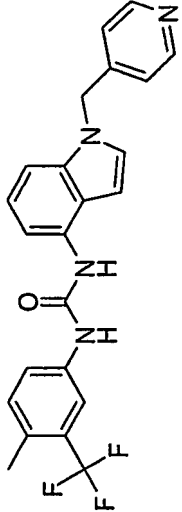
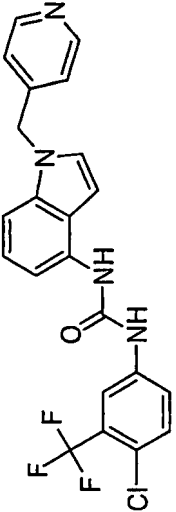
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C22H16F4N4O 428,13	429,07
	1-(2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C24H21F3N4O3 470,16	471,15
	1-(2,4-Dimetil-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C24H21F3N4O 438,17	439,10

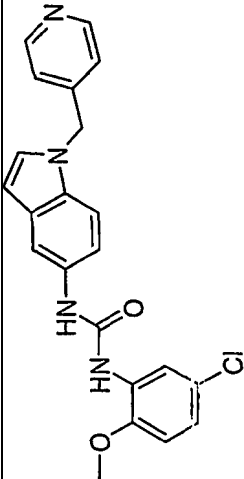
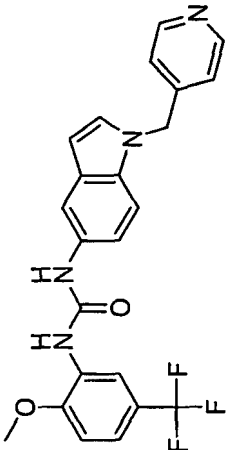
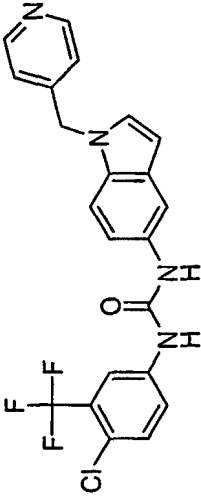
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(2-Etoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C24H21F3N4O2 454,16	455,09
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indazol-4-il)-urea C21H18BrN5O2 451,06	452,06
	1-(5-Bromo-2-etoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C23H21 BrN4O2 464,08	465,34

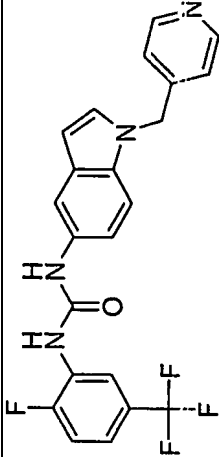
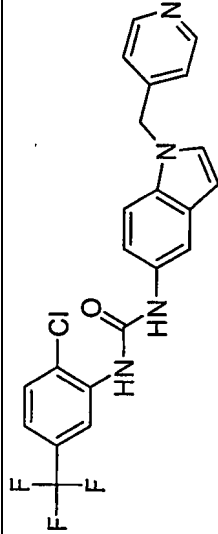
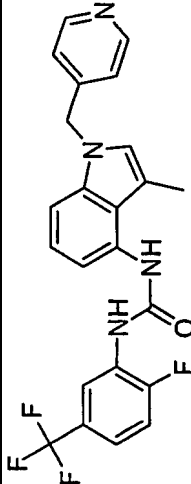
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea C22H19BrN4O2 450,07	451, 14
	1-(4-Metil-3(4)trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C23H19F3N4O 424,15	425, 16
	1-(4-Cloro-3(4)trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C22H16ClF3N4O 444,10	445, 19

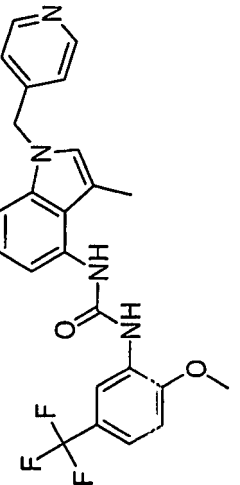
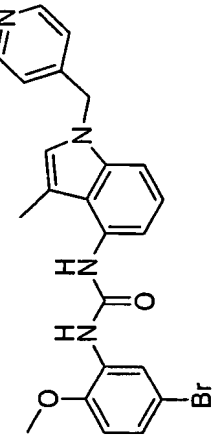
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea C22H19ClN4O2 406,12	407,05
	1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea C23H19F3N4O2 440,15	441,04
	1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea C22H16ClF3N4O 444,10	445,01

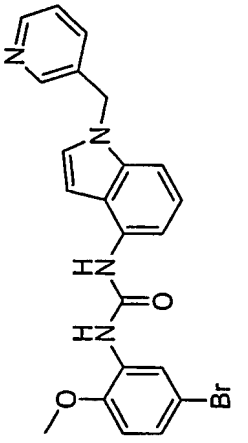
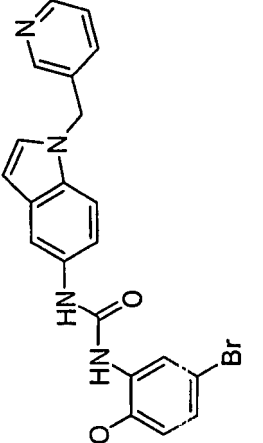
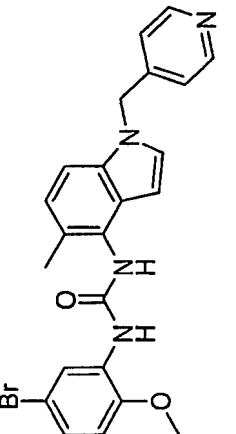
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea C ₂₂ H ₁₆ F ₄ N ₄ O 428,13	429,08
	1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea C ₂₂ H ₁₆ ClF ₃ N ₄ O 444,10	445,05
	1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₃ H ₁₈ F ₄ N ₄ O 442,14	443,04

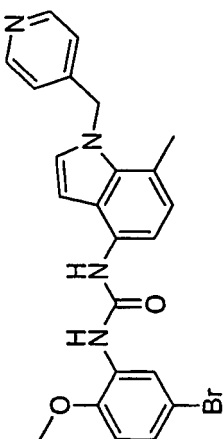
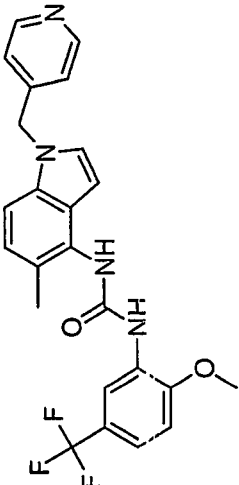
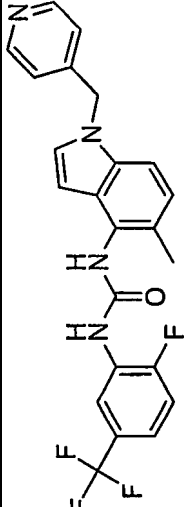
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2$ 454,16	455,07
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(3-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea $C_{23}H_{21}BrN_4O_2$ 464,08	465,03

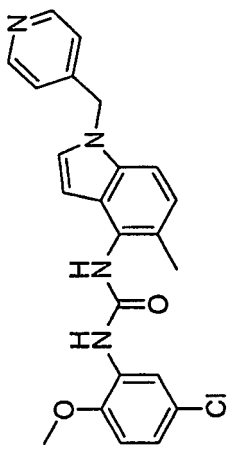
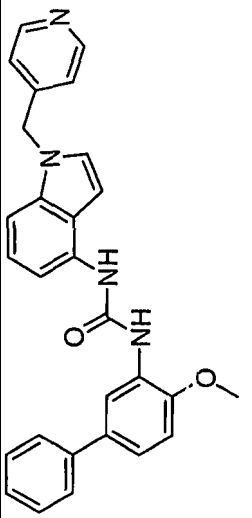
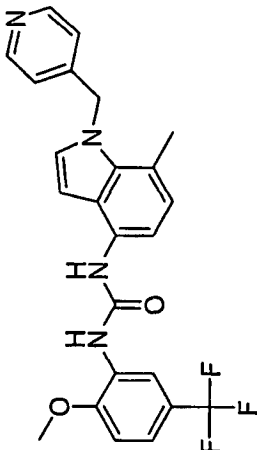
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C22H19BrN4O2 450,07	451,05
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea C22H19BrN4O2 450,07	451,05
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C23H21 BrN4O2 464,08	465,04

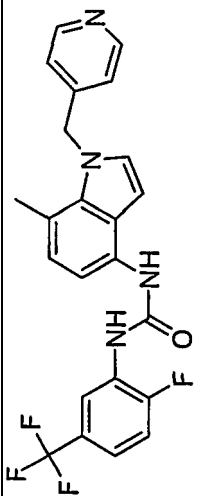
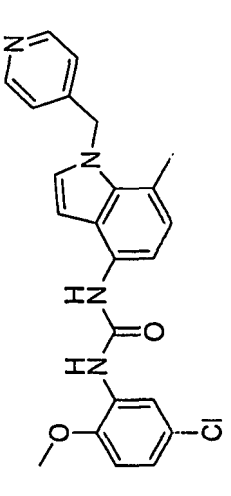
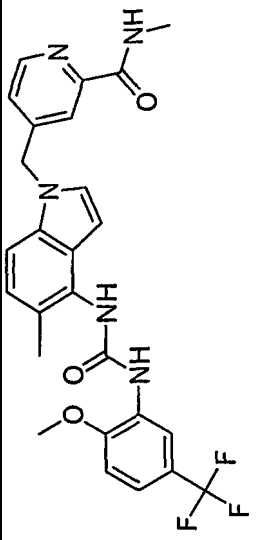
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₃ H ₂₁ BrN ₄ O ₂ 464,08	465,03
	1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ 454,16	455,04
	1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₃ H ₁₈ F ₄ N ₄ O 442,14	443,02

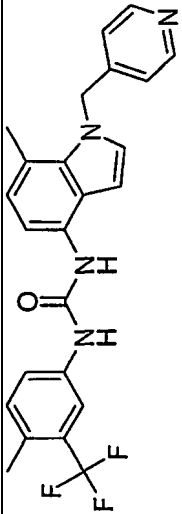
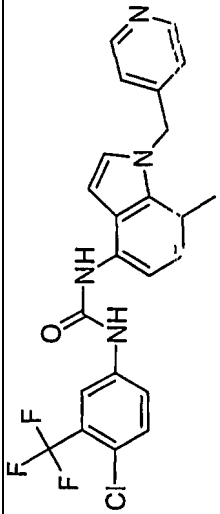
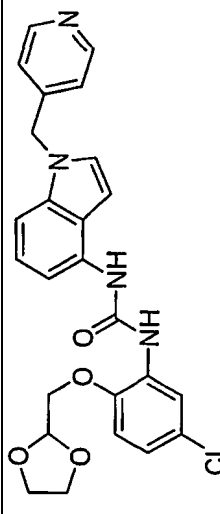
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-1H-indol-4-il)-urea <chem>C23H21ClN4O2</chem> 420,14	421,05
	1-(4-Metoxi-bifenil-3-il)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea <chem>C28H24N4O2</chem> 448,19	449,34
	1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(7-metil-1H-indol-4-il)-urea <chem>C24H21F3N4O2</chem> 454,16	455,25

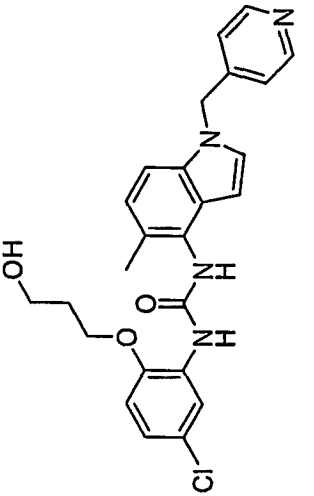
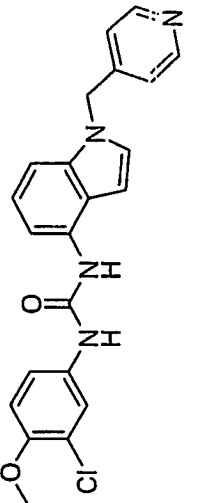
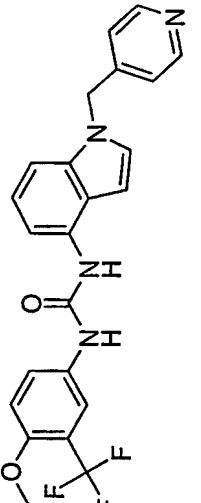
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C23H18F4N4O 442,14	443,19
	1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C23H21ClN4O2 420,14	421,26
	Metilamida del ácido 4-{4-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-metil-indol-1-ilmetil}-piridin-2-carboxílico C26H24F3N5O3 511,18	512,36

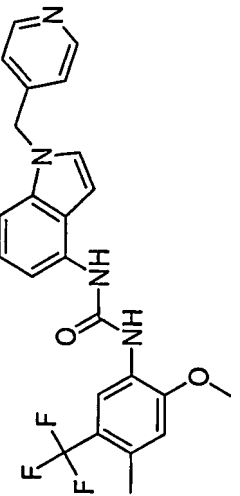
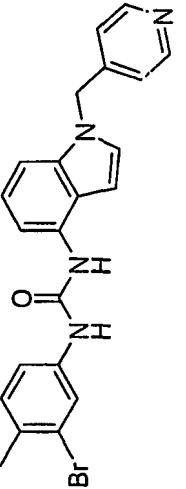
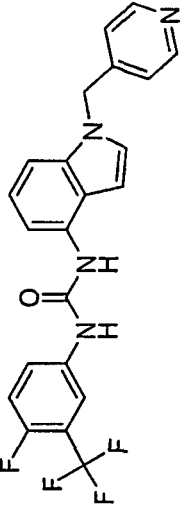
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(7-Metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea <chem>C24H21F3N4O</chem> 438,17	439,23
	1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea <chem>C23H18ClF3N4O</chem> 458,11	459,19
	1-[5-Cloro-2-([1,3]dioxolan-2-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea <chem>C25H23ClN4O4</chem> 478,14	479,22

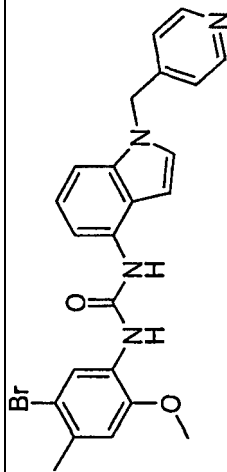
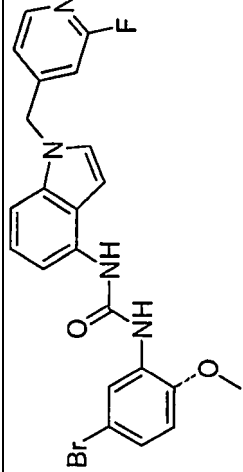
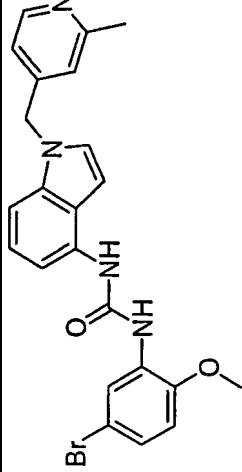
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-[5-Cloro-2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ 464, 16	465, 24
	1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₂ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ 406, 12	407, 20
	1-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₃ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂ 440, 15	441, 20

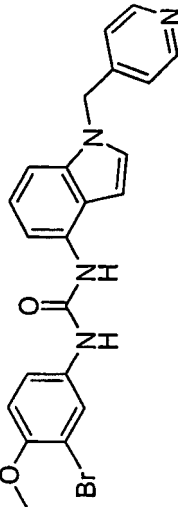
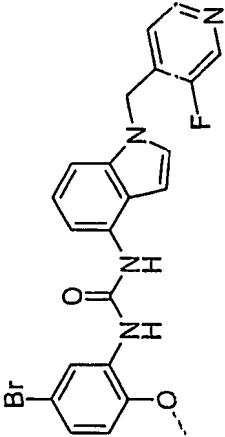
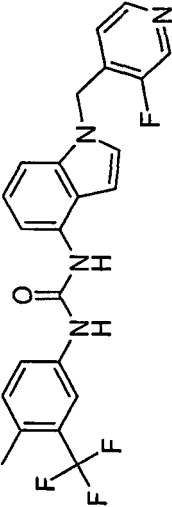
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(2-Metoxi-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ 454,16	455,22
	1-(3-Bromo-4-metil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₂ H ₁₉ BrN ₄ O 434,07	435,20
	1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₂ H ₁₆ F ₄ N ₄ O 428,13	429,18

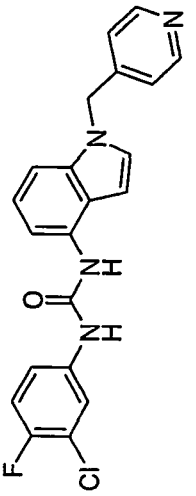
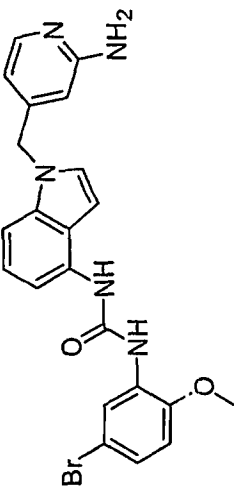
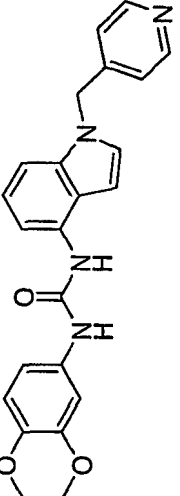
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Bromo-2-metoxi-4-metil-fenil)-3-([1-(2-metil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₃ H ₂₁ BrN ₄ O ₂ 464,08	465, 17
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea C ₂₂ H ₁₈ BrFN ₄ O ₂ 468,06	469,29
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-metil-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea C ₂₃ H ₂₁ BrN ₄ O ₂ 464,08	465, 13

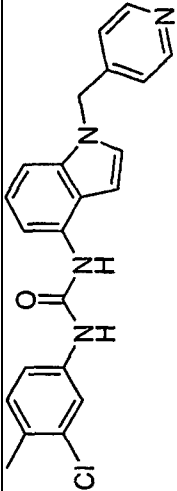
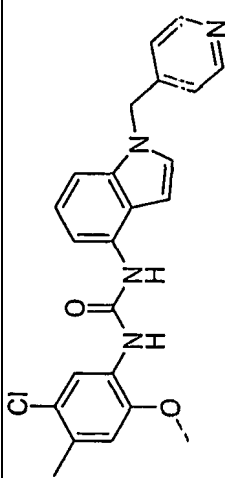
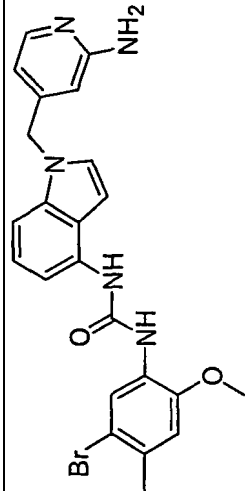
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-3-[(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C22H19BrN4O2 450,07	451, 13
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea C22H18BrFN4O2 468,06	469, 23
	1-[1-(3-Fluoro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(4-metil-34rifluorometil-fenil)-urea C23H18F4N4O 442,14	443, 23

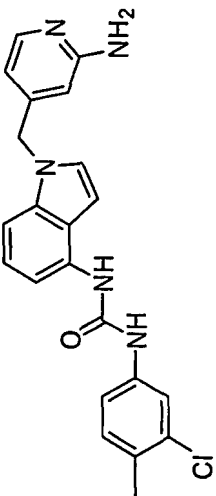
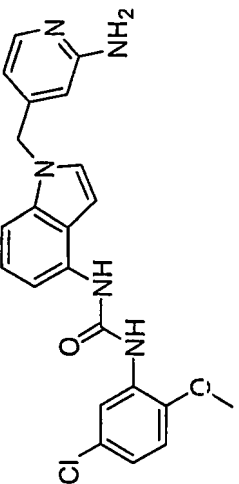
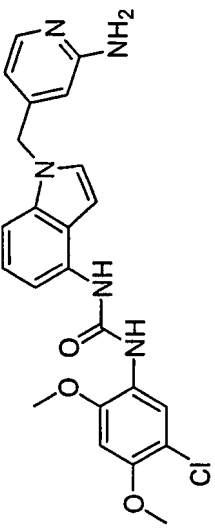
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₁ H ₁₆ ClFN ₄ O 394,10	395,14
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea C ₂₂ H ₂₀ BrN ₅ O ₂ 465,08	466,18
	1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ 402,17	403,13

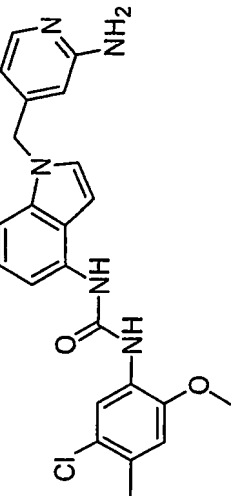
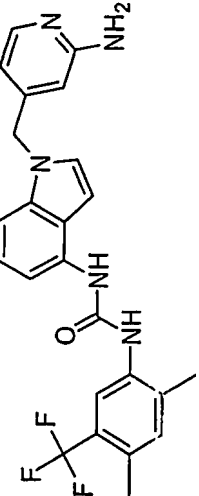
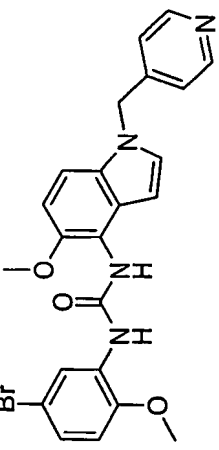
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(3-Cloro-4-metil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₂ H ₁₉ ClN ₄ O 390,12	391,08
	1-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ 420,14	421,06
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-4-metil-fenil)-urea C ₂₃ H ₂₂ Br ₂ N ₅ O ₂ 479,10	480,03

(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-urea C22H20ClN5O 405,14	406,07
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-urea C22H20ClN5O2 421,13	422,07
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-urea C23H22ClN5O3 451,14	452,10

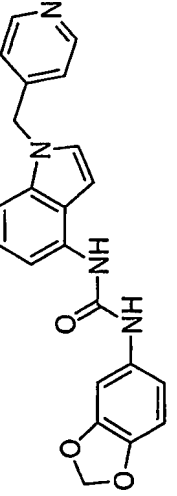
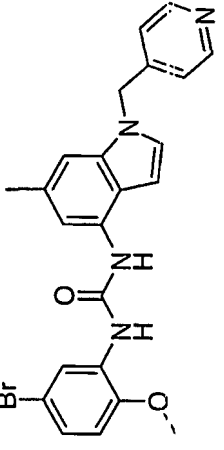
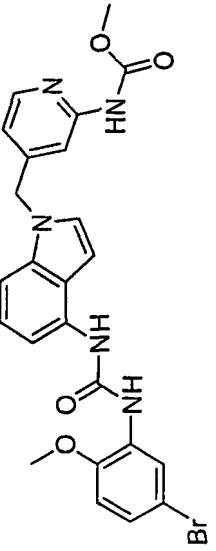
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-[(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-urea C23H22ClN5O2 435,15	436,11
	1-[(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2,4-dimetil-5-trifluorometil-fenil)-urea C24H22F3N5O 453,18	454,08
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(5-metoxi-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C23H21BrN4O3 480,08	481,05

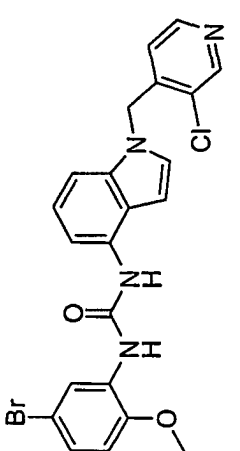
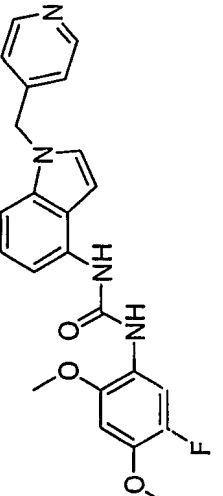
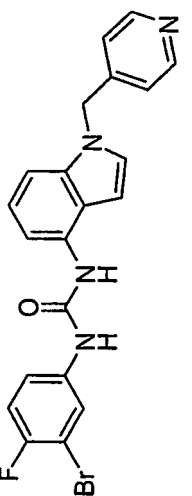
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
Chemical structure of 1-[1-(2-Amino-piridin-4-il)-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea]. It features a central benzimidazole ring system. The imidazole nitrogen is substituted with a 2-amino-4-pyridylmethyl group. The benzene ring of the benzimidazole is substituted at the 2-position with a carbonyl group, which is part of a urea linkage (-NH-C(=O)-NH-) connected to a 3-(2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl group.	1-[1-(2-Amino-piridin-4-il)-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea C₂₃H₂₀F₃N₅O₂ 455, 16	456, 07
Chemical structure of 1-[1-(2-Amino-piridin-4-il)-3-(2,4-dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea]. It is similar to the first structure, but the phenyl ring of the urea group has methoxy groups at both the 2 and 4 positions, and a trifluoromethyl group at the 5 position.	1-[1-(2-Amino-piridin-4-il)-3-(2,4-dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea C₂₄H₂₂F₃N₅O₃ 485, 17	486, 08
Chemical structure of 1-[1-(2-Amino-piridin-4-il)-3-(2-metoxi-4-metil-54rfluorometil-fenil)-urea]. It is similar to the first structure, but the phenyl ring of the urea group has a methyl group at the 4 position, a methoxy group at the 2 position, and a trifluoromethyl group at the 5 position.	1-[1-(2-Amino-piridin-4-il)-3-(2-metoxi-4-metil-54rfluorometil-fenil)-urea C₂₄H₂₂F₃N₅O₂ 469, 17	470, 10

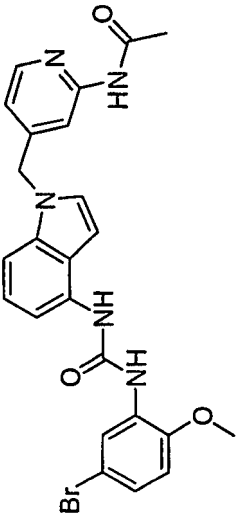
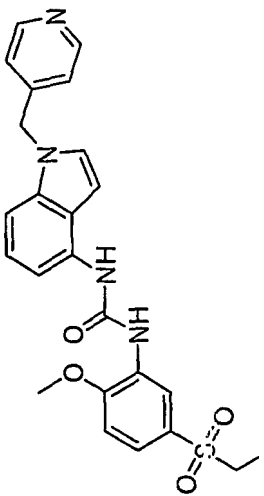
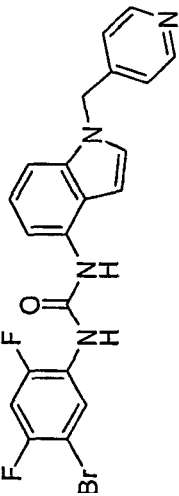
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-4-yl)-urea C22H18N4O3 386,14	387,11
	1-(5-Bromo-2-methoxy-phenyl)-3-(6-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C23H21 BrN4O2 464,08	465,08
	éster metílico del ácido (4- {4- [3- (5-Bromo-2-metoxi-fenil)- ureido]- indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-carbámico C24H22BrN5O4 523,09	524,13

(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea C ₂₂ H ₁₈ BrClN ₄ O ₂ 484,03	485,10
	1-(5-Fluoro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₃ H ₂₁ FN ₄ O ₃ 420,16	421,10
	1-(3-Bromo-4-fluoro-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₁ H ₁₆ BrFN ₄ O 438,05	439,04

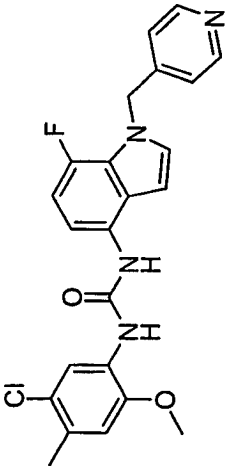
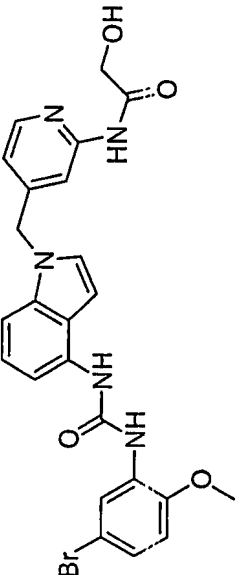
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	N-(4{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida C ₂₄ H ₂₂ BrN ₅ O ₃ 507,09	508,06
	1-(5-Etanosulfonil-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₄ S 464,15	465,03
	1-(5-Bromo-2,4-difluoro-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₁ H ₁₅ BrF ₂ N ₄ O 456,04	456,95

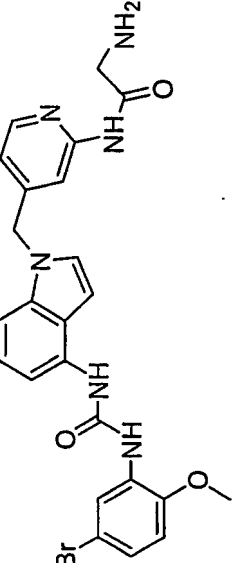
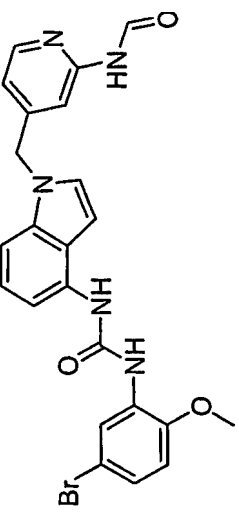
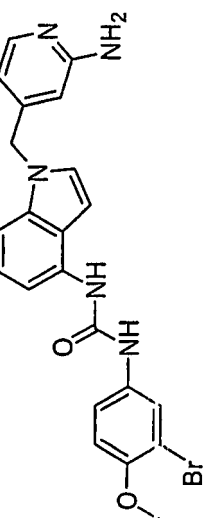
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-il)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea] C22H17F4N5O 443,14	444,02
	N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil]-piridin-2-il)-acetamida C25H24ClN5O3 477,16	478,07
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(7-fluoro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C22H18BrFN4O2 468,06	468,98

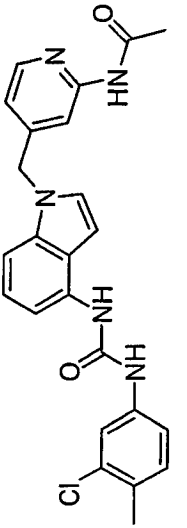
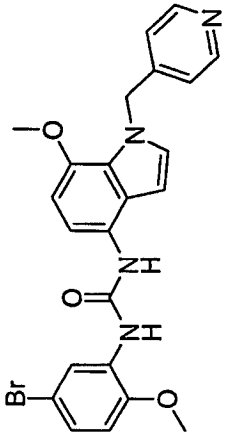
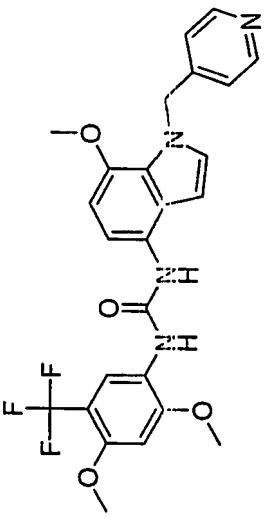
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-3-(7-fluoro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea $C_{23}H_{20}ClFN_4O_2$ 438,13	439,03
	N-(4-{3-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-hidroxi-acetamida $C_{24}H_{22}BrN_5O_4$ 523,09	524,11

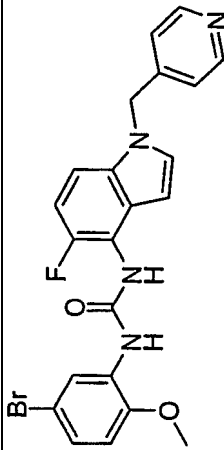
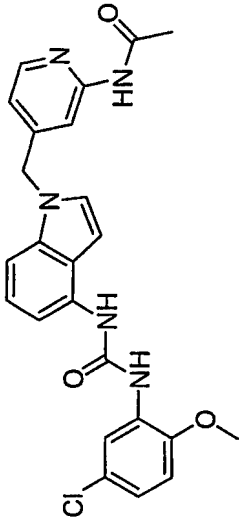
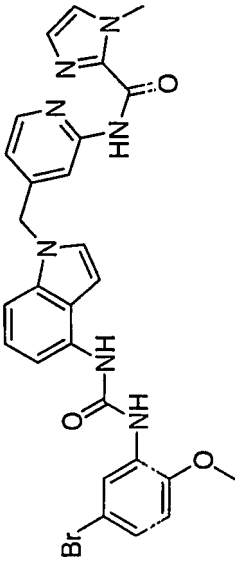
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	2-Amino-N-(4-(4-[3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil)-piridin-2-il)-acetamida C ₂₄ H ₂₃ BrN ₆ O ₃ 522,10	523,36
	N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-formamida C ₂₃ H ₂₀ BrN ₅ O ₃ 493,07	494,38
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-urea C ₂₂ H ₂₀ BrN ₅ O ₂ 465,08	466,33

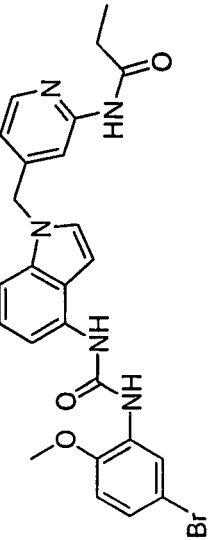
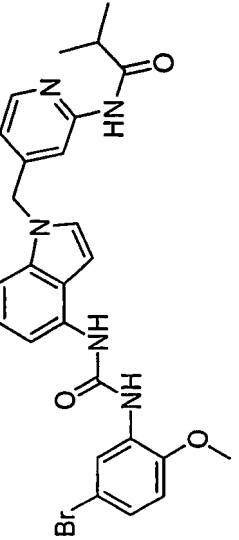
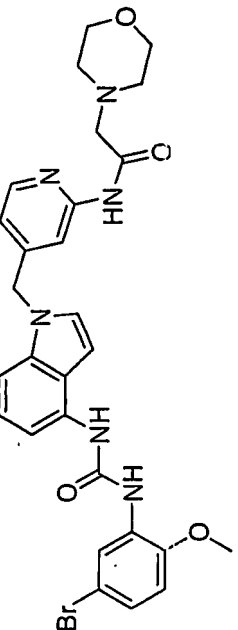
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	N-(4-{4-[3-(3-Chloro-4-metil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida C ₂₄ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ 447,15	448,36
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(7-(7-metoxi-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₃ H ₂₁ BrN ₄ O ₃ 480,08	481,29
	1-(2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(7-metoxi-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₄ 500,17	501,28

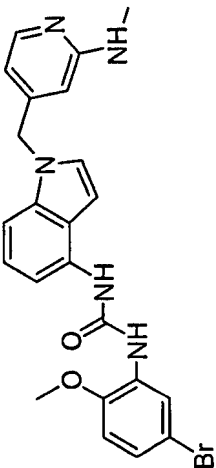
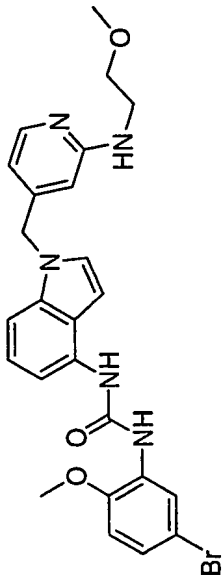
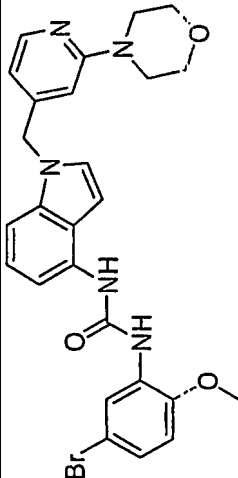
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(5-fluoro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea <chem>C22H18BrFN4O2</chem> 468,06	469,27
	N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida <chem>C24H22ClN5O3</chem> 463,14	464,12
	(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido 1-Metil-1H-imidazol-2-carboxílico <chem>C27H24BrN7O3</chem> 573,11	574,11

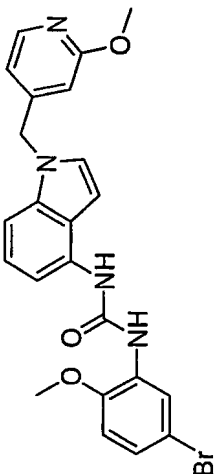
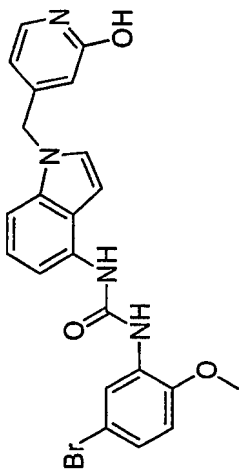
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-propionamida C25H24BrN5O3 521, 11	522, 16
	N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-isobutiramida C26H26BrN5O3 535, 12	536, 17
	N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida C28H29BrN6O4 592, 14	593, 10

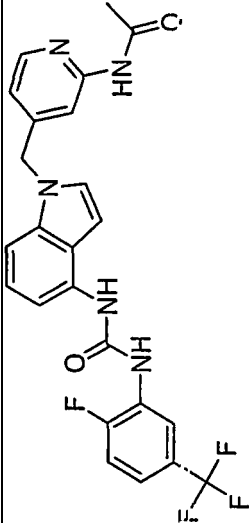
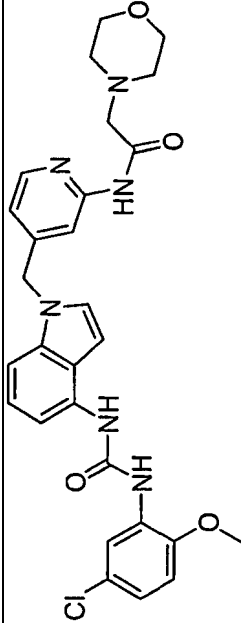
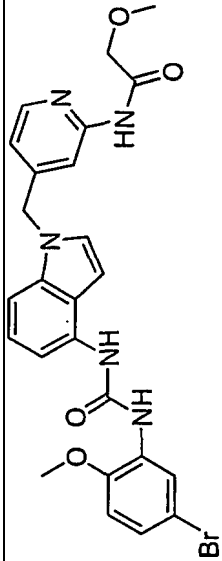
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-metilamino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea C ₂₃ H ₂₂ BrN ₅ O ₂ 479,10	480,09
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-{1-[2-(2-metoxi-etilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea C ₂₅ H ₂₆ BrN ₅ O ₃ 523,12	524,11
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea C ₂₆ H ₂₆ BrN ₅ O ₃ 535,12	536,11

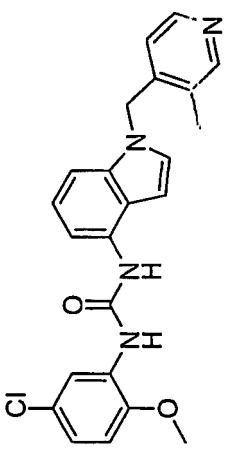
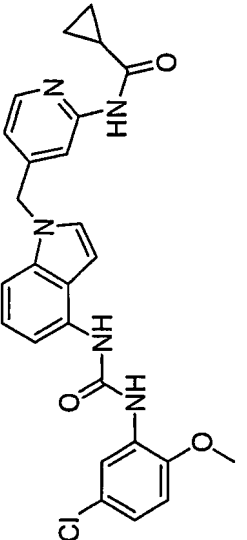
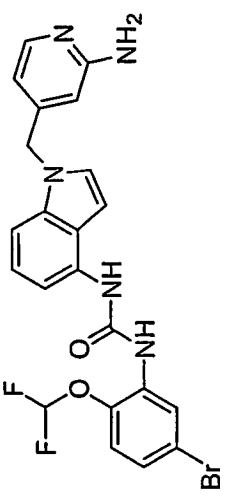
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[[1-(2-metoxi-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea $C_{23}H_{21}BrN_4O_3$ 480,08	481, 10
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[[1-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea $C_{22}H_{19}BrN_4O_3$ 466,06	467, 14

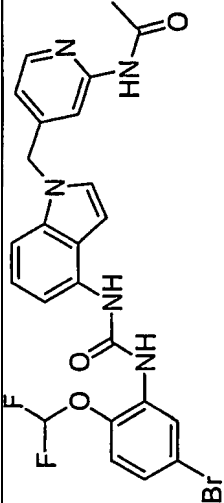
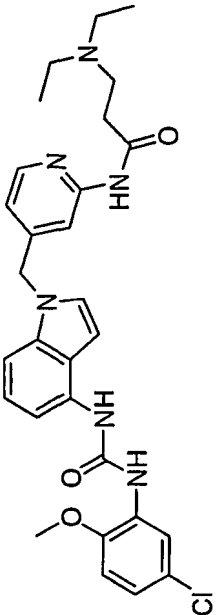
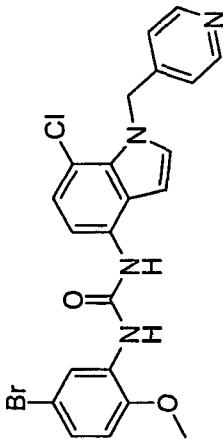
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	N-(4-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida C24H19F4N5O2 485,15	486,18
	N-(4-{4-[3-(5-Chloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida C28H29ClN6O4 548,19	549,25
	N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-metoxi-acetamida C25H24BrN5O4 537,10	538,17

(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[1-(3-metil-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ 420,14	421,18
	(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico C ₂₆ H ₂₄ ClN ₅ O ₃ 489,16	490,23
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-difluorometoxi-fenil)-urea C ₂₂ H ₁₈ Br ₂ F ₂ N ₅ O ₂ 501,06	502,10

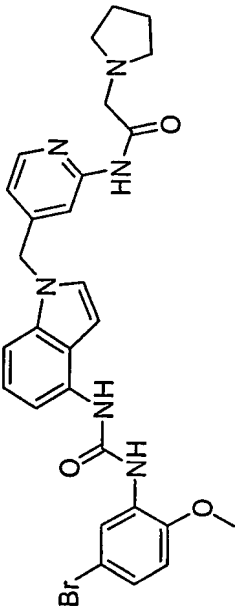
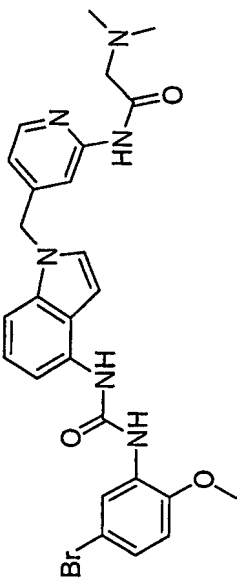
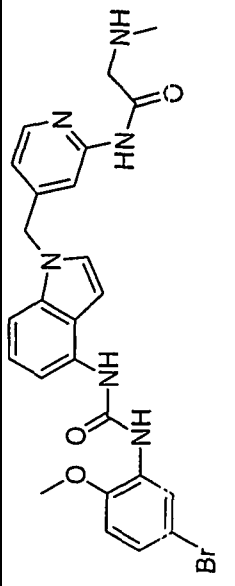
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-difluoromethoxy-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida C₂₄H₂₀BrF₂N₅O₃ 543,07	544,08
	N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-3-dietilamino-propionamida C₂₉H₃₃ClN₆O₃ 548,23	549,28
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(7-cloro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C₂₂H₁₈BrClN₄O₂ 484,03	485,10

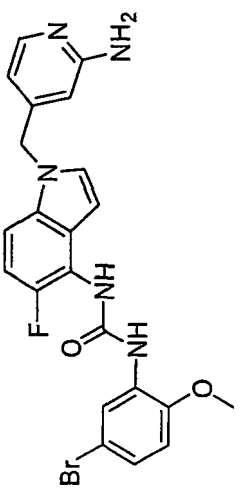
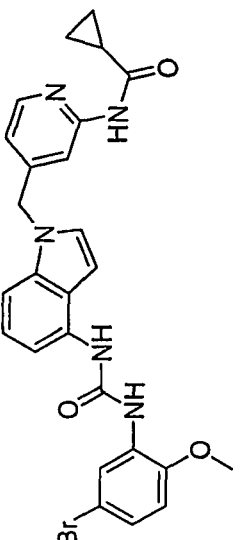
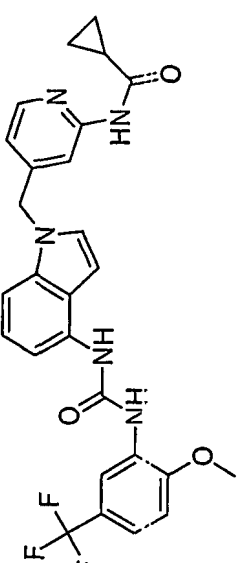
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-({1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea C ₂₄ H ₂₄ BrN ₅ O ₃ 509,11	510,05
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea C ₂₂ H ₁₈ BrClN ₄ O ₂ 484,03	484,97

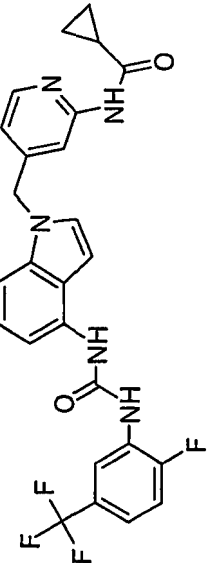
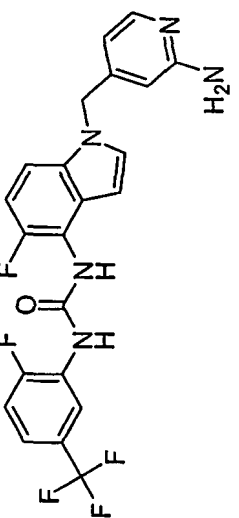
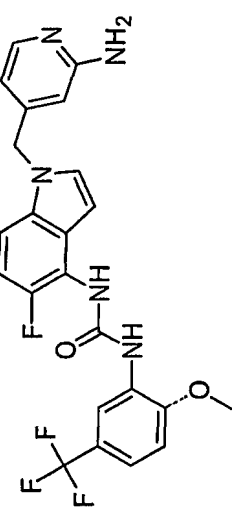
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-acetamida C28H29BrN6O3 576,15	577,22
	N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-dimetilamino-acetamida C26H27BrN6O3 550,13	551,21
	N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-metilamino-acetamida C25H25BrN6O3 536,12	537,18

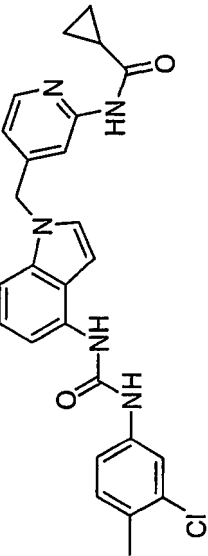
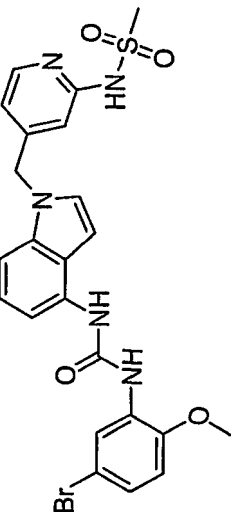
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea C22H19BrFN5O2 483,07	484, 13
	(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico C26H24BrN5O3 533, 11	534, 19
	(4-{4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico C27H24F3N5O3 523, 18	524, 21

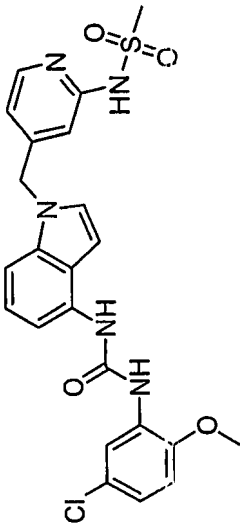
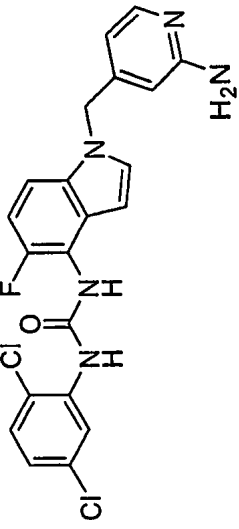
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	(4-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil]-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico C26H21F4N5O2 511,16	512, 18
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea C22H16F5N5O 461,13	462, 16
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea C23H19F4N5O2 473,15	474, 19

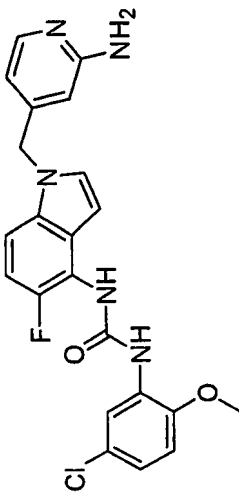
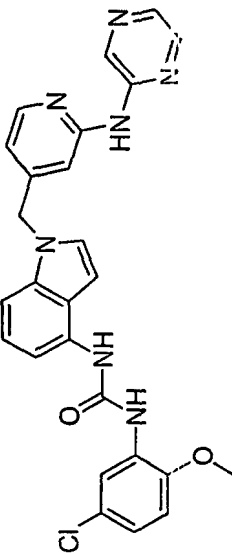
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	(4-{4-[3-(3-Chloro-4-metil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico C ₂₆ H ₂₄ ClN ₅ O ₂ 473,16	474,21
	N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida C ₂₃ H ₂₂ BrN ₅ O ₄ S 543,06	544,15

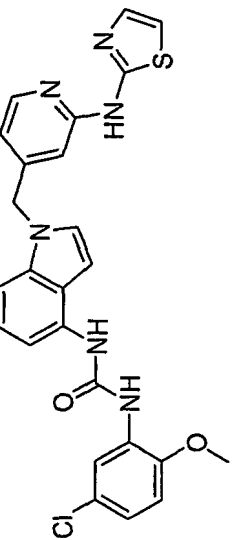
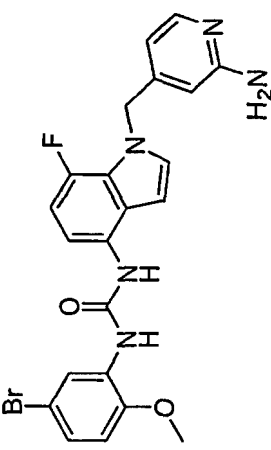
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	N-(4-{4-[3-(5-Chloro-2-methoxy-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida C₂₃H₂₂ClN₅O₄S 499,11	500,19
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(2,5-dicloro-fenil)-urea C₂₁H₁₆Cl₂FN₅O 443,07	444,11

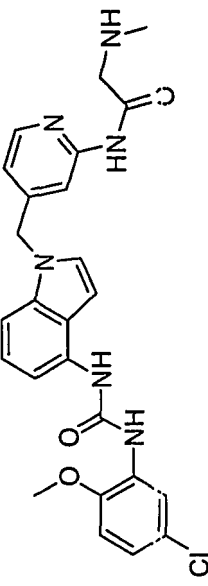
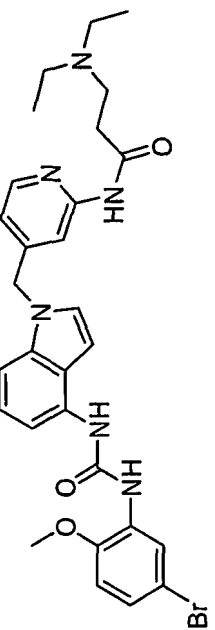
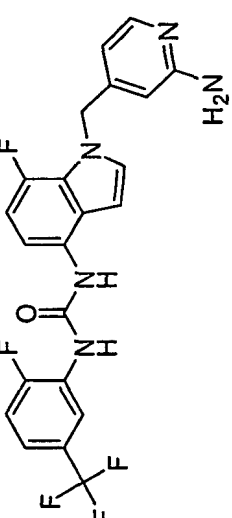
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-[1-(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-5-fluoro-1H-indol-4-yl]-3-(5-chloro-2-methoxy-phenyl)-urea C22H19ClFN5O2 439, 12	440, 17
	1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-{1-[2-(pirazin-2-ylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-1H-indol-4-yl}-urea C26H22ClN7O2 499, 15	500, 20

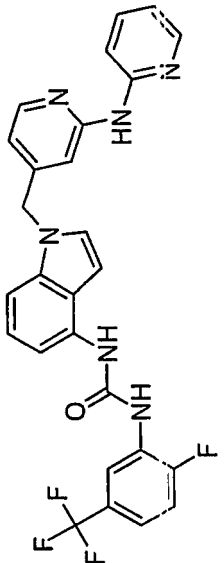
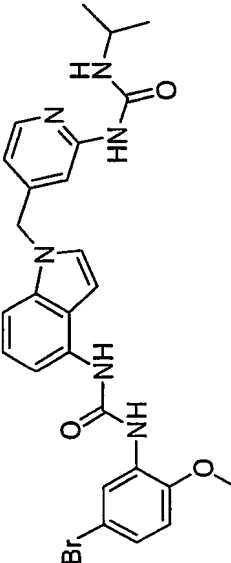
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-{1-[2-(tiazol-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea C₂₅H₂₁ClN₆O₂S 504,11	505,18
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-7-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea C₂₂H₁₉BrFN₅O₂ 483,07	484,16

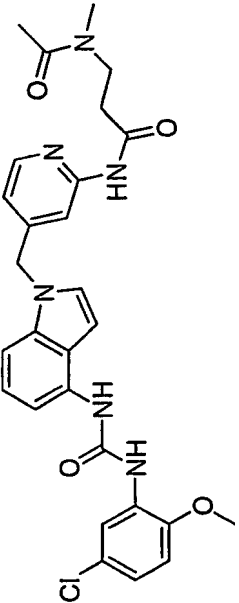
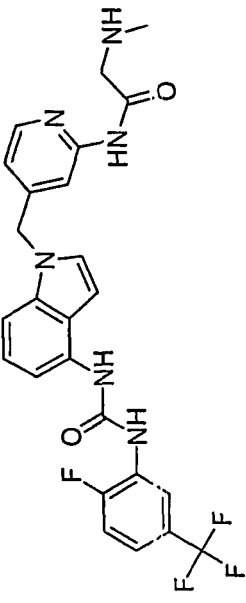
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	N-(4-{4-[3-(5-Chloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-metilamino-acetamida C25H25ClN6O3 492,17	493,22
	N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-3-dietilamino-propionamida C29H33BrN6O3 592,18	593,24
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-7-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea C22H16F5N5O 461,13	462,17

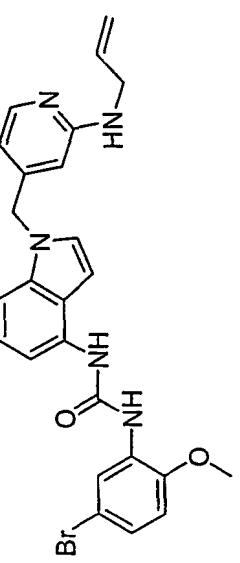
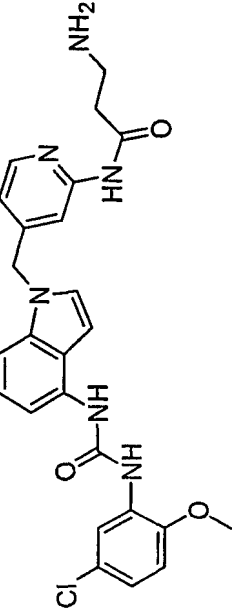
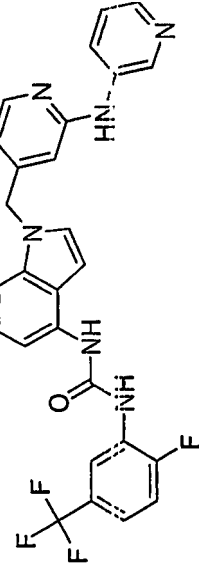
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(2-Fluoro-5-(trifluorometil-fenil))-3-{1-[2-(piridin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea C ₂₇ H ₂₀ F ₄ N ₆ 520,16	521,20
	1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil))-3-{1-[2-(3-isopropil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea C ₂₆ H ₂₇ BrN ₆ O ₃ 550,13	551,20

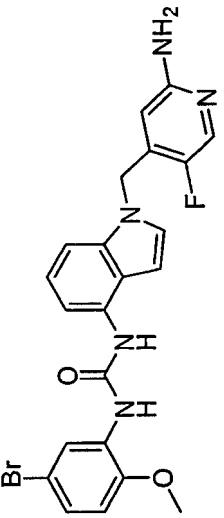
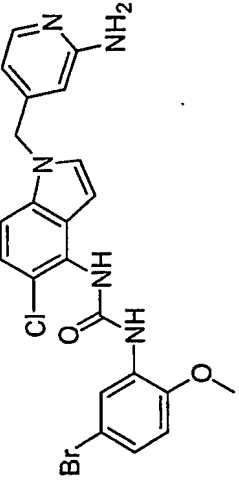
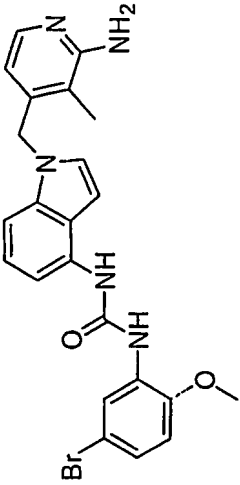
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	3-(Acetil-metil-amino)-N-(4-{4-[3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-propionamida C28H29ClN6O4 548, 19	549, 19
	N-(4-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-metilamino-acetamida C25H22F4N6O2 514, 17	515, 17

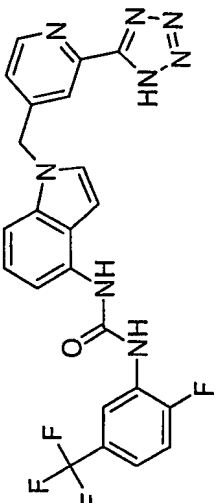
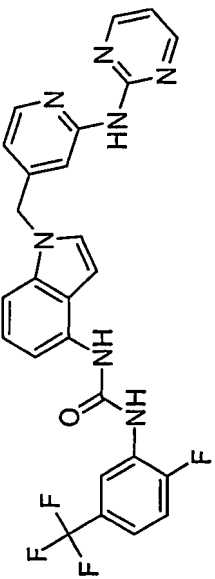
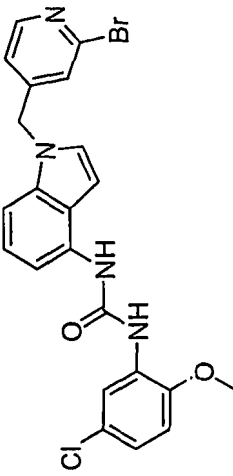
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-[1-(2-Alilamino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea C ₂₅ H ₂₄ BrN ₅ O ₂ 505, 11	506, 11
	3-Amino-N-(4-{4-[3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-propionamida C ₂₅ H ₂₅ ClN ₆ O ₃ 492, 17	493, 17
	1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{1-[2-(piridin-3-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea C ₂₇ H ₂₀ F ₄ N ₆ O 520, 16	520, 32

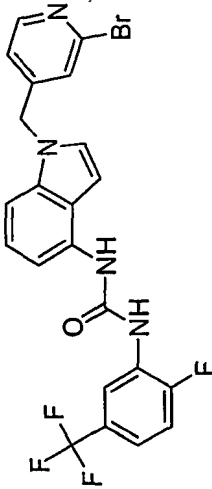
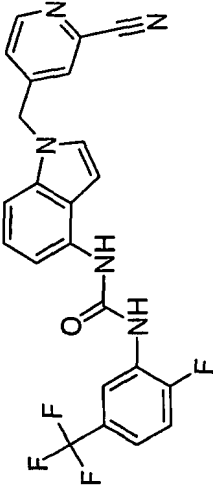
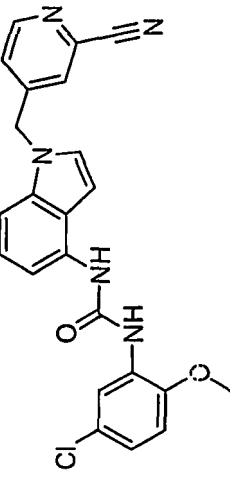
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-[1-(2-Amino-5-fluoro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea C ₂₂ H ₁₉ BrFN ₅ O ₂ 483,07	483,28
	1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-cloro-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea C ₂₂ H ₁₉ BrClN ₅ O ₂ 499,04	499,24
	1-[1-(2-Amino-3-metil-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea C ₂₃ H ₂₂ BrN ₅ O ₂ 479,10	479,29

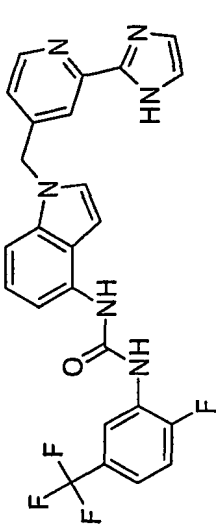
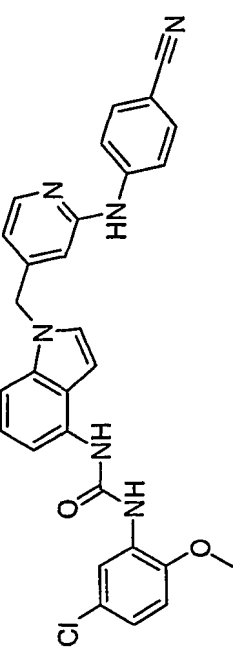
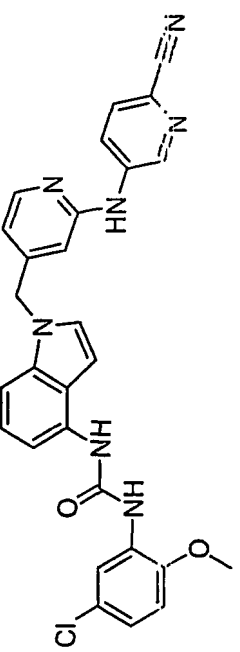
(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il)-urea C23H16F4N8O 496,14	496,35
	1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-[2-(pirimidin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il)-urea C26H19F4N7O 521,16	521,36
	1-[1-(2-Bromo-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-urea C22H18BrClN4O2 484,03	484,26

(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-[1-(2-Bromo-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea <chem>C22H15BrF4N4O</chem> 506,04	506,24
	1-[1-(2-Ciano-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea <chem>C23H15F4N5O</chem> 453,12	453,36
	1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-ciano-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea <chem>C23H18ClN5O2</chem> 431,11	431,38

(continuación)

Estructura	Nombre MF MW EM m/z	[M+H]
	1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{1-[2-(1H-imidazol-2-il)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea C25H18F4N6O 494,15	494,32
	1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-{1-[2-(4-ciano-fenilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea C29H23ClN6O2 522,16	523,12
	1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-{1-[2-(6-ciano-piridin-3-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea C28H22ClN7O2 523,15	524,12

Ejemplo 3. Ensayo para la actividad ephb4 quinasa

El siguiente es un procedimiento para un ensayo bioquímico estándar para actividad EphB4 quinasa, que se puede usar para analizar compuestos divulgados en la presente solicitud.

Materiales:

- 5 Placas de 96 pocillos de fondo plano de poliestireno blanco adquiridas en Costar, nº de cat. 3693.

El dominio citoplasmático de la EphB4 quinasa recombinante (aminoácidos 596-987, EphB4 de Homo sapiens, N° de Acceso en GENBANK AY056047.1) con una cola V5-(his)6 en C-terminal se purifica de las células Sf9. La pureza >95 % se evalúa mediante tinción Sypro-Ruby de los geles SDS.

El péptido sustrato 2 biotinilado PTK se adquiere en Promega, nº de cat. V288A.

- 10 El anticuerpo anti-fosfotirosina marcado LANCE Eu-W1024 (PT66) se adquiere en Perkin-Elmer, nº de cat. AD0068 El tampón quinasa se adquiere en Cell Signaling, nº de cat. 9802.

- 15 Las diluciones de los compuestos se realizan en DMSO al 100 % a 20X de la concentración final deseada. Los compuestos en DMSO al 100 % se transfieren (1,25 µl) a la placa de ensayo de 96 pocillos. Un volumen de 18,75 µl de la mezcla maestra que contiene las concentraciones finales (en 25 µl) de BSA al 0,01%, 1X del tampón quinasa de Cell Signaling, péptido sustrato 2 biotinilado PTK 0,5 mM y 18,6 ng/pocillo de la EphB4 quinasa se añaden a todos los pocillos, a excepción de los cuatro pocillos que actúan como control negativo (que no contienen quinasa) y se mezclan. Para iniciar la reacción, a cada pocillo se añaden 5 µl de ATP 550 µM. (Concentración final de ATP = 110 µM). Las reacciones se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente (TA). Tras la incubación, a cada pocillo se añade una cantidad de 8,35 µl de una mezcla de detección 4X SA-APC. La concentración final del anticuerpo PT66 marcado con Eu es 1 nM y el SA-APC es 20 nM (en base al resto SA). Las placas de reacción se incuban a TA durante al menos 15 minutos tras la adición de la mezcla de detección SAAPC. Las placas de reacción se leen en un lector de placas Envision (Perkin-Elmer) con una excitación 605 nm a las longitudes de onda de emisión de 605 nm y 640 nm. Los valores se corrigen por la fluorescencia en ausencia de enzima y las curvas de inhibición se ajustan a los datos usando un algoritmo de ajuste de curvas Logit. Los valores de CI_{50} se determinan a partir de estas curvas de inhibición.

25 **Ejemplo 4. Ensayo celular con ephb4**

El siguiente es un procedimiento para un ensayo celular estándar para actividad EphB4 quinasa, que se puede usar para analizar compuestos divulgados en la presente solicitud.

- 30 Células HEK29 que expresan de forma estable EphB4 marcada con el epítipo V5 se cultivan hasta una confluencia ~75% y después se incuban durante 90 minutos a 37 °C en medio con poco suero (Optimem) que contiene el compuesto de ensayo. Las células se estimulan durante 10 minutos a 37 °C con 500 ng/ml de la quimera EphrinB2/Fc y 50ng/ml de IgG anti-humana de cabra (específico de FC) en medio con poco suero que contiene el compuesto de ensayo. Las células se lavan en PBS helado, se lisan y se realizan ensayos proteicos con los lisados limpios. Las cantidades de proteínas iguales de cada muestra se someten a SDSPAGE y a transferencia Western con un anticuerpo anti-fosfotirosina o un anticuerpo anti-V5 para controlar las cantidades totales de EphB4 marcada con el epítipo V6 en cada lisado.

Ejemplo 5. Ensayos bioquímicos

El siguiente es un procedimiento para un ensayo bioquímico estándar que se puede usar para analizar compuestos divulgados en el presente documento como inhibidores de la actividad quinasa de -Kit, PDGFRβ y VEGFR2.

- 40 Los compuestos de ensayo se diluyen a 1:20 de una reserva original de DMSO 200 µM y se incuban con c-Kit recombinante (10 ng) o enzima VEGFR2 (1 ng) (ProQinase GmbH, Alemania), péptido biotinilado (péptido 2 PTK, Promega) en tampón quinasa Cell Signalling (c-Kit) o tampón quinasa Upstate (VEGFR2) y 5 µl de ATP (concentraciones finales: 85 µM para el ensayo con VEGFR2 y 150 µM para el ensayo con c-Kit) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Para PDGFRβ, los compuestos de ensayo se diluyen a 1:20 de una reserva original de DMSO 200 mM y se incuban con PDGFRβ recombinante (2 ng) (ProQinase GmbH, Alemania), péptido biotinilado (péptido 2 PTK, Promega), poli-L-lisina 1 µM (Sigma) en tampón quinasa Upstate y 5 µl de ATP (concentraciones finales: 2,5 µM) durante al menos 15 minutos a temperatura ambiente. El volumen final del ensayo es 25 µl. Tras la incubación se añade una mezcla de detección, que incluye anticuerpo PT66 anti-fosfotirosina marcado con LANCE Eu-W1024 1 nM (Perkin-Elmer, nº de cat. AD0068) y SA-APC 20 nM (basado en el resto SA). Las placas de reacción se incuban a temperatura ambiente durante al menos 15 minutos tras la adición de la mezcla de detección SAAPC. Las placas de reacción se leen después en un lector de placas Envision (Perkin-Elmer) con una excitación 605 nm a las longitudes de onda de emisión de 605 nm y 640 nm. 2

Para un control negativo, es decir una lectura en la que las quinasas no se inhibe, el ensayo se realiza sin añadir ningún compuesto de ensayo. Como control positivo se usa estauroporina, un inhibidor general de quinasas.

Los valores de CI_{50} se determinan a partir de una curva de unión de saturación de 11 puntos para los compuestos de

ensayo, que muestran una inhibición significativa de una de las tirosina quinasas. En estos ensayos, la concentración del compuesto de ensayo varía de 10 μ M a 20nM. Los parámetros de unión en el equilibrio se determinan ajustando la ecuación de Hill alostérica a los valores medidos con la ayuda del programa informático, tal como FitP™ (BIOSOFT, Ferguson, MO).

5 Ejemplo 6:

Ejemplo 6. Resultados del ensayo

Ciertos Compuestos descritos en el Ejemplo 2 se analizaron en los ensayos de la actividad EphB4 quinasa (como se indica en los Ejemplos 3 y 4) y se ha encontrado que exhiben una CI_{50} de 1 micromolar o menor. Determinados de estos compuestos exhibieron una CI_{50} de 500 nM o menor en estos ensayos. Determinados de estos compuestos exhibieron una CI_{50} de 50 nM o menor en estos ensayos.

Ciertos compuestos del Ejemplo 2 se analizaron en el ensayo de la actividad PDGFR β quinasa (como se indica en el Ejemplo 5) y se ha encontrado que exhiben una CI_{50} de 1 micromolar o menor. Determinados de estos compuestos exhibieron una CI_{50} de 500 nM o menor en el ensayo de la actividad PDGFR β . Determinados de estos compuestos exhibieron una CI_{50} de 100 nM o menor en este ensayo.

Ciertos compuestos descritos en el Ejemplo 2 se analizaron en el ensayo de la actividad c-Kit quinasa (como se indica en el Ejemplo 5) y se ha encontrado que exhiben una CI_{50} de 1 micromolar o menor. Determinados de estos compuestos exhibieron una CI_{50} de 500 nM o menor en el ensayo de la actividad c-Kit quinasa. Determinados de estos compuestos exhibieron una CI_{50} de 50 nM o menor en este ensayo.

Ciertos compuestos descritos en el Ejemplo 2 también se analizaron en el ensayo de la actividad VEGFR2 quinasa (como se indica en el ejemplo 5). Determinados de estos compuestos exhibieron una CI_{50} de 1 micromolar o menor. Determinados de estos compuestos exhibieron una CI_{50} de 100 nM o menor en este ensayo. Determinados de estos compuestos exhibieron una CI_{50} de 50 nM o menor en este ensayo.

Ciertos compuestos descritos en el Ejemplo 2 se analizaron también en los ensayos descritos en el presente documento y se encontró que exhibían una CI_{50} de 1 micromolar o menor frente a dos o más quinasas elegidas de EphB4, PDGFR β , c-Kit y VEGFR2. Ciertos compuestos descritos en el Ejemplo 2 se analizaron también en los ensayos descritos en el presente documento y se encontró que exhibían una CI_{50} de 100 nm o menor frente a dos o más quinasas elegidas de EphB4, PDGFR β , c-Kit y VEGFR2.

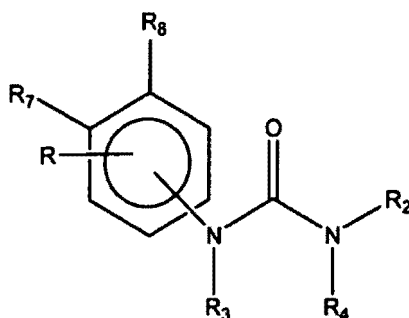
Ciertos compuestos descritos en el Ejemplo 2 se analizaron también en los ensayos descritos en el presente documento y se encontró que exhibían una CI_{50} de 1 micromolar o menor frente a tres o más quinasas elegidas de EphB4, PDGFR β , c-Kit y VEGFR2. Ciertos compuestos descritos en el Ejemplo 2 se analizaron también en los ensayos descritos en el presente documento y se encontró que exhibían una CI_{50} de 100 nm o menor frente a tres o más quinasas elegidas de EphB4, PDGFR β , c-Kit y VEGFR2.

Ciertos compuestos descritos en el Ejemplo 2 se analizaron también en los ensayos descritos en el presente documento y se encontró que exhibían una CI_{50} de 1 micromolar o menor frente a cada una de EphB4, PDGFR β , c-Kit y VEGFR2. Ciertos compuestos descritos en el Ejemplo 2 se analizaron también en los ensayos descritos en el presente documento y se encontró que exhibían una CI_{50} de 100 nm o menor frente a cada una de EphB4, PDGFR β , c-Kit y VEGFR2.

Aunque se han descrito y mostrado ciertas realizaciones se pueden realizar varias modificaciones y sustituciones de las mismas sin desviarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones. De acuerdo con esto, debe entenderse que la presente invención se ha descrito a modo de ilustración y no como limitaciones.

REIVINDICACIONES

1. Al menos una entidad química elegidas entre los compuestos de la Fórmula 1



Fórmula 1

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas y mezclas de los mismos, en la que

R representa de 0 a 2 sustituyentes elegidos independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R₇ y R₈, tomados junto a los carbonos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo condensado de 5 a 7 miembros sustituido con un grupo -(Z₁)_mR₁, en el que el anillo heteroarilo condensado de 5 a 7 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente y en el que

R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z₁ es -CR₅R₆-, en el que cada R₅ y R₆ está elegido independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y halo; y

m está elegido entre 0, 1 y 2;

R₂ es arilo opcionalmente sustituido; y

cada uno de R₃ y R₄ está elegido independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, en los que

las expresiones alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, and heteroarilo "sustituido" se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente entre:

-R^a, -OR^b, -SR^b, guanidina, guanidina, en la que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo), -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^c-CONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a, en los que R^a está elegido entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinoil opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b está elegido entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c está elegido independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en los que cada grupo opcionalmente sustituido está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄-, heteroaril-alquilo C₁-C₄-, haloalquilo C₁-C₄-, -Oalquilo C₁-C₄-, -Oalquilfenilo C₁-C₄-, -alquil C₁-C₄-OH, -Ohaloalquilo C₁-C₄-, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO₂H, -C(O)Oalquilo C₁-C₄-, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄-, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄-, -C(O)haloalquilo C₁-C₄-, -OC(O)alquilo C₁-C₄-, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄),

la expresión "acilo sustituido" se refiere los grupos (alquil sustituido)-C(O)-; (cicloalquil sustituido)-C(O)-; (aril sustituido)-C(O)-; (heteroaril sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquil sustituido)-C(O)-, en las que el grupo está unido a la estructura precursora a través de la funcionalidad carbonilo y en las que alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituido, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en las que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, guanidina, guanidina, en los que una o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

- 5 La expresión "alcoxi sustituido" se refiere un alcoxi, en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, $-O$ -(alquilo sustituido)), en los que "alquilo sustituido" se refiere un alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente entre:

10 $-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, guanidina, guanidina, en los que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,
un grupo alcoxi sustituido puede ser "polialcoxi" u $-O$ -(alquileo opcionalmente sustituido)-(alcoxi opcionalmente sustituido), hidroxialcoxi o $-OCH_2(CH_2)_yOH$, en el que y es un número entero de 1-10, tal como 1-4,
15 la expresión "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquil sustituido)- $O-C(O)-$, en el que el grupo está unido a la estructura precursora a través de la funcionalidad carbonilo y en el que sustituido se refiere un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente entre:

20 $-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, guanidina, guanidina, en los que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

25 la expresión "amino sustituido" se refiere al grupo $-NHR^d$ o $-NR^dR^e$, en los que R^d está elegido entre: hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, sulfonilo y sulfonilo, y en los que R^e está elegido entre: alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y en los que alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituido se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado independientemente entre:

30 $-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, guanidina, guanidina, en las que uno o más de los hidrógenos de guanidina están reemplazados por un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

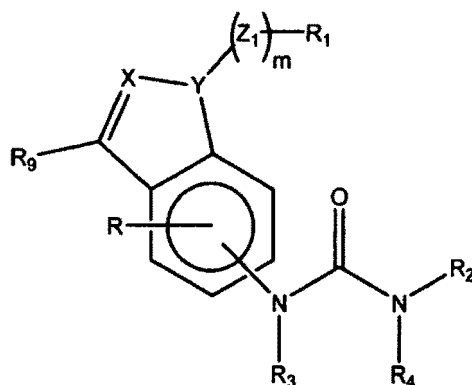
35 la expresión "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos $-NHR^d$ y NR^dR^d , con la condición de que el compuesto de Fórmula 1 no se seleccione entre 5-(fenilcarbamoilamino)-3-(2-(4-piridil)etil)indol; 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(piridin-4-il)-1H-indol-5-il)urea; y 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-3-(1-(piridin-4-il)-1H-indol-5-il)urea.
40

2. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en la que R_7 y R_8 , tomados junto a los carbonos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo condensado de 5 miembros sustituido con un grupo $-(Z_1)_mR_1$, en el que el anillo heteroarilo contiene al menos un nitrógeno e incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S en el anillo.

45 3. Al menos una entidad química de la reivindicación 2, en la que R_7 y R_8 , tomados junto a los carbonos a los que están unidos, forman un anillo condensado seleccionado entre pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, y pirrolilo, cada uno de los mismos está sustituido con un grupo $-(Z_1)_mR_1$.

4. Al menos una entidad química de la reivindicación 3, en la que R_7 y R_8 , tomados junto a los carbonos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo condensado seleccionado entre 1H-pirrolilo y 1H-pirazolilo, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con un grupo $-(Z_1)_mR_1$.
50

5. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en la que el compuesto de la Fórmula 1 está elegido entre compuestos de la Fórmula 2

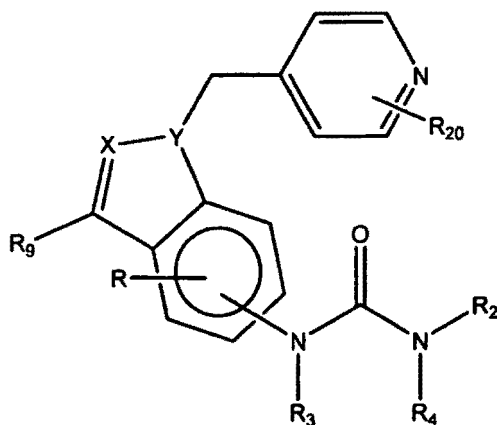


(Fórmula 2)

en la que

X e Y están elegidos independientemente entre CH y N; y
R₉ está elegido entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

- 5 6. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R₁ está elegido entre piridinilo y piridinilo sustituido, en el que piridinilo sustituido está elegido entre piridinilos mono-, di- y tri- sustituidos y en el que los sustituyentes en el piridinilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
- 10 7. Al menos una entidad química de la reivindicación 6, en la que los sustituyentes en el piridinilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, halo, carboxi, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilsulfanilo C₁-C₆, acilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo.
- 15 8. Al menos una entidad química de la reivindicación 7, en la que los sustituyentes en el piridinilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, ciano, halo, alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₂ opcionalmente sustituido y -NHR₁₀, en el que R₁₀ está elegido entre hidrógeno y acilo opcionalmente sustituido.
9. Al menos una entidad química de la reivindicación 6, en la que R₁ es piridin-4-ilo.
- 20 10. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que al menos uno de R₅ y R₆ es hidrógeno.
11. Al menos una entidad química de la reivindicación 10, en las que ambos de R₅ y R₆ son hidrógeno.
12. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que m es 1 y al menos uno de R₅ y R₆ es hidrógeno.
13. Al menos una entidad química de la reivindicación 10, en las que ambos de R₅ y R₆ son hidrógeno.
- 25 14. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que m es 0.
15. Al menos una entidad química de la reivindicación 5, en la que el compuesto de Fórmula 2 está elegido entre compuestos de Fórmula 3

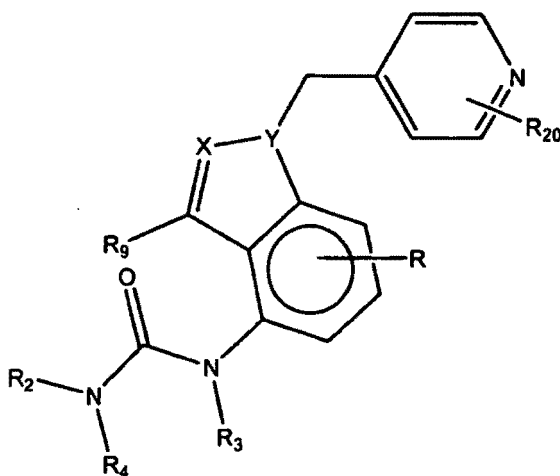


(Fórmula 3)

en la que

R₂₀ representa de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

16. Al menos una entidad química de la reivindicación 15, en la que el compuesto de Fórmula 3 está elegido entre compuestos de Fórmula 4



(Fórmula 4).

17. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 16, en la que X e Y son N.

18. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 16, en la que Y es N y X es CH.

19. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que R₂ está elegido entre fenilo y fenilo sustituido, en las que fenilo sustituido está elegido entre fenilo mono-, di- y tri- sustituidos y en las que los sustituyentes en el fenilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, halo, carboxi, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido ariloxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

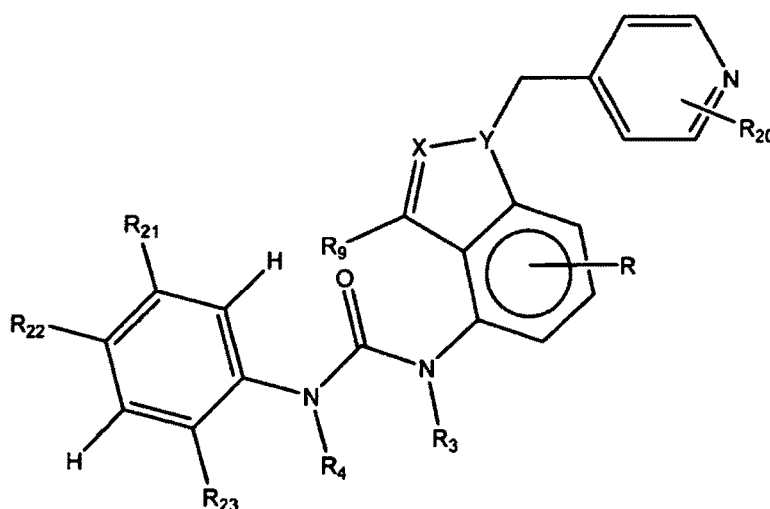
20. Al menos una entidad química de la reivindicación 19, en la que los sustituyentes en el fenilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, halo, carboxi, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido, alquilsulfanilo C₁-C₆, acilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, heteroarilo opcionalmente sustituido y

heterocicloalquilo.

21. Al menos una entidad química de la reivindicación 20, en la que los sustituyentes en el fenilo sustituido están elegidos independientemente entre hidroxilo, ciano, halo, alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido, fenoxi y alcoxi C₁-C₂ opcionalmente sustituido.

5 22. Al menos una entidad química de la reivindicación 21, en la que los sustituyentes en el fenilo sustituido están elegidos independientemente entre halo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

23. Al menos una entidad química de la reivindicación 16, en la que los compuestos de Fórmula 4 están elegidos entre compuestos de la Fórmula 5



(Fórmula 5)

10

en la que

R₂₁ está elegido entre hidrógeno, halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R₂₂ está elegido entre hidrógeno, halo, alcoxi inferior y alquilo inferior; y

15 R₂₃ está elegido entre hidrógeno, alquilo inferior, fenoxi opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido y halo.

24. Al menos una entidad química de la reivindicación 23, en la que R₂₁ está elegido entre hidrógeno, halo, metilo y trifluorometilo.

25. Al menos una entidad química de la reivindicación 23 ó 24, en la que R₂₂ está elegido entre hidrógeno, halo, metoxi y metilo.

20 26. Al menos una entidad química de la reivindicación 25, en la que R₂₂ es hidrógeno.

27. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en la que R₂₃ está elegido entre hidrógeno, metilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi y halo.

28. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 27, en la que R₂₀ es amino opcionalmente sustituido.

25 29. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 28, en la que R₉ está elegido entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido.

30. Al menos una entidad química de la reivindicación 29, en la que R₉ está elegido entre hidrógeno y alquilo inferior.

31. Al menos una entidad química de la reivindicación 30, en la que R₉ es hidrógeno.

30 32. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en la que R representa 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

33. Al menos una entidad química de la reivindicación 32, en la que R representa 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, metilo y metoxi.

34. Al menos una entidad química de la reivindicación 33, en la que R representa un sustituyente elegidos entre halo, metilo y metoxi.

35. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en la que R está ausente.

5 36. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en la que cada uno de R₃ y R₄ está elegido independientemente entre hidrógeno y metilo.

37. Al menos una entidad química de la reivindicación 36, en la que R₃ y R₄ son hidrógeno.

38. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula 1 está elegido entre

- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 10 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-6-il)-urea;
- 1-(4-Cloro-2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 15 1-(2,4-Dimetil-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Etoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indazol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-etoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 20 1-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 25 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(3-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 30 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-3-ilmetil-1H-indol-5-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 35 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(4-Metoxi-bifenil-3-il)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 40 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- Metilamida del ácido 4-[4-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-5-metil-indol-1-ilmetil]-piridin-2-carboxílico;
- 1-(7-Metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea;
- 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-(7-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-[5-Cloro-2-[(1,3)dioxolan-2-ilmetoxi]-fenil]-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 45 1-[5-Cloro-2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-3-(5-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(2-Metoxi-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(3-Bromo-4-metil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 50 1-(5-Bromo-2-metoxi-4-metil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-metil-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
- 1-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
- 55 1-[1-(3-Fluoro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-urea;
- 1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
- 1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-(3-Cloro-4-metil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 60 1-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
- 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-4-metil-fenil)-urea;
- 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-urea;

- 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2,4-dimetil-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 5 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(5-metoxi-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2,4-dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2-metoxi-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 10 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(6-metil-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 Éster metílico del ácido (4-{4-[3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-carbámico;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Fluoro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(3-Bromo-4-fluoro-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 15 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 1-(5-Etanosulfonil-2-metoxi-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Bromo-2,4-difluoro-fenil)-3-(1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 20 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(7-fluoro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-fenil)-3-(7-fluoro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-hidroxi-acetamida;
 2-Amino-N-(4-{4-[3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-formamida;
 25 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-urea;
 N-(4-{4-[3-(3-Cloro-4-metil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(7-metoxi-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-(7-metoxi-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(5-fluoro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 30 N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 1-Metil-1H-imidazol-2-carboxilicacid (4-{4-[3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-propionamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-isobutiramida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida;
 35 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-metilamino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-[2-(2-metoxi-etilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-metoxi-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 40 N-(4-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[1-(3-metil-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea;
 (4-{4-[3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 45 1-[1-(2-amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-difluorometoxi-fenil)-urea;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-difluorometoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-3-dietilamino-propionamida;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(7-cloro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-[1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 50 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-1-piridin-4-ilmetil-1H-indol-4-il)-urea;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-dimetilamino-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-metilamino-acetamida;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
 55 (4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 (4-{4-[3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 (4-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 60 (4-{4-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(2,5-dicloro-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-urea;
 65 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[1-[2-(pirazin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;
 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-[1-[2-(tiazol-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]-urea;

- 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-7-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
 N-(4-{4-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-metilamino-acetamida;
 N-(4-{4-[3-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-3-dietilamino-propionamida;
 5 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-7-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-urea;
 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{1-[2-(piridin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea;
 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-3-{1-[2-(3-isopropil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea;
 3-(Acetil-metil-amino)-N-(4-{4-[3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-propionamida;
 N-(4-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-2-metilamino-acetamida;
 1-[1-(2-Alilamino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
 10 3-Amino-N-(4-{4-[3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-ureido]-indol-1-ilmetil}-piridin-2-il)-propionamida;
 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{1-[2-(piridin-3-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea;
 1-[1-(2-Amino-5-fluoro-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Amino-piridin-4-ilmetil)-5-cloro-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
 15 1-[1-(2-Amino-3-metil-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea;
 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{1-[2-(1H-tetraol-5-il)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea;
 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{1-[2-(pirimidin-2-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea;
 1-[1-(2-Bromo-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-urea;
 1-[1-(2-Bromo-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 20 1-[1-(2-Ciano-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;
 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-{1-[2-(ciano-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-urea};
 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{1-[2-(1H-imidazol-2-il)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea;
 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-{1-[2-(4-ciano-fenilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea; y
 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-3-{1-[2-(6-ciano-piridin-3-ilamino)-piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}-urea.
39. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en la que la entidad química es
 25 1-[1-(2-amino-piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-urea o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma cristalina del mismo.
40. Una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable escogido de vehículos, adyuvantes y excipientes.
- 30 41. Una composición farmacéutica de la reivindicación 40, en la que la composición está formulada en una forma escogida de fluidos inyectables, aerosoles, cremas, geles, comprimidos, píldoras, cápsulas, jarabes, soluciones oftálmicas y parches transdérmicos.
42. Una composición farmacéutica envasada, que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 40 o 41 en un contenedor; e instrucciones para usar la composición para tratar a un paciente que sufre una enfermedad o
 35 trastorno que responde a la modulación mediante actividad quinasa de una o más tirosina quinasas.
43. El uso de al menos una entidad química para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de al menos una quinasa escogida de VEGFR2, EphB₄, PDGFRβ y c-Kit, en el que la al menos una entidad química es una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.
- 40 44. El uso de la reivindicación 43, en el que la enfermedad que responde a la inhibición de al menos una quinasa responde a la inhibición de la actividad VEGFR2 quinasa.
45. El uso de la reivindicación 44, en el que la enfermedad que responde a la inhibición de la actividad VEGFR2 quinasa se escoge de cáncer y enfermedades **caracterizadas por** un cambio en la angiogénesis.
46. El uso de la reivindicación 45, en el que las enfermedades **caracterizadas por** un cambio en la angiogénesis se eligen de tumor cancerosos, degeneración macular y retinopatía diabética.
- 45 47. Un procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de al menos una quinasa escogida de VEGFR2, EphB₄, PDGFRβ y c-Kit, que comprende incluido en dicho medicamento al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.
- 50 48. El procedimiento de la reivindicación 47, en el que la enfermedad que responde a la inhibición de al menos una quinasa es respondedora a la inhibición de la actividad VEGFR2 quinasa.
49. El procedimiento de la reivindicación 48, en el que la enfermedad que responde a la inhibición de la actividad VEGFR2 quinasa se escoge de cáncer y enfermedades **caracterizadas por** un cambio en la angiogénesis.
- 55 50. El procedimiento de la reivindicación 49, en el que las enfermedades **caracterizadas por** un cambio en la angiogénesis se eligen de tumor cancerosos, degeneración macular y retinopatía diabética.
51. El uso de al menos una entidad química para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una paciente

que tiene una afección o trastorno reproductor de la mujer en el que la al menos entidad química es una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

5 52. El uso de la reivindicación 51, en el que el trastorno o afección reproductor de la mujer se escogen de endometriosis, carcinoma endometrial, trastornos hemorrágicos ginecológicos, ciclos menstruales irregulares, ovulación, síndrome premenstrual (SPM) y disfunción menopáusica.

53. Una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene (i) una enfermedad que responde a la inhibición de al menos una quinasa escogida de VEGFR2, EphB₄, PDGFR β y c-Kit o (ii) un trastorno o afección reproductor de la mujer.