

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 292**

51 Int. Cl.:

C07D 209/42	(2006.01) A61K 31/47	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) A61K 31/404	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	
C07D 405/04	(2006.01)	
C07D 405/12	(2006.01)	
C07D 409/04	(2006.01)	
C07D 413/04	(2006.01)	
C07D 417/04	(2006.01)	
A61K 31/4439	(2006.01)	
C07D 401/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2008** **E 08703206 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012** **EP 2119703**

54 Título: **Nuevo derivado de indol que tiene actividad inhibidora de cinasa I B**

30 Prioridad:

15.01.2007 JP 2007005554

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

06.03.2013

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME
HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI OSAKA 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**ENOMOTO, HIROSHI;
KAWASHIMA, KENJI;
KUDOU, KAZUHIRO;
YAMAMOTO, MINORU;
MURAI, MASAOKI;
INABA, TAKAOKI y
ISHIZAKA, NORIKO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 397 292 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

Nuevo derivado de indol que tiene actividad inhibidora de cinasa I B.

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de indol o a una de sus sales útiles como producto farmacéutico que tiene actividad inhibidora de I κ B cinasa β (en lo sucesivo "IKK β "). El derivado o su sal poseen la actividad inhibidora de IKK β y por lo tanto son útiles como agente preventivo y/o terapéutico de enfermedades asociadas con IKK β .

El factor nuclear kB (en lo sucesivo "NF-kB") asociado con la señalización desde el exterior de una célula hacia el interior de un núcleo es un factor de transcripción asociado con la expresión de muchos genes inducidos en reacciones inmunológicas/inflamatorias. NF-kB como el factor de transcripción forma un complejo con una proteína de control generalmente denominada I κ B y localizada como inactiva en el citoplasma. Cuando la I κ B del complejo es fosforilada por una cinasa llamada IKK β , se desarrolla la degradación de I κ B. El NF-kB que es liberado debido a la degradación de I κ B se activa y transloca desde el citoplasma hacia el núcleo para activar la transcripción de un gen diana, aumentando así la producción de citocinas tales como un factor de necrosis tumoral (en lo sucesivo "TNF"), interleucina 1 (en lo sucesivo "IL-1") e interleucina 6 (en lo sucesivo "IL-6") y la proliferación celular.

Por tanto, es posible inhibir la activación de NF-kB mediante el control de IKK β , que hace posible suprimir la producción de citocinas tales como TNF, IL-1 y IL-6, y la proliferación celular, concretando así la prevención y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con los factores.

Diversas enfermedades como la artritis reumatoidea, el asma, la diabetes y el cáncer se conocen como enfermedades asociadas con IKK β (véanse Journal of Molecular Medicine, 82, 434-448 (2004) y documento WO 06/036031).

Como compuestos que poseen actividad inhibidora de IKK β se conocen los derivados de furano condensados descritos en el documento WO 06/036031, derivados de carboxamida de anillo de 5 miembros heterocíclicos y aromáticos descritos en el documento WO 01/58890, derivados de carboxamida y tiofeno sustituidos descritos en el documento WO 04/009582 y similares.

Los compuestos que tienen una estructura de urea en la posición 2 de un anillo indol se describen en Gazzete Chimica Italiana 48, II, 151-182 (1918), y los compuestos que tienen una estructura de amida en la posición 3 de un anillo indol se describen en el documento WO 96/020198. No obstante, estas publicaciones no contienen ninguna descripción ni sugerencia específica de compuestos que tienen una estructura de urea en la posición 2 y una estructura de amida en la posición 3 de un anillo indol y no se refieren al efecto inhibidor de IKK β de estos compuestos en absoluto.

La síntesis e investigación de un nuevo derivado de indol y el descubrimiento de una acción farmacológica del derivado son temas muy interesantes.

Los inventores llevaron a cabo la síntesis e investigación sobre nuevos derivados de indol que tienen una nueva estructura química y tuvieron éxito en crear muchos compuestos nuevos.

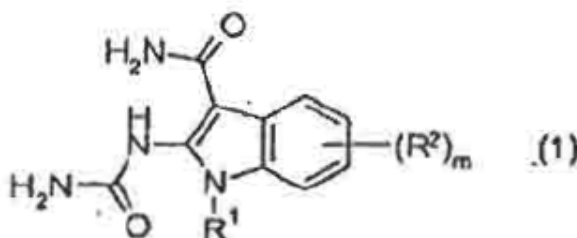
El documento WO 2005/023818 describe compuestos que yacen dentro de una fórmula de Markush que inhiben IKK β ; estos compuestos pueden tener un núcleo Z-ureidindol-3-carboxamida. El documento WO 2005/067923 describe compuestos que contienen indol-7-carboxamida como inhibidores de IKK2 (IKK β).

Como resultado del estudio sobre la acción farmacológica del derivado o su sal, los inventores descubrieron que el derivado o su sal posee actividad inhibidora de IKK β y es útil como producto farmacéutico, logrando de este modo la presente invención.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o su sal (en lo sucesivo "el presente compuesto") y una composición farmacéutica que comprende el presente compuesto o su sal. Además, una invención preferida para uso medicinal se refiere a un inhibidor de IKK β , y los ejemplos de una enfermedad diana del inhibidor de IKK β incluyen enfermedades asociadas con IKK β , como una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad alérgica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad degenerativa, una enfermedad vascular, una enfermedad de los órganos nerviosos/sensoriales, una enfermedad endocrina/metabólica, una enfermedad neoplásica, una enfermedad congénita, una enfermedad traumática y una reacción adversa posterior a un trasplante de órgano, y los ejemplos más específicos de dichas enfermedades incluyen queratitis, conjuntivitis, uveítis, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, neumonía, hepatitis, pancreatitis, nefritis, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoidea, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, miositis múltiple, dermatomiositis, asma, rinitis alérgica, urticaria, dermatitis atópica, degeneración macular relacionada con el envejecimiento, retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidea polipoidal, oclusión venosa retiniana, diabetes y sus complicaciones (retinopatía diabética, edema macular diabético, neuropatía diabética, nefropatía diabética), leucemia, mieloma múltiple, linfoma maligno, tumor sólido, caquexia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Parkinson, infarto cerebral, apoplejía cerebral, glaucoma, síndrome de

inmunodeficiencia adquirida, osteoporosis, obesidad, fibrosis, gota, fiebre, cefalea, dolor agudo/crónico, hipertensión, hiperlipemia, arteriosclerosis, infarto cardiaco, angina, distrofia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y similares.

Una invención particularmente preferida para uso medicinal se refiere a un agente preventivo o terapéutico de estas enfermedades, que comprende el presente compuesto como un ingrediente activo

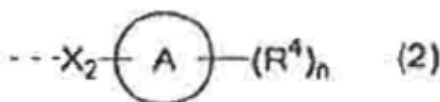


5

[donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente;

R² representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, -X₁-COR³, -X₁-COOR³, -X₁-CONR^aR^b, -X₁-SR³, -X₁-NR^aR^b, -X₁-NHCO-R³, -X₁-CN, -X₁-N₃ o un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):

10



donde X₁ representa un enlace sencillo, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente o un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente o un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente:

15

R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquilsulfonilo inferior que puede tener un sustituyente o un grupo arilsulfonilo que puede tener un sustituyente;

20

X₂ representa un enlace sencillo, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, -X₃-CO-, -X₃-CONH-, -X₃-S-X₃-NH-, -X₃-NHCO- o -X₃-NHCONH-;

X₃ representa un enlace sencillo, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente o un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente.

25

El anillo A representa un anillo hidrocarbonado o un anillo heterocíclico: R⁴ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, -X₄-OR⁵, -X₄-OCOR⁵, -X₄-COR⁵, -X₄-COOR⁵, -X₄-CONR^cR^d, -X₄-SR⁵, -X₄-SOR⁵, -X₄-SONR^cR^d, -X₄-SO₂R⁵, -X₄-SO₂NR^cR^d, -X₄-NR^cR^d, -X₄-NHCOR⁵, -X₄-NHCOOR⁵, -X₄-NHSOR⁵, -X₄-NHSO₂R⁵, -X₄-CN o -X₄-NO₂

X₄ representa un enlace sencillo, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente o un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente;

30

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente o un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente;

R^c y R^d pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente o un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente;

35

R^c y R^d pueden unirse uno con el otro para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico que puede tener un sustituyente;

m representa 0, 1, 2, 3 o 4, siempre que R² pueda ser igual o diferente cuando m sea 2, 3 o 4; y

n representa 0, 1, 2, 3 o 4, siempre que R^4 pueda ser igual o diferente cuando n sea 2, 3 o 4.

En lo sucesivo, se aplicará igual.

La presente invención provee un nuevo derivado de indol o su sal. El presente compuesto posee excelente actividad inhibidora de IKK β y es útil como inhibidor de IKK β . Particularmente, el presente compuesto es útil como agente preventivo o terapéutico de una enfermedad asociada con IKK β , tal como una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad alérgica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad degenerativa, una enfermedad vascular, una enfermedad de los órganos nerviosos/sensoriales, una enfermedad endocrina/metabólica, una enfermedad neoplásica, una enfermedad congénita, una enfermedad traumática o una reacción adversa después del trasplante de un órgano, y los ejemplos más específicos de dichas enfermedades incluyen queratitis, conjuntivitis, uveítis, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, neumonía, hepatitis, pancreatitis, nefritis, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoidea, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, miositis múltiple, dermatomiositis, asma, rinitis alérgica, urticaria, dermatitis atópica, degeneración macular relacionada con el envejecimiento, retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidea polipoidal, oclusión venosa retiniana, diabetes y sus complicaciones (retinopatía diabética, edema macular diabético, neuropatía diabética, nefropatía diabética), leucemia, mieloma múltiple, linfoma maligno, tumor sólido, caquexia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Parkinson, infarto cerebral, apoplejía cerebral, glaucoma, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, osteoporosis, obesidad, fibrosis, gota, fiebre, cefalea, dolor agudo/crónico, hipertensión, hiperlipidemia, arteriosclerosis, angina, infarto cardiaco, distrofia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y similares.

En lo sucesivo, las definiciones de términos y frases (átomos, grupos, anillos y similares) que se utilizarán en esta memoria se describirán en detalle. A su vez, cuando se apliquen otras definiciones de términos y frases a las definiciones de los términos y frases que se mencionan a continuación, pueden también aplicarse los intervalos preferidos de las definiciones respectivas.

La expresión "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "grupo alquilo inferior" significa un grupo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono.

Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo e isopentilo y similares.

La expresión "grupo alqueno inferior" significa un grupo alqueno de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 8, preferiblemente 2 a 6, átomos de carbono. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo y 2-metil-2-butenilo y similares.

La expresión "grupo alquino inferior" significa un grupo alquino de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 8, preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, isobutinilo e isopentinilo y similares.

La expresión "grupo cicloalquilo inferior" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8, preferiblemente 3 a 6, átomos de carbono. Los ejemplos específicos de esto incluyen un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

La expresión "grupo arilo" significa un residuo formado eliminando un átomo de hidrógeno de un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene 6 a 14 átomos de carbono o un grupo hidrocarbonado bicíclico o tricíclico, policíclico, aromático condensado. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo y similares.

La expresión "grupo alcoxi inferior" significa un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo está sustituido con un grupo alquilo inferior. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi, isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi e isopentiloxi y similares.

La expresión "grupo cicloalquiloxi inferior" significa un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo está sustituido con un grupo cicloalquilo inferior. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi, y similares.

La expresión "grupo ariloxi" significa un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo está sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos fenoxi, naftoxi, antriloxi y fenantriloxi y similares.

La expresión "grupo alquilcarbonilo inferior" significa un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo formilo está sustituido con un grupo alquilo inferior. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos metilcarbonilo,

etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, n-heptilcarbonilo, n-octilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo e isopentilcarbonilo, y similares.

- 5 La expresión "grupo cicloalquilcarbonilo inferior" significa un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo formilo está sustituido con un grupo cicloalquilo inferior. Los ejemplos específicos de esto incluyen un grupo ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo o ciclooctilcarbonilo.
- La expresión "grupo arilcarbonilo" significa un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo formilo está sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos específicos incluyen grupos fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, antrilcarbonilo y fenantrilcarbonilo, y similares.
- 10 La expresión "grupo alcoxicarbonilo inferior" significa un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo formilo está sustituido con un grupo alcoxi inferior. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, n-heptiloxicarbonilo, n-octiloxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo e isopentiloxicarbonilo, y similares.
- 15 El término "grupo cicloalquiloxicarbonilo inferior" significa un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo formilo está sustituido con un grupo cicloalquilo inferior. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, cicloheptiloxicarbonilo y ciclooctiloxicarbonilo, y similares.
- 20 La expresión "grupo ariloxicarbonilo" significa un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo formilo está sustituido con un grupo ariloxi. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos fenoxicarbonilo, naftoxicarbonilo, antriloxicarbonilo y fenantriloxicarbonilo y similares.
- La expresión "grupo alquiltio inferior" significa un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto está sustituido con un grupo alquilo inferior. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos metiltio, etiltio, n-propiltio, n-butiltio, n-pentiltio, n-hexiltio, n-heptiltio, n-octiltio, isopropiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio e isopentiltio, y similares.
- 25 La expresión "grupo cicloalquiltio inferior" se refiere a un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto está sustituido con un grupo cicloalquilo inferior. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, cicloheptiltio y ciclooctiltio, y similares.
- La expresión "grupo ariltio" significa un grupo en el que el átomo de hidrógeno de un grupo mercapto está sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos feniltio, naftiltio, antriltio y fenantriltio, y similares.
- 30 La expresión "grupo alquilsulfínico inferior" significa un grupo en el que el grupo hidroxilo de un ácido sulfínico está sustituido con un grupo alquilo inferior. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos metilsulfínico, etilsulfínico, n-propilsulfínico, n-butilsulfínico, n-pentilsulfínico, n-hexilsulfínico, n-heptilsulfínico, n-octilsulfínico, isopropilsulfínico, isobutilsulfínico, sec-butilsulfínico, terc-butilsulfínico e isopentilsulfínico, y similares.
- 35 La expresión "grupo arilsulfínico" significa un grupo en el que el hidroxilo de un grupo ácido sulfínico está sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos fenilsulfínico, naftilsulfínico, antrilsulfínico y fenantrilsulfínico y similares.
- La expresión "grupo alquilsulfónico inferior" significa un grupo en el que el hidroxilo de un grupo ácido sulfónico está sustituido con un grupo alquilo inferior. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos metilsulfónico, etilsulfónico, n-propilsulfónico, n-butilsulfónico, n-pentilsulfónico, n-hexilsulfónico, n-heptilsulfónico, n-octilsulfónico, isopropilsulfónico, isobutilsulfónico, sec-butilsulfónico, terc-butilsulfónico e isopentilsulfónico, y similares.
- 40 La expresión "grupo arilsulfónico" significa un grupo en el que el hidroxilo de un grupo ácido sulfónico está sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos específicos de esto incluyen grupos fenilsulfónico, naftilsulfónico, antrilsulfónico y fenantrilsulfónico, y similares.
- 45 La expresión "anillo hidrocarbonado" significa un hidrocarburo monocíclico, un hidrocarburo bicíclico o un hidrocarburo tricíclico saturado o insaturado que tiene 3 a 10 átomos de carbono.
- Los ejemplos específicos del hidrocarburo monocíclico saturado incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano y similares.
- 50 Los ejemplos específicos del hidrocarburo bicíclico saturado incluyen octahidropentaleno, octahidroindeno, decahidronaftaleno y similares.
- Los ejemplos específicos del hidrocarburo tricíclico saturado incluyen adamantano y similares.

Los ejemplos específicos del hidrocarburo monocíclico insaturado incluyen ciclopenteno, ciclohexeno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, benceno y similares.

Los ejemplos específicos del hidrocarburo bicíclico insaturado incluyen indano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, naftaleno y similares.

- 5 Los ejemplos específicos del hidrocarburo tricíclico insaturado incluyen adamanteno y similares.

La expresión "anillo heterocíclico" significa un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado, o un anillo heterocíclico policíclico condensado bicíclico o tricíclico que tiene en el anillo uno o una pluralidad de heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de boro.

- 10 Los ejemplos específicos del anillo heterocíclico monocíclico saturado incluyen aquellos que tienen un átomo de nitrógeno en un anillo tal como aziridina, azetidina, pirrolidina, pirazolidina, imidazolina, triazolidina, piperidina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, piperazina, homopiperidina y homopiperazina, aquellos que tienen un átomo de oxígeno en un anillo tal como tetrahidrofurano, tetrahidropirano, [1,4]dioxano y [1,2]dioxirano, aquellos que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en un anillo tal como oxazolidina, isooxazolidina y morfolina, aquellos que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en un anillo tal como tiazolidina, isotiazolidina y tiomorfolina, aquellos que tienen un átomo de oxígeno y un átomo de boro en un anillo tal como dioxaborano, y similares.

- 20 Cada uno de los anillos heterocíclicos monocíclicos saturados puede estar condensado a un anillo benceno o similar para formar un anillo heterocíclico policíclico condensado bicíclico o tricíclico tal como dihidroindol, dihidroindazol, dihidrobencimidazol, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, tetrahidrocinolina, tetrahidroftalazina, tetrahidroquinazolina, tetrahidroquinoxalina, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, cromano, isocromano, benzo[1,3]dioxol, 2,3-dihidrobencol[1,4]dioxina, dihidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, tiocromano, isotiocromano, dihidrobenzoxazol, dihidrobencisooxazol, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzisotiazol, dihidrobenzotiazina, xanteno, 4a-carbazol, pirimidina, o similares.

- 25 Los ejemplos específicos del anillo heterocíclico monocíclico insaturado incluyen aquellos que tienen un átomo de nitrógeno en un anillo tal como dihidropirrol, pirrol, dihidropirazol, pirazol, dihidroimidazol, imidazol, dihidrotriazol, triazol, tetrahidropiridina, dihidropiridina, piridina, tetrahidropiridazina, dihidropiridazina, piridazina, tetrahidropirimidina, dihidropirimidina, pirimidina, tetrahidropirazina, dihidropirazina y pirazina, aquellos que tienen un átomo de oxígeno en un anillo tal como dihidrofurano, furano, dihidropirano y pirano, aquellos que tienen un átomo de azufre en un anillo tal como dihidrotiofeno, tiofeno, dihidrotiopirano y tiopirano, aquellos que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en un anillo tal como dihidrooxazol, oxazol, dihidroisooxazol, isooxazol, dihidrooxazina y oxazina, aquellos que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en un anillo tal como dihidrotiazol, tiazol, dihidroisotiazol, isotiazol, dihidrotiazina y tiazina, y similares.

- 35 Cada uno de los anillos heterocíclicos monocíclicos puede estar condensado con un anillo benceno o similar para formar un anillo policíclico condensado bicíclico o tricíclico tal como indol, indazol, bencimidazol, benzotriazol, dihidroquinolina, quinolina, dihidroisoquinolina, isoquinolina, fenantridina, dihidrocinolina, cinolina, dihidroftalazina, ftalazina, dihidroquinazolina, quinazolina, dihidroquinoxalina, quinoxalina, benzofurano, isobenzofurano, cromeno, isocromeno, benzotiofeno, isobenzotiofeno, tiocromeno, isotiocromeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzoxazina, benzotiazol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, bencisotiazol, benzotiazina, fenoxantina, carbazol, β -carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina y similares.

- 40 Además, en cada uno de estos anillos heterocíclicos, cuando el anillo heterocíclico posee dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono idénticos, los átomos de hidrógeno pueden sustituirse con un grupo oxo para formar cetona heterocíclica tal como 2-pirrolidona, 4-piperidona, 4-tiazolidona, piran-4-(4H)-ona, pirazina-2-(3H)-ona, y similares, y dichas cetonas heterocíclicas están abarcadas en el alcance del anillo heterocíclico de la presente invención.

- 45 La expresión "grupo heterocíclico" significa un residuo formado eliminando un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico.

- 50 La expresión "grupo alquileo inferior" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, átomos de carbono. Los ejemplos específicos de esto incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, metilmetileno, dimetilmetileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 1-metiltetrametileno, 2-metiltetrametileno, etilmetileno, etiletileno, 1-etiltrimetileno, 2-etiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno y similares.

- 55 La expresión "grupo alquilenilo inferior" significa un grupo alquilenilo de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 8, preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de esto incluyen aquellos que contienen uno o una pluralidad de enlaces sencillos en etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, metilmetileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 1-metiltetrametileno, 2-metiltetrametileno, etilmetileno, etiletileno, 1-etiltrimetileno, 2-etiltrimetileno, y similares.

- La expresión "grupo alquinileno inferior" significa un grupo alquinileno de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 8, preferiblemente 2 a 6, átomos de carbono. Los ejemplos específicos de esto incluyen aquellos que contienen uno o una pluralidad de triples enlaces en etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, 1-metiltrimetileno, 1-metiltetrametileno, 2-metiltetrametileno, etilmetileno, etiletileno, 1-etiltrimetileno, 2-etiltrimetileno, y similares.
- La expresión "grupo cicloalquileno inferior" incluye un residuo formado eliminando un átomo de hidrógeno de un grupo cicloalquilo inferior. Los ejemplos específicos de esto incluyen un grupo ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno o ciclooctileno.
- Cada una de las expresiones anteriormente descritas "grupo alquileno inferior", "grupo alquenileno inferior", "grupo alquinileno inferior" y "grupo cicloalquileno inferior" significa un grupo divalente en el que se eliminan dos átomos de hidrógeno en los mismos o en diferentes átomos de carbono.
- La expresión "grupo alquilsililo inferior" significa un grupo en el que un átomo de hidrógeno está sustituido por una pluralidad de grupos alquilo inferior. Los ejemplos específicos de esto incluyen monometilsililo, dimetilsililo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, y similares.
- La expresión "halógeno-grupo alquilo inferior", "halógeno-grupo alquenilo inferior", "halógeno-grupo alquinilo inferior" y/o "halógeno-grupo alcoxi inferior" significa o significan "grupo alquilo inferior", "grupo alquenilo inferior", "grupo alquinilo inferior" y/o "grupo alcoxi inferior" que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente.
- La expresión "grupo cicloalquilo inferior alquilo inferior", "grupo cicloalquilo inferior cicloalquilo inferior alquenilo inferior", "grupo cicloalquilo inferior alquinilo inferior" y/o "grupo cicloalquilo inferior alcoxi inferior" significa o significan "grupo alquilo inferior", "grupo alquenilo inferior", "grupo alquinilo inferior" y/o "grupo alcoxi inferior" que tiene uno o una pluralidad de grupos cicloalquilo como sustituyente.
- La expresión "grupo arilo-alquilo inferior", "grupo arilo-alquenilo inferior", "grupo arilo-alquinilo inferior" y/o "grupo arilo-alcoxi inferior" significa o significan "grupo alquilo inferior", "grupo alquenilo inferior", "grupo alquinilo inferior" y/o "grupo alcoxi inferior" que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente.
- La expresión "grupo alquilo inferior heterocíclico", "grupo alquenilo inferior heterocíclico", "grupo alquinilo inferior heterocíclico" y/o "grupo alcoxi inferior heterocíclico" significa o significan "grupo alquilo inferior", "grupo alquenilo inferior", "grupo alquinilo inferior" y/o "grupo alcoxi inferior" que tiene uno o una pluralidad de grupos heterocíclicos como sustituyente.
- La expresión "grupo alquilo inferior hidroxilo", "grupo alquenilo inferior hidroxilo", "grupo alquinilo inferior hidroxilo" y/o "grupo alcoxi inferior hidroxilo" significa o significan "grupo alquilo inferior", "grupo alquenilo inferior", "grupo alquinilo inferior" y/o "grupo alcoxi inferior" que tiene uno o una pluralidad de grupos hidroxilo como sustituyente.
- La expresión "grupo alquilo inferior alcoxi", "grupo alquenilo inferior alcoxi", "grupo alquinilo inferior alcoxi" y/o "grupo alcoxi inferior alcoxi" significa o significan "grupo alquilo inferior", "grupo alquenilo inferior", "grupo alquinilo inferior" y/o "grupo alcoxi inferior" que tiene uno o una pluralidad de grupos alcoxi como sustituyente.
- La expresión "grupo alquilo inferior ciano", "grupo alquenilo inferior ciano", "grupo alquinilo inferior ciano" y/o "grupo alcoxi inferior ciano" significa o significan "grupo alquilo inferior", "grupo alquenilo inferior", "grupo alquinilo inferior" y/o "grupo alcoxi inferior" que tiene uno o una pluralidad de grupos ciano como sustituyente.
- La expresión "grupo cicloalquilo inferior nitro", "grupo nitroarilo" y/o "grupo nitro-heterocíclico" significa o significan "grupo cicloalquilo inferior", "grupo arilo" y/o "grupo heterocíclico" que tiene uno o una pluralidad de grupos nitro como sustituyente.
- La expresión "grupo cicloalquilo inferior alquilo inferior", "grupo alquilarilo inferior" y/o "grupo heterocíclico alquilo inferior" significa o significan "grupo cicloalquilo inferior", "grupo arilo" y/o "grupo heterocíclico" que tiene uno o una pluralidad de grupos alquilo inferior como sustituyente.
- La expresión "grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquenilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquinilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquilsulfonilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquileno inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquenileno inferior que puede tener un sustituyente" y/o "grupo alquinileno inferior que puede tener un sustituyente" significa o significan "grupo alquilo inferior", "grupo alquenilo inferior", "grupo alquinilo inferior", "grupo alcoxi inferior", "grupo alquilsulfonilo inferior", "grupo alquileno inferior", "grupo alquenileno inferior" y/o "grupo alquinileno inferior" que puede tener uno o una pluralidad de sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquilsililo inferior, $-OR^p$, $-COR^q$, $-COOR^r$, $-CONR^sR^t$ y $-NR^uR^v$.

- La expresión "grupo cicloalquilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo arilo que puede tener un sustituyente", "grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente", "anillo heterocíclico saturado monocíclico que puede tener un sustituyente", "grupo arilsulfonilo que puede tener un sustituyente" y/o "grupo cicloalquileo inferior que puede tener un sustituyente" significa o significan "grupo cicloalquilo inferior", "grupo arilo", "grupo heterocíclico", "anillo heterocíclico saturado monocíclico", "grupo arilsulfonilo" y/o "grupo cicloalquileo inferior" que puede tener uno o una pluralidad de sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquilsililo inferior, -OR^p, -COR^q, -COOR^r, -CONR^sR^t y -NR^uR^v.
- Donde, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u y R^v pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior; un grupo arilo, un grupo heterocíclico y un grupo alcoxicarbonilo inferior.
- El término "Grupos" en "una pluralidad de grupos" utilizado en la presente invención puede ser igual o diferente, y el número de los grupos puede ser preferiblemente 2 o 3, particular y preferiblemente 2. El átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, y el anillo están todos abarcados en el concepto de "grupo".
- En la presente invención, en el caso en que "m" y "n" representen 2, 3 o 4, una pluralidad de R² y una pluralidad de R⁴ pueden ser iguales o diferentes.
- El caso en el que "m" y/o "n" representa 0 significa ausencia de R² y/o R⁴, es decir, aquellos sustituyentes no están presentes.
- La expresión "inhibidor de IKK β " significa uno capaz de exhibir acción farmacéutica inhibiendo IKK β . Los ejemplos de una enfermedad asociada a IKK β incluyen enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas, enfermedades degenerativas, enfermedades vasculares, enfermedades de los órganos nerviosos/sensoriales, enfermedad endocrina/metabólica, enfermedades neoplásicas, enfermedades congénitas, enfermedades traumáticas y reacciones adversas después de trasplante de órgano, y los ejemplos más específicos incluyen queratitis, conjuntivitis, uveítis, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, neumonía, hepatitis, pancreatitis, nefritis, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoidea, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, miositis múltiple, dermatomiositis, asma, rinitis alérgica, urticaria, dermatitis atópica, degeneración macular relacionada con el envejecimiento, retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidea polipoidal, oclusión venosa retiniana, diabetes y sus complicaciones (retinopatía diabética, edema macular diabético, neuropatía diabética, nefropatía diabética), leucemia, mieloma múltiple, linfoma maligno, tumor sólido, caquexia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Parkinson, infarto cerebral, apoplejía cerebral, glaucoma, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, osteoporosis, obesidad, fibrosis, gota, fiebre, cefalea, hipertensión aguda/crónica, hipertensión, hiperlipidemia, arteriosclerosis, infarto cardíaco, angina, distrofia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y similares.
- Las enfermedades específicas anteriormente mencionadas se describen para mejor comprensión de la presente invención pero no la limitan, y no hay ninguna limitación particular en cuanto a las enfermedades siempre y cuando sean enfermedades asociadas con IKK β . Además, la IKK β está profundamente vinculada al factor de transcripción NF-kB y a la producción de citocinas (TNF, IL-1, IL-6, etc.), y las enfermedades asociadas con estos factores se incluyen en las enfermedades asociadas con IKK β de la presente invención.
- En el presente compuesto, el término "sal" no se limita particularmente siempre y cuando la sal sea farmacéuticamente aceptable, y los ejemplos de la sal incluyen una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, una sal con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido glucónico, ácido glucohéptico, ácido glucurónico, ácido tereftálico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido hipúrico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido poligalacturónico, ácido esteárico, ácido tánico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, sulfato de lauriléster, metilsulfato, ácido naftalenosulfónico y ácido sulfosalicílico, una sal de amonio cuaternario con bromuro de metilo, yoduro de metilo y similares, una sal con un ión de halógeno tal como un ión de bromo, un ión de cloro y un ión de yodo, una sal con un metal alcalino tal como litio, sodio y potasio, una sal con un metal alcalino térreo tal como calcio y magnesio, una sal metálica con hierro, zinc y similar, una sal con amoniaco, una sal con amino orgánico tal como trietilendiamina, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis(etanol), 1-desoxi-1-metilamino-2-D-sorbitol, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, procaina y N,N-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, y similares.
- En el caso en que un isómero geométrico y/o un isómero óptico estén presentes en este compuesto, dichos isómeros se abarcan en el alcance de la presente invención.

En el caso en que un hidrato y/o un solvato estén presentes en este compuesto, dicho hidrato y/o solvato se abarcan en el alcance de la presente invención.

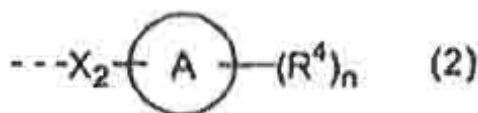
En el caso en que haya tautomería de protones en el presente compuesto, sus tautómeros se abarcan en la presente invención.

- 5 En el caso en que haya polimorfismos cristalinos y/o grupos de polimorfismos cristalinos (sistemas de polimorfismo cristalino) en el presente compuesto, sus polimorfismos y/o grupos de polimorfismos cristalinos (sistemas de polimorfismo cristalino) también se abarcan en la presente invención. Aquí, los grupos de polimorfismos cristalinos (sistemas de polimorfismo cristalino) significan formas cristalinas individuales en respectivas etapas en las que las formas cristalinas son cambiadas por condiciones para la producción, cristalización, conservación o similar de sus cristales y/o sus estados (los estados incluyen también un estado formulado) y/o todos sus procesos.

(a) Los ejemplos preferidos en el presente compuesto incluyen un compuesto o su sal en el que los grupos en el compuesto representado por la fórmula general (1) o su sal se describen a continuación.

(a1) R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo-alquilo inferior, un grupo arilo, un grupo nitroarilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior o un grupo arilo-alcoxi inferior; y/o

- 15 (a2) R^2 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo halógeno-alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo halógeno-alquinilo inferior, $-X_1-COR^3$, $-X_1-COOR^3$, $-X_1-CONR^aR^b$, $-X_1-SR^3$, $-X_1-NR^aR^b$, $-X_1-NHCO-R^3$, $-X_1-CN$, $-X_1-N_3$, o un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):



y/o

- 20 (a3) X , representa un enlace sencillo, un grupo alquileo inferior, un grupo alquilenilo inferior o un grupo alquinileno inferior; y/o

(a4) R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo arilo-alquilo inferior, un grupo alquilo inferior heterocíclico, un grupo alquilo inferior hidroxilo, un grupo alcoxi inferior alquilo inferior, un grupo ciano alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo halógeno-alquenilo inferior, un grupo arilo-alquenilo inferior, un grupo alquenilo inferior heterocíclico, un grupo alquenilo inferior hidroxilo, un grupo alquenilo inferior alcoxi inferior o un grupo ciano alquenilo inferior; y/o

- 25 (a5) R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo-alquilo inferior, un grupo alquilo inferior heterocíclico, un grupo hidroxilo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior alquilo inferior, un grupo ciano alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo arilo-alquenilo inferior, un grupo alquenilo inferior heterocíclico, un grupo hidroxilo alquenilo inferior, un grupo alcoxi inferior alquenilo inferior, un grupo ciano alquenilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo arilo-alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior heterocíclico, un grupo hidroxilo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior, un grupo ciano alcoxi inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior o un grupo arilsulfonilo;

y/o

- 35 (a6) X_2 representa un enlace sencillo, un grupo alquileo inferior, un grupo alquilenilo inferior, un grupo alquinileno inferior. $-X_3-CO-$, $-X_3-CONH-$, $-X_3-S-$, $-X_3-NH-$, $-X_3-NHCO-$ o $-X_3-NHCONH-$; y/o

(a7) X_3 representa un enlace sencillo, un grupo alquileo inferior, un grupo alquilenilo inferior o un grupo alquinileno inferior; y/o

(a8) el anillo A representa un anillo hidrocarbonado o un anillo heterocíclico; y/o

- 40 (a9) R^4 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, $-X_4-OR^3$, $-X_4-OCOR^5$, $-X_4-COR^5$, $-X_4-COOR^5$, $-X_4-CONR^cR^d$, $-X_4-SR^5$, $-X_4-SOR^5$, $-X_4-SONR^cR^d$, $-X_4-SO_2R^5$, $-X_4-SO_2NR^cR^d$, $-X_4-NR^cR^d$, $-X_4-NHCOR^5$, $-X_4-NHCOOR^5$, $-X_4-NHSOR^5$, $-X_4-NHSO_2R^5$, $-X_4-CN$ o $-X_4-NO_2$; y/o

(a10) X_4 representa un enlace sencillo, un grupo alquileo inferior o un grupo cicloalquileo inferior; y/o

- 45 (a11) R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo cicloalquilo alquilo inferior, un grupo arilo-alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior o un grupo arilo; y/o

(a12) R^c y R^d pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior alquilo inferior, un grupo alquilo inferior que tiene -

NR^eR^f como sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo alquilo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo alquilarilo inferior, un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico alquilo inferior;

R^c y R^d pueden estar unidos uno con el otro para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico; y/o

5 (a13) R^e y R^f pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R^e y R^f pueden estar unidos uno con el otro para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico; y/o

(a14) m representa 0, 1, 2, 3 o 4, siempre que R^2 pueda ser igual o diferente cuando m sea 2, 3 o 4; y/o

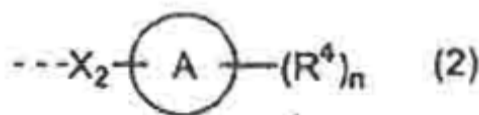
(a15) n puede ser 0, 1, 2, 3 o 4, siempre que R^4 pueda ser igual o diferente cuando n sea 2, 3 o 4.

10 Es decir, los ejemplos incluyen compuestos y sus sales obtenidos combinando uno o más de (a1), (a2), (a3), (a4), (a5), (a6), (a7), (a8), (a9), (a10), (a11), (a12), (a13), (a14) y (a15) anteriormente descritos en el compuesto representado por la fórmula general (1).

(b) Los ejemplos preferidos en el presente compuesto incluyen un compuesto o su sal en donde los grupos en el compuesto representado por la fórmula general (1) o su sal son como se describe a continuación.

(b1) R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo-alquilo inferior, un grupo nitroarilo o un grupo hidroxil; y/o

15 (b2) R^2 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, $-\text{X}_1-\text{COR}^3$, $-\text{X}_1-\text{COOR}^3$, $-\text{X}_1-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{X}_1-\text{SR}^3$, $-\text{X}_1-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{X}_1-\text{NHCO}-\text{R}^3$, $-\text{X}_1-\text{CN}$, $-\text{X}_1\text{N}_3$ o un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):



y/o

20 (b3) X , representa un enlace sencillo, un grupo alqueno inferior, un grupo alqueno inferior o un grupo alquino inferior; y/o

(b4) R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo arilo-alquilo inferior, un grupo alquilo inferior heterocíclico, un grupo hidroxil alquilo inferior, un grupo ciano alquilo inferior o un grupo alqueno inferior; y/o

25 (b5) R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo-alquilo inferior, un grupo alquilo inferior heterocíclico, un grupo hidroxil alquilo inferior, un grupo ciano alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo arilsulfonil; y/o

(b6) X_2 representa un enlace sencillo, un grupo alqueno inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior. $-\text{X}_3-\text{CO}-$, $-\text{X}_3-\text{CONH}-$, $-\text{X}_3-\text{S}-$, $-\text{X}_3-\text{NH}-$, $-\text{X}_3-\text{NHCO}-$ o $-\text{X}_3-\text{NHCONH}-$; y/o

30 (b7) X_3 representa un enlace sencillo, un grupo alqueno inferior, un grupo alqueno inferior o un grupo alquino inferior; y/o

(b8) el anillo A representa un anillo hidrocarbonado o un anillo heterocíclico; y/o

35 (b9) R^4 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, $-\text{X}_4-\text{OR}^5$, $-\text{X}_4-\text{OCOR}^5$, $-\text{X}_4-\text{COR}^5$, $-\text{X}_4-\text{COOR}^5$, $-\text{X}_4-\text{CONR}^c\text{R}^d$, $-\text{X}_4-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{X}_4-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{X}_4-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{X}_4-\text{NHCOR}^5$, $-\text{X}_4-\text{NHCOOR}^5$, $-\text{X}_4-\text{NHSO}_2\text{R}^5$, $-\text{X}_4-\text{CN}$ o $-\text{X}_4-\text{NO}_2$; y/o

(b10) X_4 representa un enlace sencillo, un grupo alqueno inferior o un grupo cicloalqueno inferior; y/o

(b11) R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo arilo-alquilo inferior o un grupo arilo; y/o

40 (b12) R^c y R^d pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxil alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior alquilo inferior, un grupo alquilo inferior que tiene $-\text{NR}^e\text{R}^f$ como sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico alquilo inferior;

R^c y R^d pueden estar unidos uno al otro para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico; y/o

(b13) R^e y R^f pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R^e y R^f pueden estar unidos uno al otro para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico; y/o

(b14) m representa 0, 1 o 2, siempre que R^2 pueda ser igual o diferente cuando m sea 2; y/o

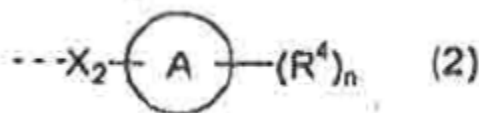
5 (b15) n puede ser 0, 1, 2, 3 o 4, siempre que R^4 pueda ser igual o diferente cuando n sea 2, 3 o 4.

Es decir, los ejemplos incluyen compuestos y sus sales obtenidos combinando uno o más de (b1), (b2), (b3), (b4), (b5), (b6), (b7), (b8), (b9), (b10), (b11), (b12), (b13), (b14) y (b15) anteriormente descritos en el compuesto representado por la fórmula general (1).

10 (c) Los ejemplos preferidos en el presente compuesto incluyen un compuesto o su sal en donde los grupos en el compuesto representado por la fórmula general (1) o su sal son como se describe a continuación.

(c1) R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo-alquilo inferior, un grupo nitroarilo o un grupo hidroxilo; y/o

15 (c2) R^2 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, $-X_1-COOR^3$, $-X_1-SR^3$, $-X_1-NR^aR^b$, $-X_1-NHCO-R^3$, o un grupo representado por la siguiente fórmula general (2);



y/o

(c3) X_1 representa un enlace sencillo, un grupo alquilenio inferior o un grupo alquinilenio inferior; y/o

(c4) R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo arilo-alquilo inferior; y/o

20 (c5) R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o

(c6) X , representa un enlace sencillo, un grupo alquilenio inferior, un grupo alquinilenio inferior, $-X_3-NHCO-$ o $-X_3-NHCONH-$; y/o

(c7) X_3 representa un enlace sencillo; y/o

25 (c8) el anillo A representa un anillo hidrocarbonado o un anillo heterocíclico; y/o

(c9) R^4 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, $-X_4-OR^5$, $-X_4-NR^cR^d$, $-X_4-NHSO_2R^5$, $-X_4-CN$ o $-X_4-NO_2$; y/o

(c10) X_4 representa un enlace sencillo o un grupo alquilenio inferior; y/o

(c11) R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o

30 (c12) R^c y R^d pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior que tiene $-NR^eR^f$ como sustituyente o un grupo cicloalquilo inferior; y/o

(c13) R^e y R^f pueden estar unidos uno al otro para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico; y/o

(c14) m representa 0, 1 o 2, siempre que R^2 pueda ser igual o diferente cuando m sea 2; y/o

(c15) n puede ser 0, 1 o 2, siempre que R^4 pueda ser igual o diferente cuando n sea 2.

35 Es decir, los ejemplos incluyen compuestos y sus sales obtenidos combinando uno o más seleccionados entre (c1), (c2), (c3), (c4), (c5), (c6), (c7), (c8), (c9), (c10), (c11), (c12), (c13), (c14) y (c15) anteriormente descritos en el compuesto representado por la fórmula general (1).

(d) Los ejemplos preferidos del anillo A en la fórmula general (1) incluyen los siguientes anillos.

40 El anillo A puede ser preferiblemente un anillo hidrocarbonado, más preferiblemente un anillo hidrocarbonado seleccionado del grupo que consiste en ciclopropano, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexeno, adamantano, benceno y naftaleno, y particular y preferiblemente un anillo hidrocarbonado seleccionado del grupo que consiste en ciclohexano y benceno.

Un compuesto y su sal que tienen el anillo A anteriormente descrito y que satisfacen las condiciones anteriormente descritas (a), (b) y/o (c) pueden preferirse particularmente.

(e) Otros ejemplos preferidos del anillo A en la fórmula general (1) incluyen los siguientes anillos.

- 5 El anillo A puede ser preferiblemente un anillo heterocíclico, más preferiblemente un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina, pirrolidona, pirrol, imidazol, pirazol, indol, piridina, pirimidina, quinolina, furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, isoxazol, tiazol, morfolina, tiomorfolina, dioxaborano y ditiolano, y se prefiere particularmente un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina, pirrol, indol, piridina, quinolina, furano, tiofeno y ditiolano.

- 10 Un compuesto y su sal que tienen el anillo A anteriormente descrito y que satisfacen las condiciones anteriormente descritas (a), (b) y/o (c) pueden preferirse particularmente.

(f) Los ejemplos específicos particularmente preferidos en la presente invención son los compuestos o sus sales que se indican a continuación.

2-Aminocarbonilamino-6-bromo-1-hidroxiindol-3-carboxamida.

2-Aminocarbonilamino-5-metilindol-3-carboxamida,

- 15 6-Acetilamino-2-aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-benzoilaminoindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino--6-(3-fenilureido)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-dimetilaminoindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(pirrolidin-1-il)indol-3-carboxamida,

- 20 2-Aminocarbonilamino-6-(pirrol-1-il)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino--6-bromo-7-metilindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-trifluorometilindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-metoxycarbonilindol-3-carboxamida,

- 25 2-Aminocarbonilamino-6-bromoindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(4-fluorofenil)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-fenilindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(3-metoxifenil)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(tiofen-2-il)indol-3-carboxamida,

- 30 2-Aminocarbonilamino-6-(piridin-3-il)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(2-fluorofenil)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino--6-(3-fluorofenil)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(3-cianofenil)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(3-nitrofenil)indol-3-carboxamida,

- 35 2-Aminocarbonilamino-6-(3-metilsulfonilaminofenil)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(tiofen-3-il)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(furan-2-il)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(furan-3-il)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(2-clorotiofen-3-il)indol-3-carboxamida,

- 2-Aminocarbonilamino-6-(quinolin-3-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-vinilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-[(E)-3-metoxi-1-propenil]indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(indol-5-il)indol-3-carboxamida,
 5 2-Aminocarbonilamino-6-[(E)-1-pentenil]indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(4-dimetilaminofenil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(furan-3-il)-7-metilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(pirrol-2-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-[3-(2-hidroxietil)fenil]indol-3-carboxamida,
 10 2-Aminocarbonilamino-6-(piridin-4-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(4-hidroximetil-3-metoxifenil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(2-cloropiridin-4-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-[(1R)-3-(1-hidroxietil)fenil]indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-[(1S)-3-(1-hidroxietil)fenil]indol-3-carboxamida,
 15 2-Aminocarbonilamino-6-(4-aminometilfenil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-[4-(1-aminoetil)fenil]indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-[4-(1-amino-1-metiletil)fenil]indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-feniletilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(3-hidroxi-1-propinil)indol-3-carboxamida,
 20 2-Aminocarbonilamino-6-(3-dimetilamino-1-propinil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-etilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-etilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-ciclohexilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(4-hidroxibutil)indol-3-carboxamida,
 25 2-Aminocarbonilamino-6-(3-dimetilaminopropil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(3-metoxipropil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(3-hidroximetilfenil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(5-hidroximetilfuran-2-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(3-isopropilaminometilfenil)indol-3-carboxamida,
 30 2-Aminocarbonilamino-6-[3-(2-hidroxietilaminometil)fenil]indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(5-ciclopropilaminometilfuran-2-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(5-metilaminometiltiofen-2-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-hidroximetilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(1,3-ditiolan-2-il)indol-3-carboxamida,
 35 2-Aminocarbonilamino-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-bencilaminocarbonilindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(pirrolidin-1-ilmetil)indol-3-carboxamida, y

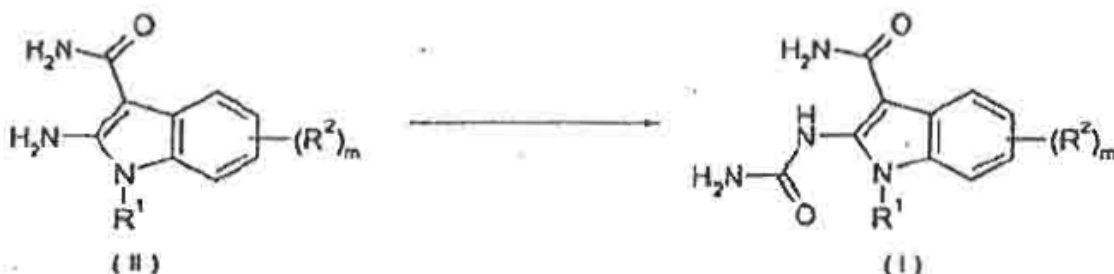
2-Aminocarbonilamino-6-etiltimetilindol-3-carboxamida

- 5 Los presentes compuestos pueden prepararse de acuerdo con los siguientes métodos. Cada proceso específico para preparar los presentes compuestos se describe en detalle en los Ejemplos posteriores (sección de Ejemplos de producción). Los términos "Hal" y "Boc" utilizados en las siguientes rutas sintéticas representan un átomo de halógeno y un grupo terc-butoxicarbonilo, respectivamente. Los términos $(R)_i$ y $(R)_j$ significan sustituyentes arbitrarios que se indican con R^2 y/o R^4 respectivamente, y los términos i y j indican 0, 1, 2 o 3.

Los procedimientos para preparar los presentes compuestos se dividen apenas en los siguientes métodos, y el método adecuado puede escogerse de acuerdo con la clase de sustituyentes.

- 10 Los presentes compuestos (I) pueden prepararse de acuerdo con la ruta sintética 1. A saber, los presentes compuestos (I) pueden obtenerse por la reacción del compuesto (II) con isocianato de tricloroacetilo en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano (THF) o N,N-dimetilformamida (DMF) a -80°C hasta temperatura ambiente durante 1 hora a 3 horas, seguido de la adición de disolución de amoníaco y metanol, y agitando esta mezcla a 0°C hasta temperatura ambiente durante 1 hora hasta 24 horas.

- 15 Ruta sintética 1



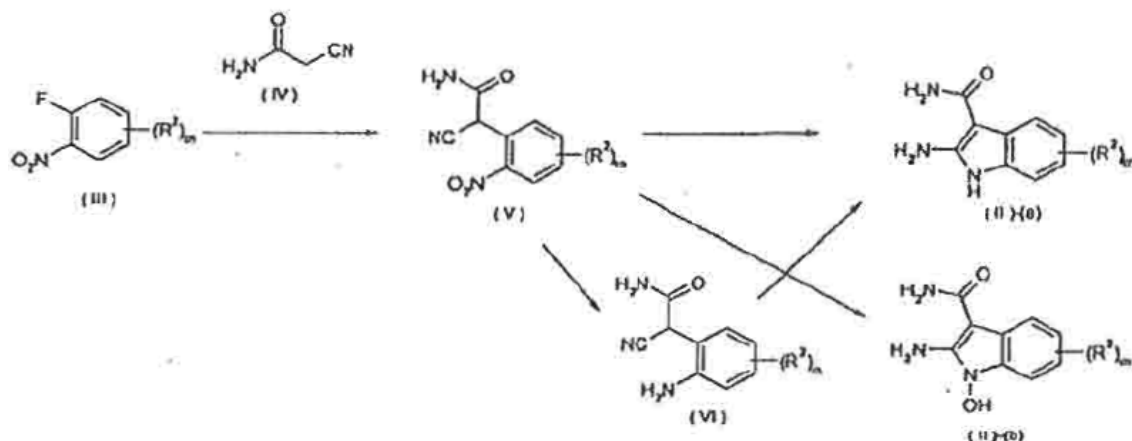
- 20 El compuesto (II)-(a) y el compuesto (II)-(b) pueden prepararse de acuerdo con la ruta sintética 2. A saber, el compuesto (V) puede obtenerse por la reacción del compuesto (III) con cianoacetamida (IV) en un disolvente orgánico tal como THF o DMF en presencia de una base tal como hidruro de sodio a 0°C hasta 80°C durante 1 hora hasta 24 horas.

El compuesto (II)-(a) y el compuesto (II)-(b) pueden obtenerse por la reacción del compuesto determinado (V) en un disolvente orgánico tal como tolueno con polvo metálico tal como hierro o zinc y con ácido acético a temperatura ambiente hasta 100°C durante 30 minutos hasta 3 horas.

- 25 El compuesto (VI) puede obtenerse por la reacción del compuesto (V) en un disolvente orgánico tal como metanol o DMF en presencia de paladio sobre carbono activado en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente hasta 60°C durante 1 hora hasta 24 horas.

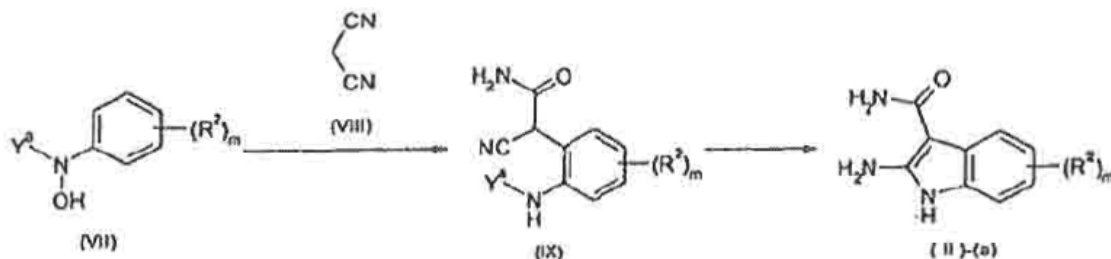
- 30 El compuesto (VI) puede obtenerse con la reacción del compuesto (V) con hidrosulfito sódico en disolución acuosa de amoníaco a 0°C hasta temperatura ambiente durante 30 minutos hasta 24 horas. El compuesto (II)-(a) puede también obtenerse por la reacción del compuesto determinado (VI) en un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano o DMF a temperatura ambiente hasta 150°C durante 1 hora hasta 24 horas.

Ruta sintética 2



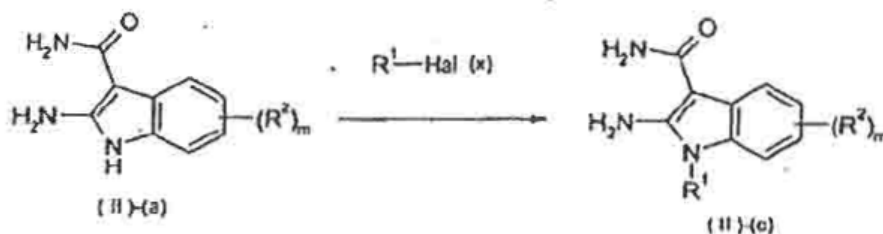
El compuesto (II)-(a) puede también prepararse de acuerdo con la ruta sintética 3 como se describe en Journal of Heterocyclic Chemistry, 44, 419-424 (2007). A saber, el compuesto (IX) puede obtenerse por la reacción de hidroxilamina (VII) (Y' indica grupo acetilo o grupo benzoilo) con malononitrilo (VIII) en un disolvente orgánico tal como cloroformo o THF en presencia de una base tal como trietilamina a 0°C hasta 80°C durante 1 hora hasta 6 horas. El compuesto (II)-(a) puede obtenerse por la reacción del compuesto determinado (IX) en un disolvente orgánico tal como metanol en presencia de una base tal como metóxido sódico o trietilamina a temperatura ambiente hasta 80°C durante 30 minutos hasta 3 horas.

Ruta sintética 3



El compuesto (II)-(c) (R^1 indica grupos alquilo inferior que pueden tener sustituyentes o grupos arilo que pueden tener sustituyentes) puede prepararse de acuerdo con la ruta sintética 4. A saber, el compuesto (II)-(c) puede obtenerse con la reacción del compuesto (II)-(a) con haluro (X) (haluro de alquilo o haluro de arilo) en un disolvente orgánico tal como THF o DMF en presencia de una base tal como hidruro de sodio a 0°C hasta 100°C durante 1 hora hasta 24 horas.

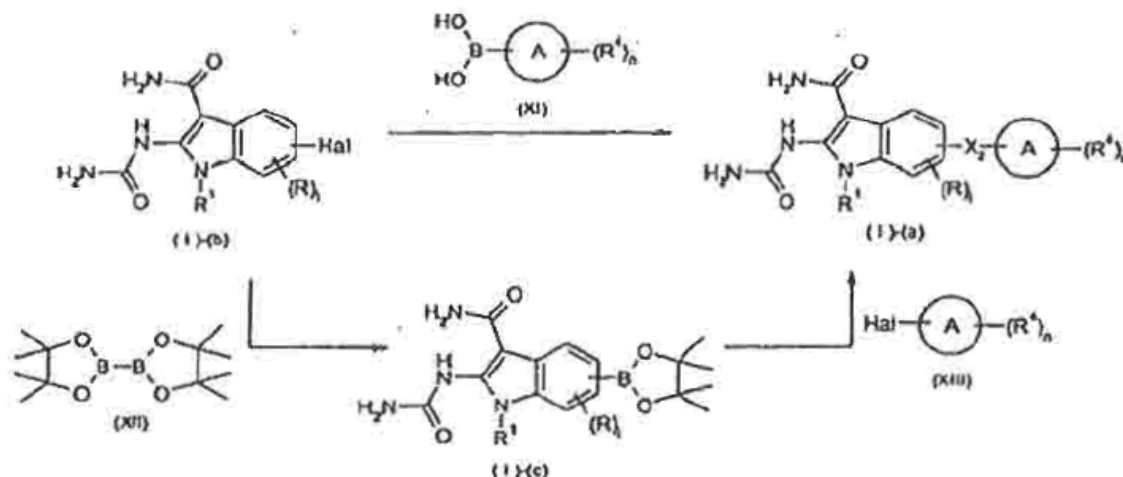
Ruta sintética 4



Los presentes compuestos (I)-(a) (X^2 indica un enlace sencillo) pueden prepararse de acuerdo con la ruta sintética 5. A saber, los presentes compuestos (I)-(a) pueden obtenerse por la reacción de los presentes compuestos (1Mb) con un ácido borónico (XI) en una mezcla de disolución de agua y un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano o DMF en presencia de un catalizador de complejo organometálico tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y una base tal como hidrógeno carbonato sódico o trietilamina a temperatura ambiente hasta 150°C durante 1 hora hasta 24 horas. Los presentes compuestos (I)-(c) pueden obtenerse por la reacción de los presentes compuestos (I)-(b) con bis(pinacolato)diboro (XII) en una mezcla de disolución de agua y un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano o dimetilsulfóxido (DMSO) en presencia de un catalizador de complejo organometálico tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y una base tal como

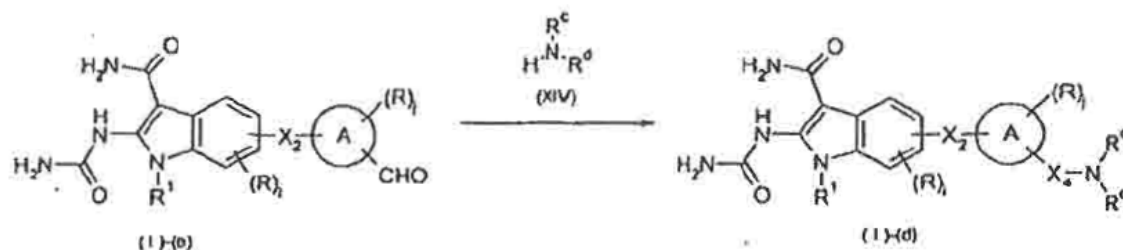
acetato de potasio o trietilamina a temperatura ambiente hasta 150°C durante 1 hora hasta 24 horas. Los presentes compuestos (I)-(a) pueden también obtenerse por la reacción de los compuestos determinados (I)-(c) con haluro (XIII) en una mezcla de disolución de agua y un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano o DMF en presencia de un catalizador de complejo organometálico tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y una base tal como carbonato de hidrógeno sódico o trietilamina a temperatura ambiente hasta 150°C durante 1 hora hasta 24 horas.

Ruta sintética 5



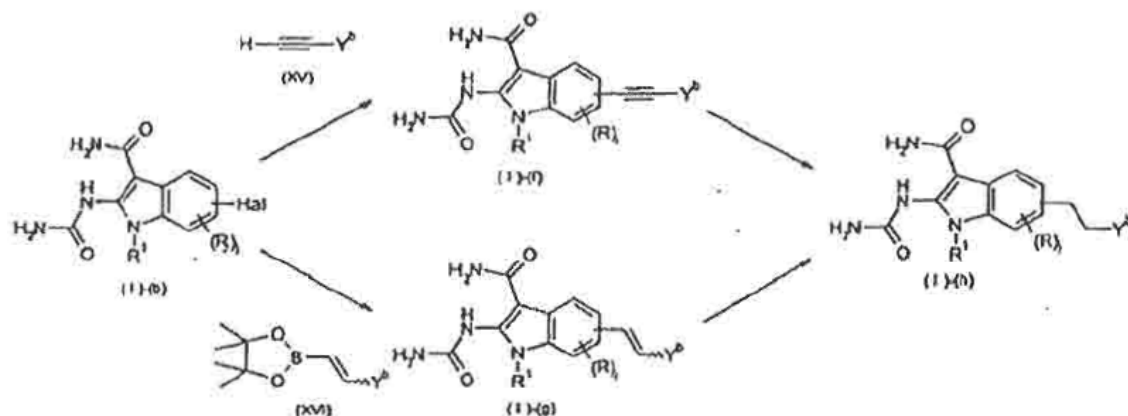
Los presentes compuestos (I)-(d) (X^4 indica grupo metileno) pueden prepararse de acuerdo con la ruta sintética 6. A saber, los presentes compuestos (I)-(d) pueden obtenerse por la reacción de los presentes compuestos (I)-(e) con una amina (XIV) en un disolvente orgánico tal como metanol o THF a temperatura ambiente hasta 100°C durante 1 hora hasta 24 horas, seguido de la adición de un agente de reducción tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio y agitando esta mezcla a 0°C hasta 100°C durante 1 hora hasta 24 horas.

Ruta sintética 6



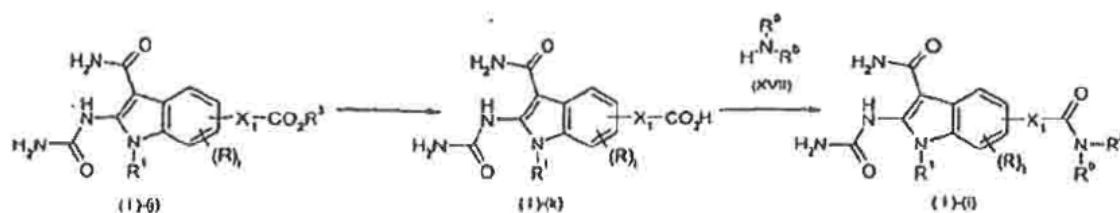
Los presentes compuestos (I)-(f), los presentes compuestos (I)-(g) y los presentes compuestos (I)-(h) pueden prepararse de acuerdo con la ruta sintética 7 (Y^b indica grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente). A saber, los presentes compuestos (I)-(f) pueden obtenerse por la reacción de los presentes compuestos (1Mb) y 1-alquino (XV) en una mezcla de disolución de agua y disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano o DMF en presencia de un catalizador de complejo organometálico tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, una sal de cobre tal como yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I) y una base tal como hidrógeno carbonato sódico o trietilamina a temperatura ambiente hasta 150°C durante 1 hora hasta 24 horas. Y los presentes compuestos (I)-(g) pueden obtenerse por la reacción de los presentes compuestos (1Mb) con un éster de ácido borónico (XVI) en una mezcla de disolución de agua y un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano o DMF en presencia de un catalizador de complejo organometálico tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y una base tal como hidrógeno carbonato sódico o trietilamina a temperatura ambiente hasta 150°C durante 1 hora hasta 24 horas. Además, los presentes compuestos (I)-(h) pueden obtenerse por la reacción de los presentes compuestos (I)-(f) o de los presentes compuestos (I)-(g) en un disolvente orgánico tal como metanol o DMF en presencia de paladio sobre carbono activado bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente hasta 100°C durante 1 hora hasta 24 horas.

Ruta sintética 7



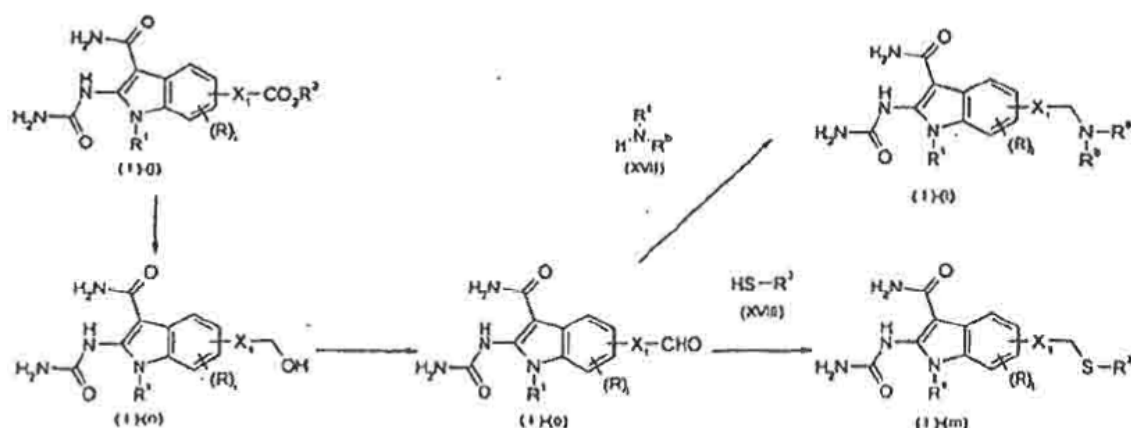
Los presentes compuestos (I)-(i) pueden prepararse de acuerdo con la ruta sintética 8. A saber, los presentes compuestos (I)-(k) pueden obtenerse con la reacción de los presentes compuestos (I)-(i) en agua o en un disolvente orgánico tal como metanol o etanol en presencia de una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio a temperatura ambiente hasta 100°C durante 1 hora hasta 24 horas. Los presentes compuestos (I)-(i) pueden obtenerse por la reacción del compuesto determinado (I)-(k) con una amina (XVII) en un disolvente orgánico tal como diclorometano o DMF en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como N,N-diciclohexilcarbodiimida o O(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N-tetrametiluroniohexafluorofosfato y una base tal como N,N-diisopropiletilamina a 0°C hasta 100°C durante 1 hora hasta 24 horas.

10 Ruta sintética 8



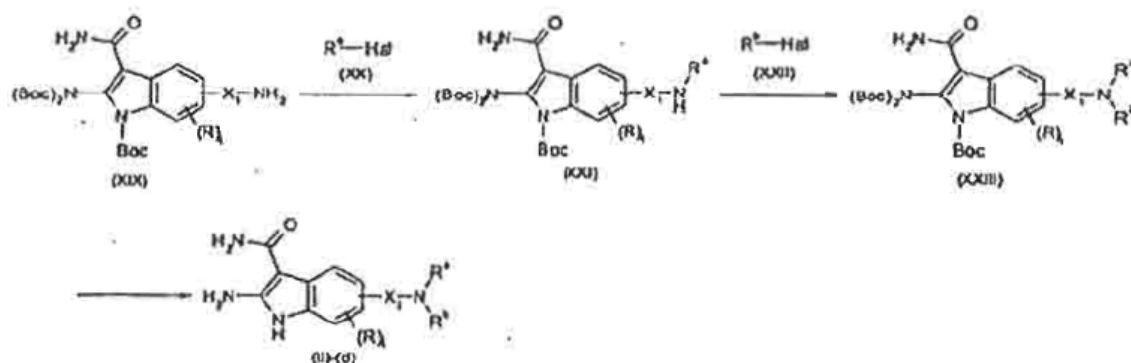
Los presentes compuestos (I)-(l) y los presentes compuestos (I)-(m) pueden prepararse de acuerdo con la ruta sintética 9. A saber, los presentes compuestos (I)-(n) pueden obtenerse por la reacción de los presentes compuestos (I)-(j) en un disolvente orgánico tal como éter dietílico o THF en presencia de un reactivo reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio a -80°C hasta temperatura ambiente durante 30 minutos hasta 6 horas. Los presentes compuestos (I)-(o) pueden obtenerse por la reacción de los presentes compuestos determinados (I)-(n) en un disolvente orgánico tal como diclorometano o DMSO en presencia de un reactivo de oxidación tal como ácido 2-yodoxibenzoico a -80°C hasta temperatura ambiente durante 30 minutos hasta 6 horas. Los presentes compuestos (I)-(l) pueden obtenerse por la reacción de los presentes compuestos determinados (I)-(o) con una amina (XVII) en un disolvente orgánico tal como metanol o THF a temperatura ambiente hasta 100°C durante 1 hora hasta 24 horas, seguido de la adición de un reactivo de reducción tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, y agitando esta mezcla a 0°C hasta 100°C durante 1 hora hasta 24 horas, y los presentes compuestos (I)-(m) pueden obtenerse por la reacción de los presentes compuestos (I)-(o) y un tiol (XVIII) en un disolvente orgánico tal como diclorometano en presencia de ácido trifluoroacético a 0°C hasta temperatura ambiente durante 5 minutos hasta 1 hora, seguido de la adición de complejo de piridina-borano y agitando esta mezcla a 0°C hasta temperatura ambiente durante 5 minutos hasta 1 hora.

Ruta sintética 9



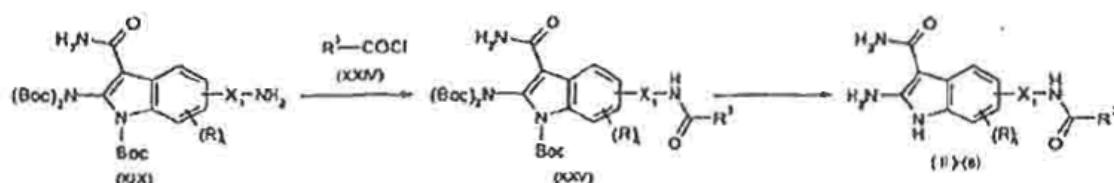
El compuesto (II)-(d) puede prepararse de acuerdo con la ruta sintética 10. A saber, el compuesto (XXI) puede obtenerse con la reacción del compuesto (XIX) con haluro de alquilo (XX) en un disolvente orgánico tal como THF o acetonitrilo en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a 0°C hasta 50°C durante 1 hora hasta 24 horas. El compuesto (XXIII) puede obtenerse por la reacción del compuesto determinado (XXI) con haluro de alquilo (XXII) como se mencionó anteriormente. El compuesto (II)-(d) puede obtenerse por la reacción del compuesto determinado (XXIII) en un disolvente orgánico tal como diclorometano y 1,4-dioxano en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético a 0°C hasta 50°C durante 1 hora hasta 24 horas.

Ruta sintética 10



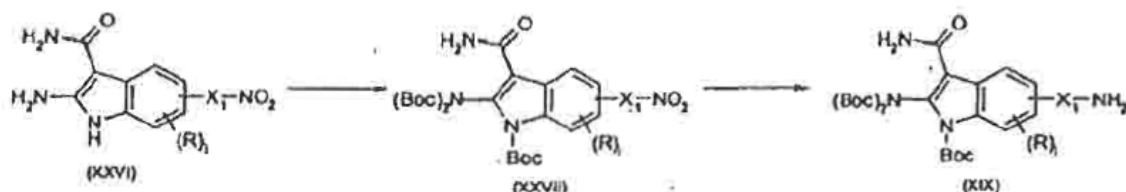
El compuesto (II)-(e) puede prepararse de acuerdo con la ruta sintética 11. A saber, el compuesto (XXV) puede obtenerse con la reacción del compuesto (XIX) con cloruro de ácido (XXIV) en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o diclorometano en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a 0°C hasta 50°C durante 1 hora hasta 24 horas. El compuesto (II)-(e) puede obtenerse por la reacción del compuesto determinado (XXV) en un disolvente orgánico tal como diclorometano o 1,4-dioxano en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético a 0°C hasta 50°C durante 1 hora hasta 24 horas.

Ruta sintética 11



El compuesto (XIX) puede prepararse de acuerdo con la ruta sintética 12. A saber, el compuesto (XXVII) puede obtenerse con la reacción del compuesto (XXVI) con dicarbonato de di-terc-butilo en un disolvente orgánico tal como THF o diclorometano en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a 0°C hasta 50°C durante 1 hora hasta 24 horas. El compuesto (XIX) puede obtenerse por la reacción del compuesto determinado (XXVII) en un disolvente orgánico tal como metanol o DMF en presencia de paladio sobre carbono activado bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente hasta 50 °C durante 1 hora a 24 horas.

Ruta sintética 12



Es posible modificar cada uno de los presentes compuestos producidos con las rutas sintéticas anteriormente mencionadas a la sal, hidrato o solvato anteriormente descritos mediante una técnica ampliamente utilizada.

El presente compuesto exhibió excelente actividad inhibitoria de $1\text{KK}\beta$ como resultado del ensayo de inhibición de $\text{IKK}\beta$ por polarización de fluorescencia usando el kit de ensayo de $\text{IKK}\beta$ IMAP™ (fabricado por Molecular Devices Corporation, catálogo núm. R8115) o (kit MAP™ FP Screening Express (fabricado por Molecular Devices Corporation, catálogo núm. R8127), y los detalles de los anterior se describirán en [Ensayo farmacológico] en los Ejemplos que se describen más adelante en la presente memoria.

Como se describió anteriormente, $\text{IKK}\beta$ está implicada en el brote de varias enfermedades, y el presente compuesto, que tiene excelente actividad inhibitoria de $\text{IKK}\beta$, es útil como agente preventivo y/o terapéutico de las enfermedades asociadas con $\text{IKK}\beta$, particularmente como agente preventivo y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas, enfermedades degenerativas, enfermedades vasculares, enfermedades de los órganos nerviosos/sensoriales, enfermedad endocrina/metabólica, enfermedades neoplásicas, enfermedades congénitas, enfermedades traumáticas y reacciones adversas después del trasplante de órganos, y los ejemplos más específicos de dichas enfermedades incluyen queratitis, conjuntivitis, uveítis, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, neumonía, hepatitis, pancreatitis, nefritis, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoidea, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, miositis múltiple, dermatomiositis, asma, rinitis alérgica, urticaria, dermatitis atópica, degeneración macular relacionada con el envejecimiento, retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidea polipoidal, oclusión venosa retiniana, diabetes y sus complicaciones (retinopatía diabética, edema macular diabético, neuropatía diabética, nefropatía diabética), leucemia, mieloma múltiple, linfoma maligno, tumor sólido, caquexia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Parkinson, infarto cerebral, apoplejía cerebral, glaucoma, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, osteoporosis, obesidad, fibrosis, gota, fiebre, cefalea, dolor agudo/crónico, hipertensión, hiperlipidemia, arteriosclerosis, infarto cardiaco, angina, distrofia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y similares.

El presente compuesto puede administrarse o bien por vía oral o parenteral. Los ejemplos de una forma de dosificación incluyen un comprimido, una cápsula, un gránulo, un polvo, una inyección, una gota ocular, un supositorio, un agente de absorción percutánea, un ungüento, un aerosol (incluyendo un inhalante) y similares, y éstos pueden prepararse mediante una técnica ampliamente utilizada.

Por ejemplo, una preparación oral tal como un comprimido, una cápsula, un gránulo o un polvo puede prepararse añadiendo opcionalmente una cantidad necesaria de un excipiente tal como lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, anhídrido silícico liviano, carbonato cálcico o hidrógeno fosfato de calcio; un lubricante tal como ácido esteárico, estearato de magnesio o talco; un aglutinante tal como almidón, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona; un desintegrante tal como carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución o citrato de calcio; un agente de recubrimiento tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o una resina de silicona; un estabilizador tal como parahidroxibenzoato de etilo o alcohol bencílico; un agente correctivo tal como un edulcorante, un acidulante, un saporífero o similares.

Asimismo, una preparación parenteral tal como una inyección o una gota ocular puede prepararse añadiendo opcionalmente una cantidad necesaria de un agente de tonicidad tal como cloruro de sodio, glicerina concentrada, propilenglicol, polietilenglicol, cloruro de potasio, sorbitol o manitol; un tampón tal como fosfato de sodio, hidrógeno fosfato de sodio, acetato de sodio, ácido cítrico, ácido acético glacial o trometamol; un tensioactivo tal como polysorbate 80, polioxi 40 estearato o polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado 60; un estabilizante tal como citrato de sodio o edetato de sodio; un conservante tal como cloruro de benzalconio, parabeno, cloruro de bencetonio, éster de ácido parahidroxibenzoico, benzoato de sodio o clorobutanol; un agente de ajuste de pH tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético glacial, hidróxido sódico, carbonato sódico o hidrógeno carbonato sódico; un agente relajante tal como alcohol bencílico o similares.

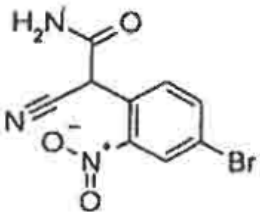
La dosis del presente compuesto puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de los síntomas, la edad, la forma de dosificación o similar. Por ejemplo, en el caso de una preparación oral, puede administrarse en una cantidad en general entre 0,01 y 1000 mg, preferiblemente entre 1 y 100 mg por día en una dosis individual o en varias dosis divididas. En el caso de una gota ocular, una preparación que contiene el presente compuesto en una concentración en general entre 0,0001 a 10% (p/v), preferiblemente entre 0,01 y 5% (p/v) puede administrarse en una dosis individual o en varias dosis divididas.

En lo sucesivo, se describirán ejemplos de producción del presente compuesto, ejemplos de preparación y resultados de ensayos farmacológicos. No obstante, estos ejemplos se describen con el propósito de comprender mejor la presente invención y no tienen como fin limitar su alcance.

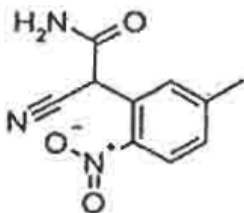
[Ejemplo de producción]

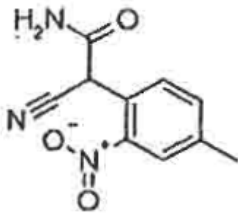
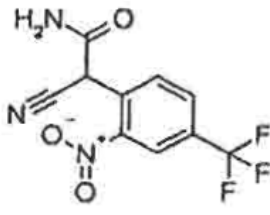
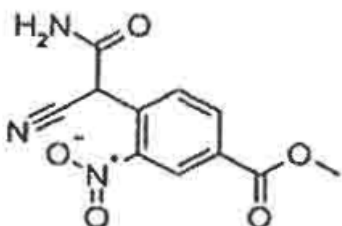
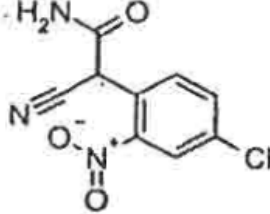
5 Ejemplo de referencia 1

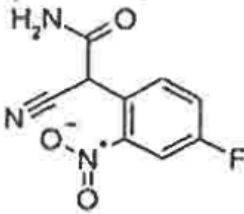
10 2-(4-Bromo-2-nitrofenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 1-1) Una disolución de 2-cianoacetamida (7,7 g, 91 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (pureza 60%, 3,6 g, 91 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (50 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó todo durante 30 minutos. Luego se añadió a la mezcla de reacción una disolución de 5-bromo-2-fluoronitrobenzénico (10 g, 46 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml), y la mezcla se agitó durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución de agua con hielo (200 ml) y ácido clorhídrico 2 N (100 ml). El sólido precipitado se separó por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (11 g) en forma de un sólido ligeramente amarillo (rendimiento 85%).

2-(4-Bromo-2-nitrofenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 1-1)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,65 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H)
	

15 Como se describe a continuación, los compuestos de referencia 1-2 ~ 1-7 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 1-1, usando reactivos comercialmente disponibles.

2-Ciano-2-(5-metil-2-nitrofenil)acetamida (Compuesto de referencia 1-2)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,46 (s, 3H), 5,65 (s, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H)
	

2-Ciano-2-(4-metil-2-nitrofenil)acetamida (Compuesto de referencia 1-3) 	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,44 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,0 Hz, 1H)
2-Ciano-2-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)acetamida (Compuesto de referencia 1-4) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,79 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H)
2-Ciano-2-(4-metoxycarbonil-2-nitrofenil)acetamida (Compuesto de referencia 1-5) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,94 (s, 3H), 5,78 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H)
2-(4-Cloro-2-nitrofenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 1-6) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,67 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H)

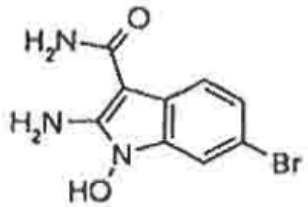
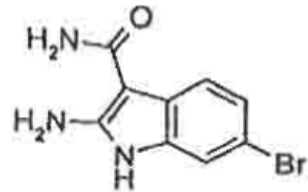
2-Ciano-2-(4-fluoro-2-nitrofenil)acetamida (Compuesto de referencia 1-7)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,66 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,78-7,79 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (m, 1H)
	

Ejemplo de referencia 2

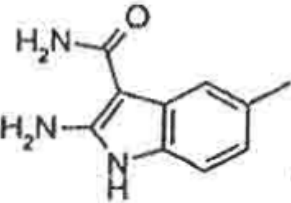
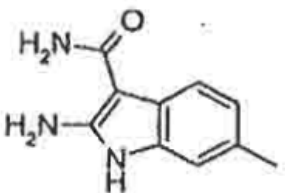
2-Amino-6-bromo-1-hidroxiindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 2-1)

2-Amino-6-bromoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 2-2)

- 5 Se disolvió 2-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 1-1, 0,60 g, 2,1 mmol) en ácido acético (7,0 ml) y tolueno (3,5 ml), y se agitó todo a 90°C. Se añadió polvo de zinc (0,97 g, 15 mmol) en porciones a la disolución mientras se mantenía a 90°C, y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió agua con hielo (30mL) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar la mezcla del compuesto de referencia del título (0,17 g) en forma de un sólido pardo (rendimiento 32%),
- 10

2-Amino-6-bromo-1-hidroxiindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 2-1)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,58 (s, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,06 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 11,22 (s, 1H)
	
2-Amino-6-bromoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 2-2)	¹ H-NMR(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,50 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 7,03 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,64 (s, 1H)
	

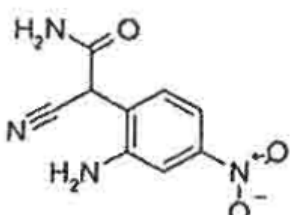
Como se describe a continuación, los Compuestos de referencia 2-3 y 2-4 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 2H, usando el Compuesto de referencia 1-2 o 1-3.

2-Amino-5-metilindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 2-3) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 (s, 3H), 6,38 (s, 2H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,7 (s, 2H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 10,40 (s, 1H)
2-Amino-6-metilindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 2-4) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H), 6,36 (s, 2H), 6,69 (s, 2H), 8,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,44 (s, 1H)

Ejemplo de referencia 3

2-(2-Amino-4-nitrofenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 3-1)

- 5 Se añadió terc-butoxido de potasio (36 g, 0,32 mol) a una disolución de 2-cianoacetamida (27 g, 0,32 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (700 ml), y se añadió gota a gota una disolución de 2-fluoro-5-nitroanilina (25 g, 0,16 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (80 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después, la mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 18 horas, se vertió en disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (1,0 L) bajo enfriamiento. Se extrajo todo con acetato de etilo (1,0 l). La capa orgánica se lavó con agua (500 ml), salmuera (300 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se añadieron tolueno (100 ml) y diclorometano (100 ml) al residuo. El sólido precipitado se separó por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (33 g) en forma de un sólido pardo (rendimiento 94%).
- 10

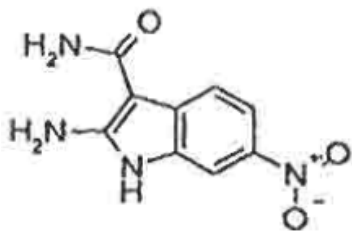
2-(2-Amino-4-nitrofenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 3-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,21 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,86 (s, 1H)
--	---

Ejemplo de referencia 4

- 15 2-Amino-6-nitroindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 4-1)

- Se añadió N,N-dimetilformamida anhidra (1,0 l) a 2-(2-amino-4-nitrofenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 3-1, 33 g, 0,15 mol), y la disolución se agitó a 85°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (2,0 L), y el sólido precipitado se separó por filtración. El sólido se lavó con éter dietílico (30 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (13 g) en forma de un sólido rojo ocre (rendimiento 41%).
- 20

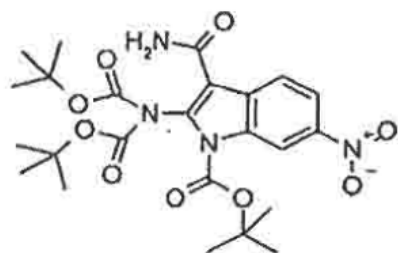
2-Amino-6-nitroindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 4-1)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,82 (s, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 11,07 (s, 1H)
---	--



Ejemplo de referencia 5 1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-nitroindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 5-1)

- 5 Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (20 g, 91 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,36 g, 3,0 mmol) a una disolución de 2-amino-6-nitroindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 4-1, 5,0 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (7,7 g) en forma de un sólido amarillo (rendimiento 65%).

1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-nitroindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 5-1)	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,33 (s, 18H), 1,62 (s, 9H), 7,60 (brs, 1H), 7,69 (brs, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H)
---	--



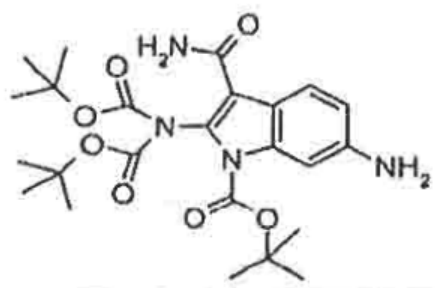
10

Ejemplo de referencia 6

6-Amino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 6-1)

15

Se añadió paladio al 5% sobre carbono activado (6,050 g) a una disolución de 1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-nitroindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 5-1, 0,34 g, 0,65 mmol) en metanol (7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas en atmósfera de hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite®, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (0,28 g) en forma de un sólido amarillo (rendimiento 87%).

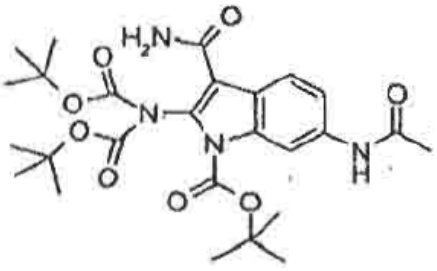
6-Amino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 6-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (s, 18H), 1,55 (s, 9H), 5,29 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (brs, 1H), 7,36 (brs, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H)
---	--

Ejemplo de referencia 7

6-Acetilamino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 7-1)

- 5 Se añadió anhídrido acético (0,070 ml, 0,67 mmol) a una disolución de 6-amino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 6-1, 0,29 g, 0,56 mmol) en piridina (3 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el sólido resultante se lavó con éter dietílico (3 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (0,34 g) en forma de un sólido incoloro cuantitativamente.

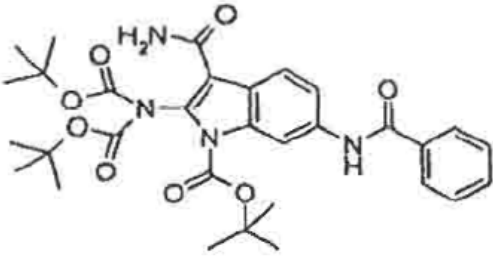
10

6-Acetilamino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 7-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (s, 18H), 1,59 (s, 9H), 2,07 (s, 3H), 7,22 (brs, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H)
---	--

Ejemplo de referencia 8

6-Benzoilamino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 8-1)

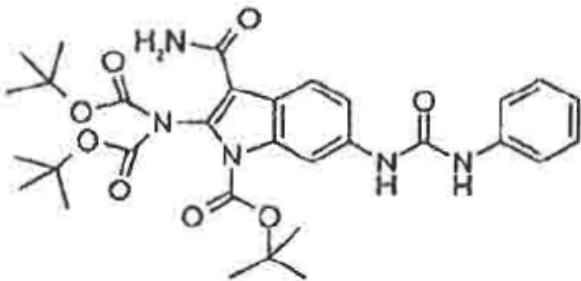
- 15 Se añadieron trietilamina (0,10 ml, 0,73 mmol) y cloruro de benzoílo (0,090 ml, 0,73 mmol) a una disolución de 6-amino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 6-1, 0,30 g, 0,61 mmol) en acetato de etilo (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el sólido resultante se lavó con agua (3 ml) y éter dietílico (3 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (0,34 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 94%).
- 20

6-Benzoilamino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 6-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (s, 18H), 1,60 (s, 9H), 7,28 (brs, 1H), 7,52 (brs, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,61 (tt, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,98-8,00 (m, 2H), 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,42 (s, 1H)
---	---

Ejemplo de referencia 9

1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-(3-fenilureido)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 9-1)

- 5 Se añadió fenil isocianato (0,12 ml, 1,0 mmol) a una disolución de 6-amino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 6-1, 0,30 g, 0,61 mmol) en acetonitrilo (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el sólido resultante se lavó con éter dietílico (3 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (0,31 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 86%).

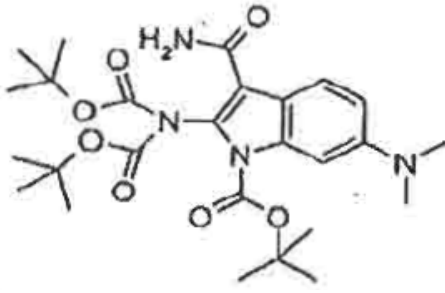
1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-(3-fenilureido)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 9 1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (s, 18H), 1,59 (s, 9H), 6,98 (tt, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,22 (brs, 1H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,46-7,48 (m, 3H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,89 (s, 1H)
--	--

10

Ejemplo de referencia 10

1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-dimetilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 10-1)

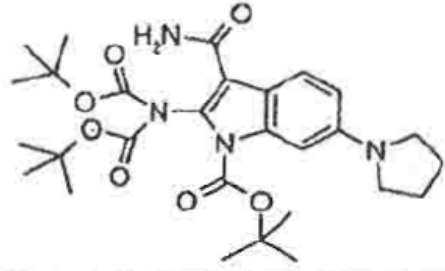
- 15 Se añadieron carbonato de potasio (0,16 g, 1,1 mmol) y yoduro de metilo (0,14 ml, 2,2 mmol) a una disolución de 6-amino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 6-1, 0,50 g, 1,0 mmol) en N-metilpirrolidona (5,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (50 ml), y se extrajo todo con acetato de etilo (80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el
- 20 compuesto de referencia del título (0,21 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 39%).

1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-dimetilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 10-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (s, 18H), 1,58 (s, 9H), 2,97 (s, 6H), 6,86 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (brs, 1H), 7,41(brs, 1H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H)
--	---

Ejemplo de referencia 11

1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-(pirrolidin-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 11-1)

- 5 Se añadieron carbonato de potasio (0,16 g, 1,1 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,13 ml, 1,1 mmol) a una disolución de 6-amino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 6-1), 0,50 g, 1,0 mmol) en N-metilpirrolidona (10 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 ml) y se extrajo todo con acetato de etilo (100 ml X 2). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, la disolución se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (0,35 g) en forma de un sólido pardo (rendimiento 63%).
- 10

1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-(pirrolidin-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 11-1) 	¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ 1,39 (s, 18H), 1,65 (s, 9H), 2,03-2,05 (m, 4H), 3,36-3,38 (m, 4H), 5,54 (brs, 1H), 6,12 (brs, 1H), 6,87 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H)
---	---

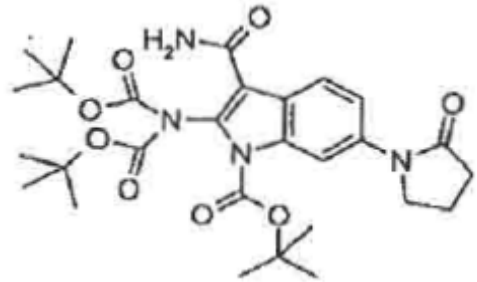
Ejemplo de referencia 12

- 15 1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-(2-oxopirrolidin-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 12-1)

Se añadió cloruro de 4-bromobutirilo (0,13 ml 1,1 mmol) a una disolución de 6-amino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 6-1, 0,50 g, 1,0 mmol) en tolueno (5,0 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo todo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida. Se añadieron acetonitrilo (10 ml) y carbonato de cesio (0,14 g, 0,44 mmol) al sólido resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (50 ml) al residuo. Se extrajo todo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó

20

sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (0,35 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 63%).

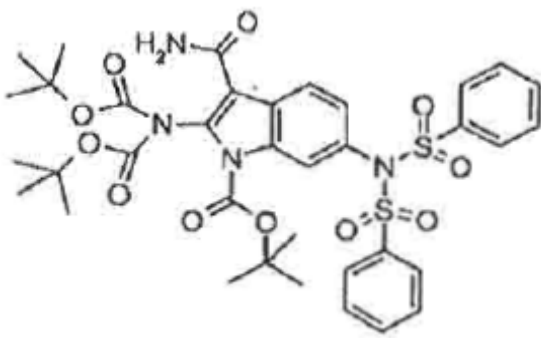
1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-(2-oxopirrolidin-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 12-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (s, 18H), 1,59 (s, 9H), 2,10 (m, 2H), 2,49-2,51 (m, 2H), 3,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,27 (brs, 1H), 7,51 (brs, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H)
--	---

5

Ejemplo de referencia 13 1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-(difenilsulfonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 13-1)

Se añadieron trietilamina (0,19 ml, 1,4 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (0,18 ml, 1,4 mmol) a una disolución de 6-amino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 6-1, 0,30 g, 0,61 mmol) en acetonitrilo (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (20 ml) al residuo, y se extrajo todo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (0,26 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 56%).

10

1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-(difenilsulfonil) aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 13-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (s, 18H), 1,49 (s, 9H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (brs, 1H), 7,59 (brs, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07-7,71 (m, 4H), 7,82-7,05 (m, 6H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H)
---	--

15

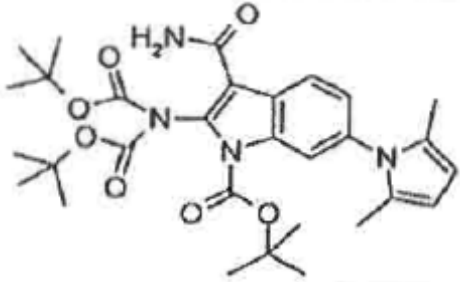
Ejemplo de referencia 14

1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 14-1)

Se añadieron monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (2,0 mg, 0,010 mmol) y 2,5-hexanodiona (0,14 ml, 1,2 mmol) a una disolución de 6-amino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 6-1, 0,50 g, 1,0 mmol) en tolueno (2 ml), y la mezcla se agitó a 110°C durante 3 horas. Se añadió disolución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (20 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (30 ml). Después, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó por

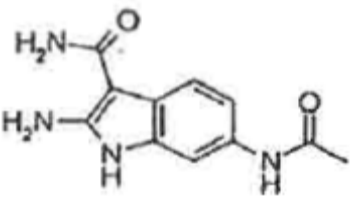
20

cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (0,24 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 41%).

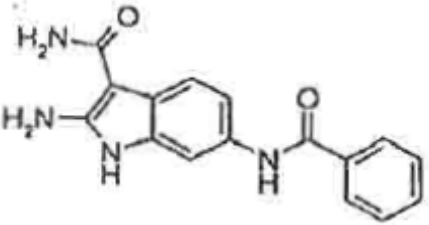
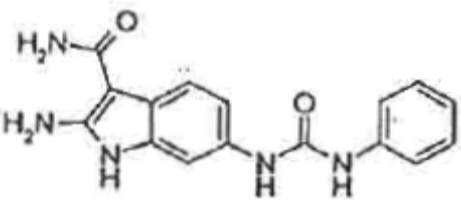
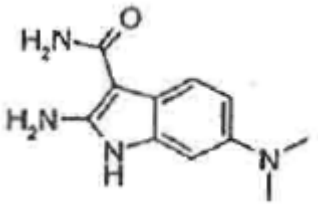
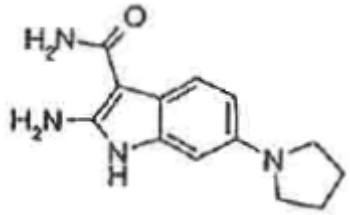
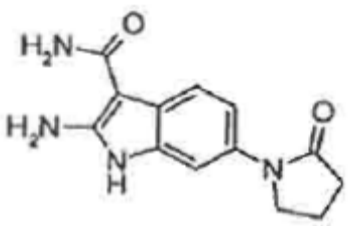
1-(terc-Butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 14-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,37 (s, 18H), 1,58 (s, 9H), 1,99 (s, 6H), 5,83 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (brs, 1H), 7,56 (brs, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H)
--	--

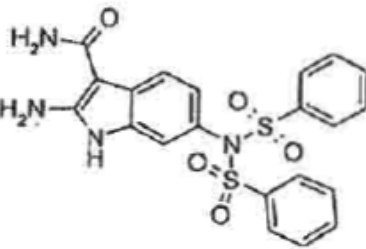
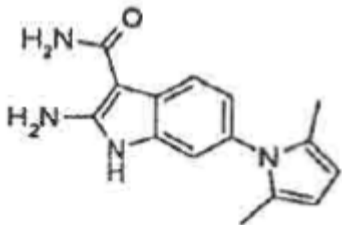
5 Ejemplo de referencia 15

6-Acetilamino-2-aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 15-1) Se añadió ácido trifluoroacético (0,67 ml, 9,0 mmol) a una disolución de 6-acetilamino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 7-1, 0,32 g, 0,60 mmol) en diclorometano (4 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron agua (3 ml) y disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (1,5 ml) al residuo bajo enfriamiento con hielo. El sólido precipitado se lavó con agua (0,5 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (0,030 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 24%).

6-Acetilamino-2-aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 15-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,01 (s, 3H), 6,39 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,97 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,69 (s, 1H), 10,54 (s, 1H)
---	--

15 Como se describe a continuación. Los Compuestos de referencia 15-2 ~ 15-8 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 15-1, usando los Compuestos de referencia 8-1 ~ 14-1.

2-Amino-6-benzoilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 15-2) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,43 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 7,24 (dd J = 8,6,1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,57 (tt, J = 7,3,1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95-7,96 (m, 2H), 10,05 (s, 1H), 10,62 (s, 1H)
2-Amino-8-(3-fenilureido)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 15-3) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,38 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,84 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45-7,47 (m, 3H), 8,41 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,50 (s, 1H)
2-Amino-6-dimetilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 15-4) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,81 (s, 6H), 6,27 (s, 2H), 6,48 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,24 (s, 1H)
2-Amino-6-(pirrolidin-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 15-5) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,93-1,96 (m, 4H), 3,18 (t, J = 6,1 Hz, 4H), 6,25 (s, 2H), 6,27 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,27 (s, 1H)
2-Amino-6-(2-oxopirrolidin-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 15-6) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02-2,09 (m, 2H), 2,49-2,51 (m, 2H), 3,82 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,44 (s, 2H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H)

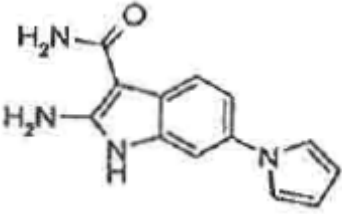
2-Amino-6-(difenilsulfonilamino)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 15-7) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,45 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (brs, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 4H), 7,80-7,84 (m, 6H), 10,70 (s, 1H)
2-Amino-6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 15-8) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,94 (s, 6H), 5,75 (s, 2H), 6,52 (s, 2H), 8,74 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,93 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H)

Ejemplo de referencia 16

2-Amino-6-(pirrol-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 16-1)

- 5 Se añadió 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0,19 ml, 1,5 mmol) a una disolución de 6-amino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(di-terc-butoxicarbonil)aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 6-1, 0,60 g, 1,2 mmol) en ácido acético (2 ml), y la mezcla se agitó a 110°C durante 8 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (1,5 ml) al residuo. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (1 ml). El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el Compuesto de referencia del título (0,11 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 38%).

10

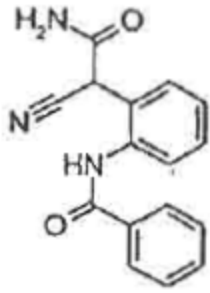
2-Amino-6-(pirrol-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 16-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,21 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,85 (s, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,20-7,21 (m, 2H), 7,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,64 (s, 1H)
--	---

Ejemplo de referencia 17

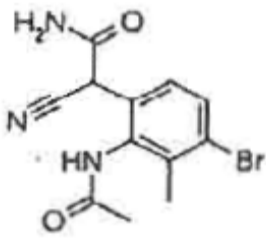
2-(2-Benzoilaminofenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 17-1)

- 15 Después de añadir malononitrilo (8,6 g, 0,13 mol) a una disolución de N-benzoil-N-fenilhidroxilamina (25 g, 0,12 mol) en cloroformo (150 ml), se añadió gota a gota trietilamina (4,0 ml, 0,030 mol) durante 5 minutos. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió éter dietílico (200 ml) al residuo. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con éter dietílico (100 ml). El

sólido resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (30 g) en forma de un sólido pardo (rendimiento 89%).

2-(2-Benzoilaminofenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 17-1) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,25 (s, 1H), 7,35 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,56-7,57 (m, 3H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,02-8,03 (m, 2H), 10,51 (s, 1H)
--	---

- 5 Como se describe a continuación. El Compuesto de referencia 17-2 se obtuvo de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 17-1, usando el Compuesto de referencia 31-1.

2-Ciano-2-(2-acetilamino-4-bromo-3-metil)fenilacetamida (Compuesto de referencia 17-2) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 9,68 (s, 1H)
---	---

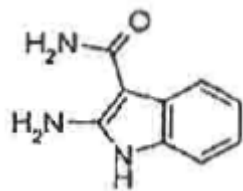
Ejemplo de referencia 18

- 10 2-Aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 18-1)

Se añadió disolución de metilato metanol sódico (28%, 96 g, 0,50 mol) a una disolución de 2-(2-benzoilaminofenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 17-1, 30 g, 0,11 mol) en metanol anhidro (200 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a la mitad de su volumen a presión reducida. Después se añadió agua con hielo (500 ml) a la mezcla, se extrajo todo con acetato de etilo (400 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se añadió etanol (400 ml) al residuo y el sólido insoluble se eliminó por filtración. Después el filtrado se concentró a presión reducida, se añadió cloroformo (80 ml) al residuo, y el sólido precipitado se lavó con éter dietílico (40 ml). El sólido resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (10 g) en forma de un sólido pardo (rendimiento 53%).

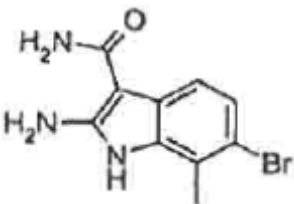
- 20

2-Aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 18-1)	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 6,44 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,84 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H)
--	---



Como se describe a continuación, el Compuesto de referencia 18-2 se obtuvo de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 18-1, usando el Compuesto de referencia 17-2.

2-Amino-6-bromo-7-metilindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 18-2)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,39 (s, 3H), 6,52 (s, 2H), 6,60 (s, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,76 (s, 1H)
--	--



5

Ejemplo de referencia 19

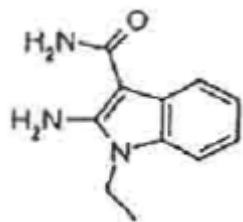
2-Amino-1-etilindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 19-1)

Una disolución de 2-aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 18-1, 0,40 g, 2,3 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y una disolución de yodoetano (0,20 ml, 2,5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) se añadieron sucesivamente a una suspensión de hidruro de sodio (pureza 60%, 0,10 g, 2,5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (30 ml), y se extrajo todo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (0,22 g) en forma de un sólido pardo (rendimiento 49%).

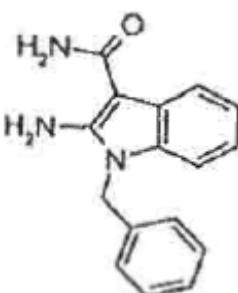
10

15

2-Amino-1-etilindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 19-1)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,48 (s, 2H), 6,92 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,18 (t, 2H), 7,20 (dd, J = 7,8, 0,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,8, 0,7 Hz, 1H)
---	---



Como se describe a continuación, el Compuesto de referencia 19-2 se obtuvo de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 19-1, usando reactivos comercialmente disponibles y el Compuesto de referencia 18-1.

2-Amino-1-bencilindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 19-2) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,32 (s, 2H), 6,58 (s, 2H), 6,85 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 3H), 7,23 (tt, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H)
---	---

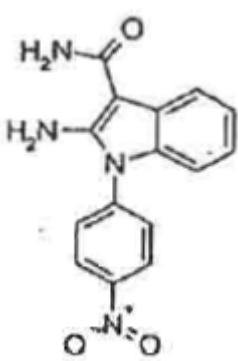
5

Ejemplo de referencia 20

2-Amino-1-(4-nitrofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 20-1)

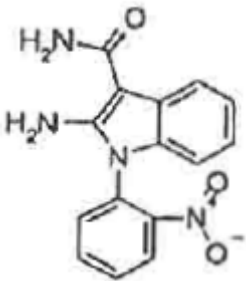
Una disolución de 2-aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 18-1, 0,20 g, 1,1 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y una disolución de 4-fluoronitrobenceno (0,13 ml, 1,3 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) se añadieron sucesivamente a una suspensión de hidruro de sodio (pureza 60 0,050 g, 1,3 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 85°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 ml), el sólido precipitado se lavó con acetato de etilo (4 ml). El sólido resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (0,087 g) en forma de un sólido pardo (rendimiento 26%).

15

2-Amino-1-(4-nitrofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 20-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,76 (s, 2H), 6,92-6,93 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 3H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 2H), 6,47 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 2H)
---	---

Como se describe a continuación, el Compuesto de referencia 20-2 se obtuvo de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 20-1, usando reactivos comercialmente disponibles y el Compuesto de referencia 18-1.

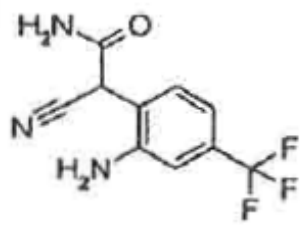
20

2-Amino-1-(2-nitrofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 20-2) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 2H), 6,86 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,05 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,00 (td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H)
---	---

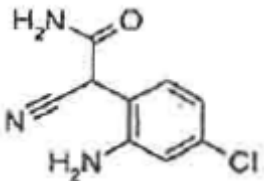
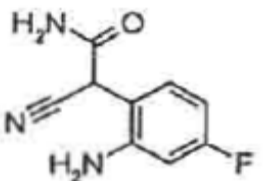
Ejemplo de referencia 21

2-(2-Amino-4-trifluorometilfenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 21-1)

- 5 Se añadió 2-ciano-2-(2-nitrofenil-4-trifluorometil)acetamida (Compuesto de referencia 1-4, 2,5 g, 9,2 mmol) a una suspensión de hidrosulfito de sodio (8,0 g, 46 mmol) en disolución acuosa de amoníaco al 28% (180 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido precipitado se lavó con cloroformo (15 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (0,98 g) en
- 10 forma de un sólido pardo (rendimiento 45%).

2-(2-Amino-4-trifluorometilfenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 21-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,14 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,78 (s, 1H)
--	---

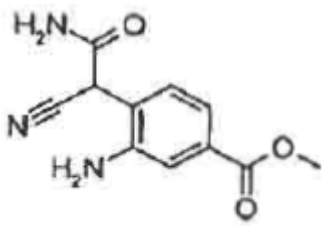
Como se describe a continuación, los Compuestos de referencia 21-2 y 21-3 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 21-1, usando el Compuesto de referencia 1-6 o 1-7.

2-(2-Amino-4-clorofenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 21-2) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,03 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 6,63 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,71 (s, 1H)
2-(2-Amino-4-fluorofenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 21-3) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,02 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 6,40 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 11,5, 2,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,69 (s, 1H)

Ejemplo de referencia 22

2-(2-Amino-4-metoxycarbonilfenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 22-1)

Se añadió paladio al 5% sobre carbono activado (80 mg) a una disolución de 2-ciano-2-(4-metoxycarbonil-2-nitrofenil)acetamida (Compuesto de referencia 1-5, 1,0 g, 3,8 mmol) en etanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de hidrógeno (3 kgf/cm²). Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (0,42 g) en forma de un sólido pardo (rendimiento 47%).

2-(2-Amino-4-metoxycarbonilfenil)-2-cianoacetemida (Compuesto de referencia 22-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,82 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 7,19 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,76 (s, 1H)
--	---

Ejemplo de referencia 23

2-Amino-6-trifluorometilindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 23-1)

Se añadió 1,4-dioxano (40 ml) a 2-(2-amino-4-trifluorometilfenil)-2-cianoacetamida (Compuesto de referencia 21-1, 0,98 g, 4,0 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 36 horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (0,50 g) en forma de un sólido pardo (rendimiento 51%).

2-Amino-6-trifluorometilindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 23-1)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,64 (s, 2H), 7,10 (s, 2H), 7,20 (ddd, J = 8,3, 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,84 (s, 1H)
--	--

Como se describe a continuación, los Compuestos de referencia 23-2 ~ 23-4 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 23-1, usando el Compuesto de referencia 21-2, 21-3 o 22-1.

2-Amino-6-metoxycarbonilindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 23-2)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,81 (s, 3H), 6,63 (s, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,72 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 10,81 (s, 1H)
2-Amino-6-cloroindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 23-3)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,51 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,66 (s, 1H)
2-Amino-6-fluoroindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 23-4)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,47 (s, 2H), 6,73 (ddd, J = 10,1, 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,92 (dd, J = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 10,63 (s, 1H)

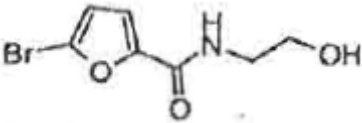
5

Ejemplo de referencia 24

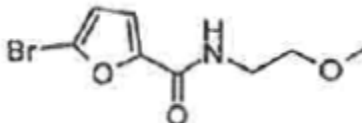
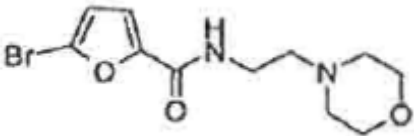
N-(5-Bromo-2-furoil)-2-hidroxi-etilamina (Compuesto de referencia 24-1)

- 5 Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,66 g, 1,7 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,82 ml, 4,7 mmol) y 2-aminoetanol (0,14 ml, 2,4 mmol) se añadieron a una disolución de ácido 5-bromo-2-furoico (0,30 g, 1,6 mmol) en diclorometano (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (5 ml). Se extrajo todo con acetato de etilo (10 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (0,18 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 49%).

10

N-(5-Bromo-2-furoil)-2-hidroxietilamina (Compuesto de referencia 24-1) 	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,37 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,60 (td, J = 5,4, 4,8 Hz, 2H), 3,83 (q, J = 4,8 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,08 (d, J = 3,7 Hz, 1H)
---	---

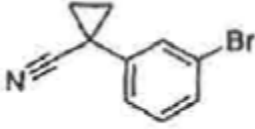
Como se describe a continuación, los Compuestos de referencia 24-2 y 24-3 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 24-1, usando reactivos comercialmente disponibles.

N-(5-Bromo-2-furoil)-2-metoxietilamina (Compuesto de referencia 24-2) 	¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3,40 (s, 3H), 3,54-3,56 (m, 2H), 3,59-3,63 (m, 2H), 6,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,06 (d, J = 3,7 Hz, 1H)
N-(5-Bromo-2-furoil)-2-morfolinoetilamina (Compuesto de referencia 24-3) 	¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2,50 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,74 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,44 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,05 (d, J = 3,7 Hz, 1H)

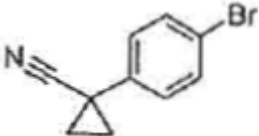
15 Ejemplo de referencia 25

1-(3-Bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto de referencia 25-1)

- 20 Se añadieron 3-bromofenilacetonitrilo (5,0 g, 26 mmol) y 1,2-dibromoetano (6,6 ml, 77 mmol) a una disolución de cloruro de benciltriethylamonio (0,30 g, 1,3 mmol) en disolución acuosa de hidróxido sódico al 50% (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua enfriada con hielo (70 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (5,4 g) en forma de un aceite pardo (rendimiento 95%).

1-(3-Bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto de referencia 25-1)	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40-1,43 (m, 2H), 1,74-1,77 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 2H)
	

Como se describe a continuación, el Compuesto de referencia 25-2 se obtuvo de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 25-1, usando reactivos comercialmente disponibles.

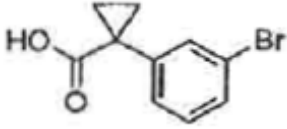
1-(4-Bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto de referencia 25-2)	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,37-1,40 (m, 2H), 1,73-1,76 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 2H)
	

5

Ejemplo de referencia 26

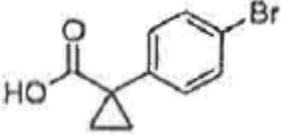
Se añadieron ácido 1-(3-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (Compuesto de referencia 26-1) 1-(3-Bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto de referencia 25-1, 5,0 g, 23 mmol) y etilenglicol (20 ml) a una disolución de hidróxido de potasio (3,7 g, 66 mmol) en agua (20 ml). La mezcla se agitó a 140°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de disolución de agua con hielo (100 ml) y ácido clorhídrico 6 N (50 ml). El sólido precipitado se separó por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (4,7 g) en forma de un sólido pardo (rendimiento 87%).

10

Ácido 1-(3-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (Compuesto de referencia 26-1)	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,26 (dd, J = 7,2, 4,3 Hz, 2H), 1,68 (dd, J = 12, 4,3 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 7,8, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,8, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 1,7 Hz, 1H)
	

15

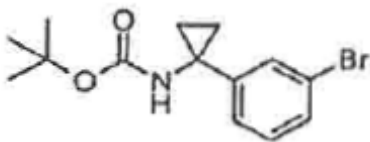
Como se describe a continuación, el Compuesto de referencia 26-2 se obtuvo de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 26-1, usando el Compuesto de referencia 25-2.

Ácido 1-(bromofenil)ciclopropanocarboxílico (Compuesto de referencia 26-2)	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,23 (dd, J = 7,3, 4,0 Hz, 2H), 1,67 (dd, J = 7,3, 4,0 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 6,6, 1,8 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 6,6, 1,8 Hz, 2H)
	

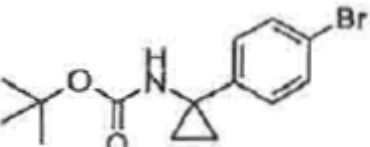
Ejemplo de referencia 27

N-[1-(3-Bromofenil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 26-1)

- 5 Se añadieron difenilfosforil azida (1,5 ml 6-8 mmol) y trietilamina (0,95 ml, 6,8 mmol) a una disolución de ácido 1-(3-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (Compuesto de referencia 26-1, 1,5 g, 6,2 mmol) en alcohol terc-butílico (30 ml), y la mezcla se agitó a 95°C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (25 ml) y se extrajo todo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con disolución acuosa al 10% de ácido cítrico (25 ml), agua (25 ml), disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (0,95 g) en forma de un aceite ligeramente pardo (rendimiento 50%).
- 10

N[1-3-bromofenil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 27-1) 	¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,22-1,29 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 5,25 (s, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,31 (dt, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H)
---	---

- 15 Como se describe a continuación, el Compuesto de referencia 27-2 se obtuvo de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 27-1, usando el Compuesto de referencia 26-2.

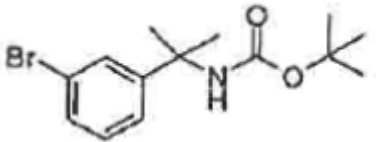
N-(1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 27-2) 	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,18-1,20 (m, 2H), 1,25-1,26 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 5,23 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 2H)
---	---

Ejemplo de referencia 28

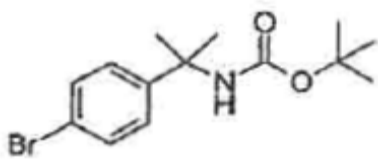
N-[1-(3-Bromofenil)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 28-1)

- 20 Se añadió tetrahidrofurano anhidro (60 ml) a cloruro de cerio (III) (13 g, 52 mmol), y se agitó todo a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió metil-litio 1 M en disolución de éter dietílico (52 ml, 52 mmol) a esta suspensión gota a gota bajo enfriamiento con hielo seco/acetona, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió una disolución de 3-bromobenzonitrilo (3,2 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) a la mezcla de reacción gota a gota, y se agitó todo durante 4 horas bajo enfriamiento con hielo seco/acetona, se añadió disolución acuosa de amoníaco al 28% (50 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó todo a temperatura ambiente. El sólido insoluble resultante se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite®, el filtrado se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (40 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (4,0 g, 18 mmol) en tolueno (15 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a 100°C durante 1,5 horas. Se añadió disolución acuosa al 10% de ácido cítrico (20 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (40 ml) y salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después el
- 25
- 30

disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (4,6 g) en forma de un aceite amarillo (rendimiento 86%).

N-[1-(3-bromofenil)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 28-1) 	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H), 1,59 (s, 6H), 4,93 (s, 1H), 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,53 (t, J = 1,8 Hz, 1H)
--	--

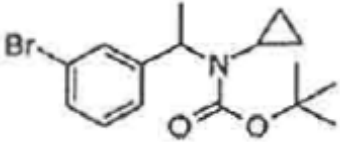
- 5 Como se describe a continuación, el Compuesto de referencia 28-2 se obtuvo de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 28-1, usando reactivos comercialmente disponibles.

N-[1-(4-bromofenil)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 26-2) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (s, 9H), 1,46 (s, 6H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (brs, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H)
--	---

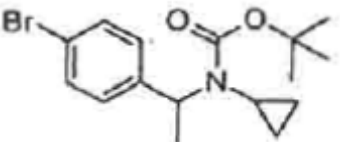
Ejemplo de referencia 29

- 10 N-[1-(3-bromofenil)etil]-N-ciclopropilcarbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 29-1)

Se añadió ciclopropilamina (2,9 ml, 42 mmol) a una disolución de 3-bromoacetofenona (2,0 g, 10 mmol) en metanol anhidro (10 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió borohidruro de sodio (0,57 g, 15 mmol) a una disolución del residuo en metanol anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (20 ml) al residuo, y se extrajo todo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (2,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (20 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (20 ml), agua (10 ml), salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (3,1 g) en forma de un aceite incoloro (rendimiento 92%).

N-[1-(3-bromofenil)etil]-N-ciclopropilcarbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 29-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40-0,72 (m, 4H), 1,31 (s, 9H), 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,47 (m, 1H), 4,91 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,23 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H)
--	--

Como se describe a continuación, el Compuesto de referencia 29-2 se obtuvo de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 29-1, usando reactivos comercialmente disponibles.

N-[1-(4-bromofenil)etil]-N-ciclopropilcarbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 29-2) 	¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,43 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,70 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,64 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,41 (m, 1H), 5,06 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H).
---	--

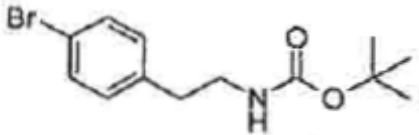
5

Ejemplo de referencia 30

N-[2-(4-Bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 30-1)

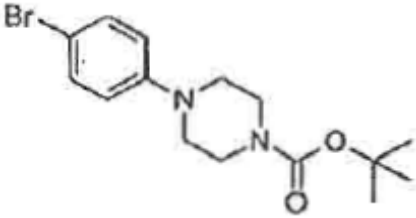
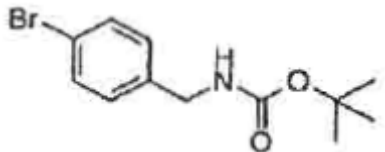
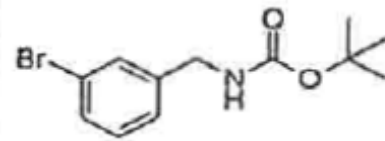
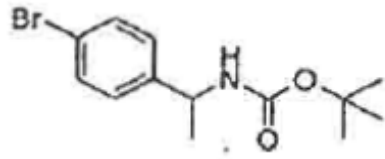
10

Una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (0,36 g, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió a una disolución de 4-bromofenetilamina (0,30 g, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró, el sólido resultante se lavó con hexano (3 ml) y se secó a presión reducida para dar el Compuesto de referencia del título (0,23 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 50%).

N-[2-(4-Bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 30-1) 	¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 2,75 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,35 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,52 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 2H)
--	---

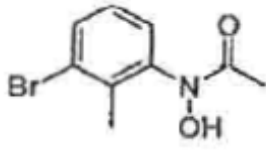
15

Como se describe a continuación, los Compuestos de referencia 30-2 ~ 30-5 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto de referencia 30-1, usando reactivos comercialmente disponibles.

1-terc-Butoxicarbonil-4-(4-bromofenil) piperazina (Compuesto de referencia 30-2) 	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 3,10 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,57 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 6,79 (dd J = 7,0, 2,3 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 2H)
N-(4-Bromobencil)carbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 30-3) 	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 4,26 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,84 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 2H)
N-(3-Bromobencil)carbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 30-4) 	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 4,29 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,86 (s, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,39 (dt, J = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 1,7 Hz, 1H)
N-[1-(4-Bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo (Compuesto de referencia 30-5) 	¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,43-1,46 (m, 12H), 4,74-4,76 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H)

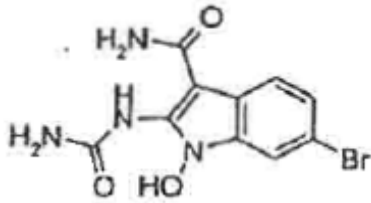
Ejemplo de referencia 31

- 5 N-Acetil-N-(3-bromo-2-metil)fenilhidroxilamina (Compuesto de referencia 31-1) Se añadió monohidrato de hidrazina (4,9 ml, 100 mmol) a una mezcla de disolución de 2-bromo-6-nitrotolueno (11 g, 50 mmol) y paladio al 10% sobre carbono activado (0,24 g) en tetrahidrofurano y etanol (1:1, 200 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite®, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron cloruro de acetilo (5,4 ml, 76 mmol) a una
- 10 suspensión del residuo resultante e hidrógeno carbonato sódico (13 g, 150 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (6,5 g) en forma de un aceite de color anaranjado (rendimiento 53%).

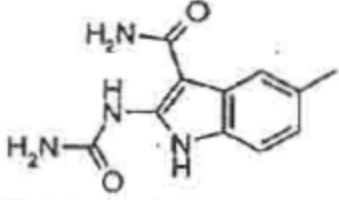
N-Acetil-N-(3-bromo-2-metil) fenilhidroxilamina (Compuesto de referencia 31-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,21 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 10,67 (s, 1H)
---	--

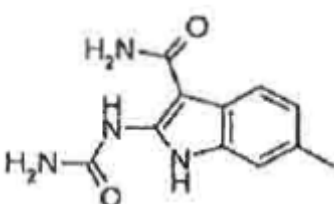
Ejemplo 1

- 5 2-Aminocarbonilamino-6-bromo-1-hidroxiindol-3-carboxamida (Compuesto 1-1) Se añadió isocianato de tricloroacetilo (0,10 ml, 0,85 mmol) a una disolución de 2-amino-6-bromo-1-hidroxiindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 2-1, 180 mg, 0,71 mmol) en acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió allí amoníaco 2,0 M en disolución de metanol (4,5 ml, 9,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron ácido clorhídrico 1 N (6 ml) y agua (25 ml) al residuo, y se extrajo todo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con éter dietílico (10 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido ligeramente pardo (rendimiento 42%).
- 10

2-Aminocarbonilamino-6-bromo-1-hidroxiindol-3-carboxamida (Compuesto 1-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,98 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,24 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 11,87 (s, 1H)
--	--

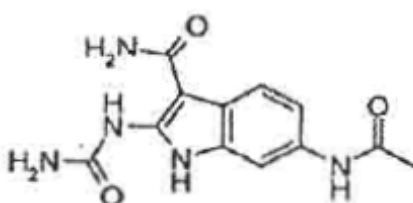
- 15 Como se describe a continuación, los Compuestos 1-2 y 1-3 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 1-1, usando el Compuesto de referencia 2-3 o 2-4.

2-Aminocarboxilamino-5-metilindol-3-carboxamida (Compuesto 1-2) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,35 (s, 3H), 6,80 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,49 (s, 1H)
--	---

2-Aminocarbonilamino-6-metilindol-3-carboxamida (Compuesto 1-3) 	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,34 (s, 3H), 0,83 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,95 (brs, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,48 (s, 1H)
---	---

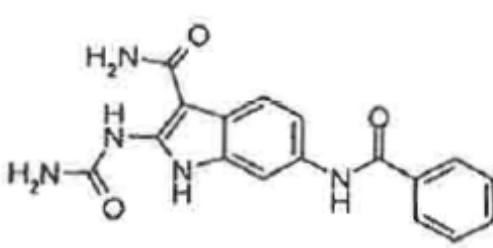
Ejemplo 2

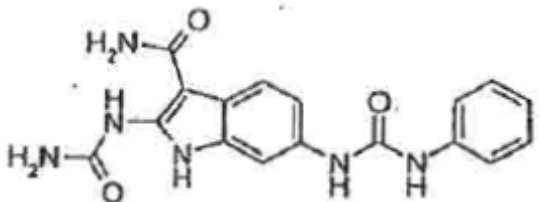
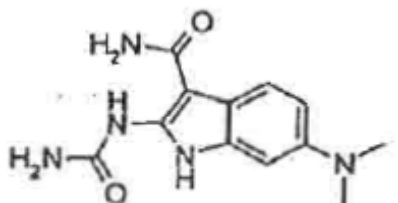
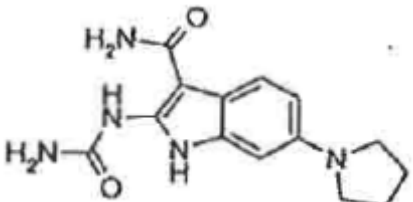
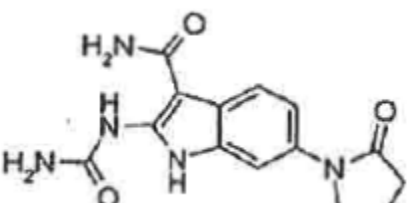
- 5 6-Acetilamino-2--aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 2-1) Se añadió isocianato de tricloroacetilo (48 µL, 0,36 mmol) a una disolución de 6-acetilamino-2-aminoindol-3-carboxamida (Compuesto de referencia 15-1, 26 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió allí amoníaco 2,0 M en disolución de metanol (2,0 ml, 4,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El sólido precipitado se separó por filtración usando metanol (0,5 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (13 mg) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 43%).

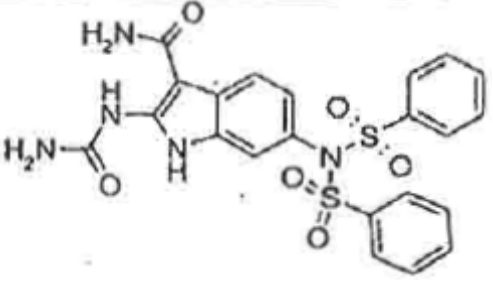
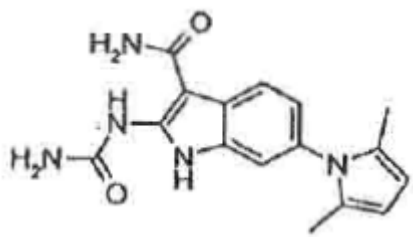
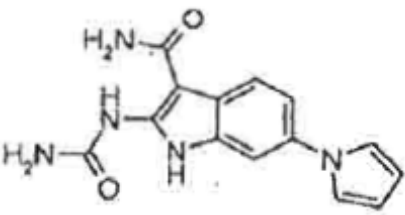
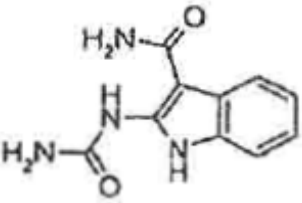
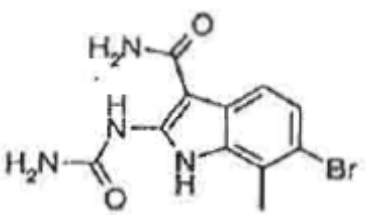
6-Acetilamino-2-aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 2-1) 	¹ H-NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 2,03 (s, 3H), 8,85 (s, 2H), 6,93 (br, 2H), 7,21 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,49 (s, 1H)
---	---

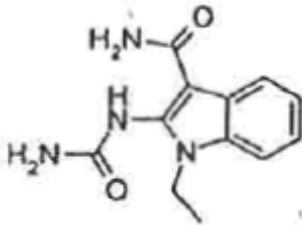
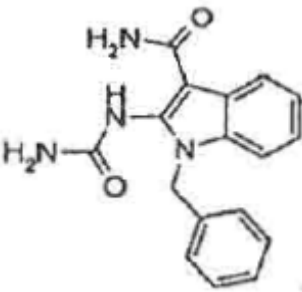
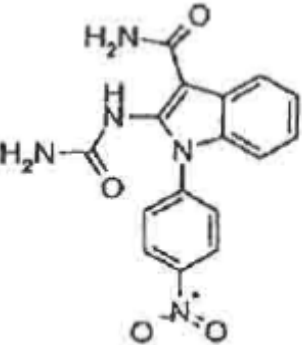
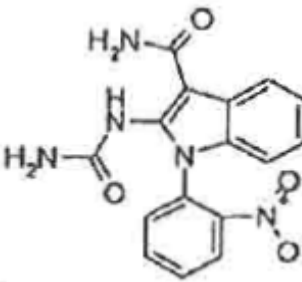
10

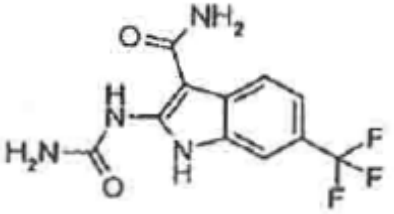
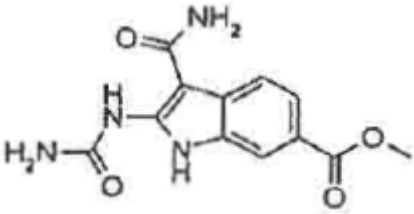
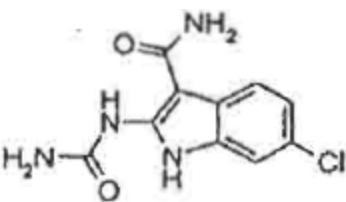
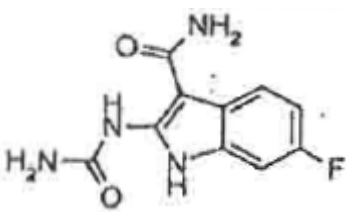
Como se describe a continuación, los Compuestos 2-2 ~ 2-19 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 2-1, usando el Compuesto de referencia 15-2 ~ 15-8, 16-1, 18-1, 18-2, 19-1, 19-2, 20-1, 20-2 o 23-1 ~ 23-4.

2-Aminocarbonilamino-6-benzoilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 2-2) 	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,90 (s, 2H), 6,99 (brs, 2H), 7,37 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 4H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H), 10,16 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,63 (s, 1H)
--	--

2-Aminocarbonilamino-6-(3-fenilureido)indol-3-carboxamida (Compuesto 2-3) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,85 (s, 2H), 6,90 (brs, 2H), 6,95 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,52 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-dimetilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 2-4) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,64 (s, 6H), 6,62 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,93 (brs, 2H), 0,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H), 11,27 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(pirrolidin-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 2-5) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,94-1,97 (m, 4H), 3,18-3,21 (m, 4H), 6,41 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,90 (brs, 2H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,20 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2-oxopirrolidin-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 2-6) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,03-2,11 (m, 2H), 2,49-2,51 (m, 2H), 3,83 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,35 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,62 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(difenilsulfonilamino)indol-3-carboxamida (Compuesto 2-7)	¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 6,56 (dd, J = 6,6, 2,1 Hz, 1H), 6,98-7,02 (m, 4H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,68-7,71 (m, 5H), 7,79-7,85 (m, 6H), 10,55 (s, 1H), 11,87 (s, 1H).

	
2-Aminocarbonilamino-6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 2-8) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,94 (s, 6H), 5,77 (s, 2H), 6,86 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,78 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(pirrol-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 2-9) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,24 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,20-7,21 (m, 2H), 7,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,73 (s, 1H)
2-Aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 2-10) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,89 (br s, 4H), 6,98 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,62 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-bromo-7-metilindol-3-carboxamida (Compuesto 2-11) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,46 (s, 3H), 7,01 (brs, 2H), 7,13 (brs, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,29 (s, 1H)

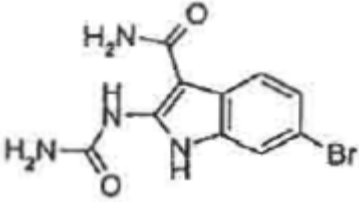
2-Aminocarbonilamino-1-etilindol-3-carboxamida (Compuesto 2-12) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,46 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,12 (td, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-1-bencilindol-3-carboxamida (Compuesto 2-13) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,36 (s, 2H), 6,50 (s, 2H), 7,09-7,12 (m, 6H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,87 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-1-(4-nitrofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 2-14) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,32 (s, 2H), 7,18-7,25 (m, 5H), 7,72 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 2H), 8,82 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-1-(2-nitrofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 2-15) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,25 (s, 2H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (brs, 2H), 7,63 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,93 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-trifluorometilindol-3-carboxamida (Compuesto 2-16) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,09 (s, 2H), 7,11 (brs, 2H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 12,04 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-metoxycarbonilindol-3-carboxamida (Compuesto 2-17) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,83 (s, 3H), 7,07 (s, 2H), 7,13 (brs, 2H), 7,66 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,61 (s, 1H), 11,99 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-cloroindol-3-carboxamida (Compuesto 2-18) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,98 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,79 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-fluoroindol-3-carboxamida (Compuesto 2-19) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,87 (ddd, J = 10,3, 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,33 (dd, J = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 10,48 (s, 1H), 11,73 (s, 1H)

Ejemplo 3

2-Aminocarbonilamino-6-bromoindol-3-carboxamida (Compuesto 3-1)

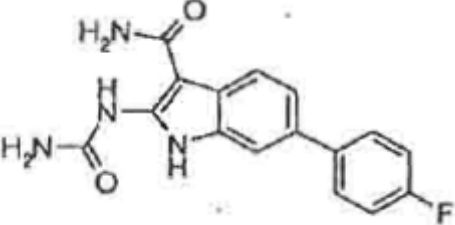
- Se añadió N-bromosuccinimida (4,8 g, 27 mmol) a una disolución de 2-aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 2-10, 5,9 g, 27 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (180 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (400 ml) y se extrajo todo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (200 ml x 2), disolución acuosa 2 N de tiosulfato de sodio (200 ml x 2), salmuera (150 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con cloroformo (40 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (5,4 g) en forma de un sólido ligeramente pardo (rendimiento 67%).

2-Aminocarbonilamino-6-bromoindol-3-carboxamida (Compuesto 3-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,97 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,79 (s, 1H)
--	---

Ejemplo 4

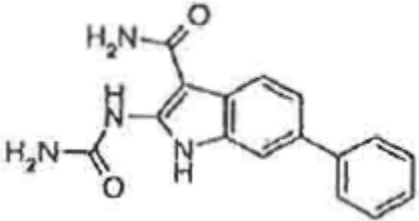
2-Aminocarbonilamino-6-(4-fluorofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-1)

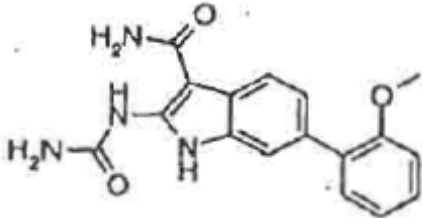
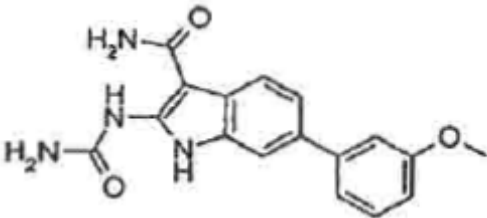
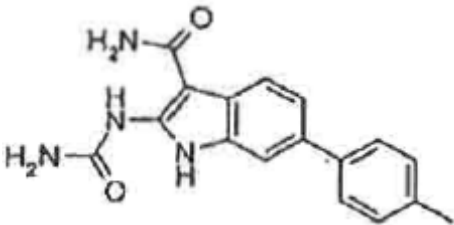
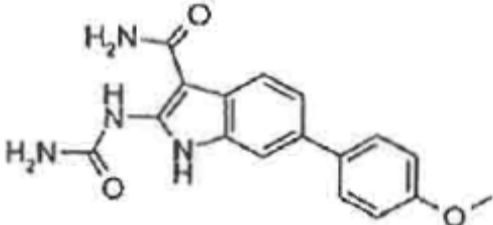
- 5 Una mezcla de disolución de 2-aminocarbonilamino-6-bromoindol-3-carboxamida (Compuesto 3-1, 80 mg, 0,27 mmol), hidrógeno carbonato sódico (57 mg, 0,68 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (57 mg, 0,41 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg, 0,014 mmol) en agua y 1,4-dioxano (agua / 1,4-dioxano = 1/3, 15 ml) se agitó a 100°C durante 1,5 horas. Se añadió salmuera (5 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró a través de una almohadilla Celite®. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con una mezcla de disolución
- 10 de metanol y éter dietílico (metanol / éter dietílico = 1 / 10, 2ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (42 mg) en forma de un sólido ligeramente pardo (rendimiento 51%).

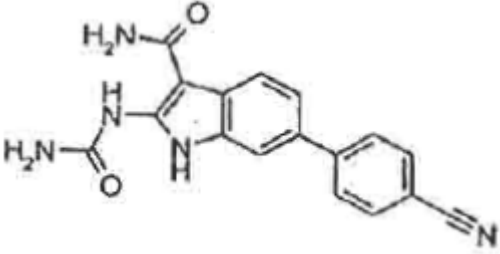
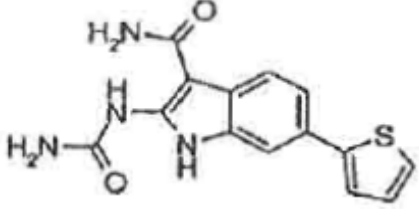
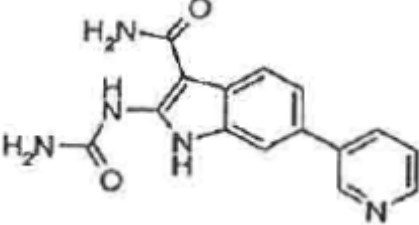
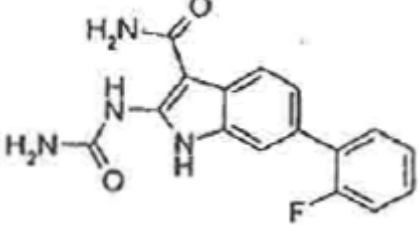
2-Aminocarbonilamino-6-(4-fluorofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,95 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,27 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)
--	--

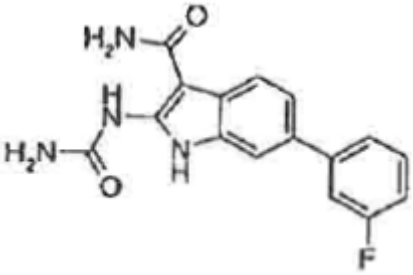
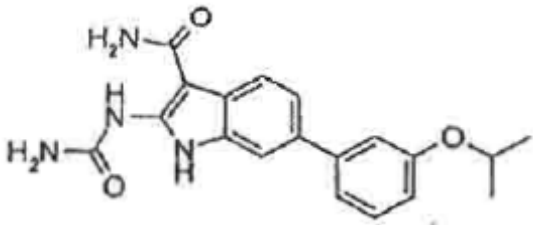
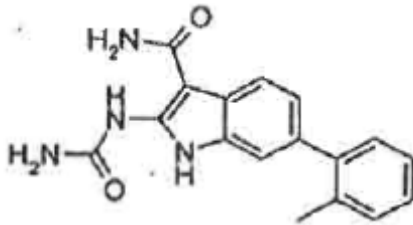
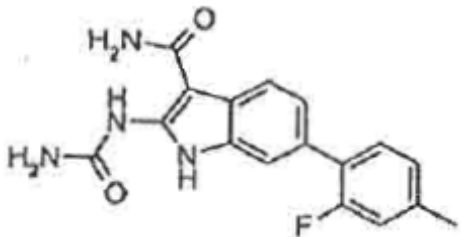
- 15 Como se describe a continuación, los Compuestos 4-2 - 4-86 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 4-1, usando reactivos comercialmente disponibles.

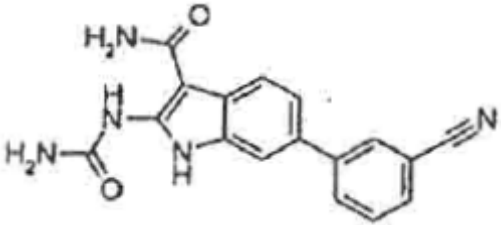
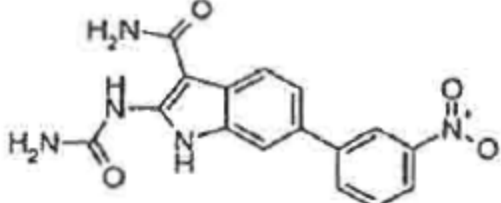
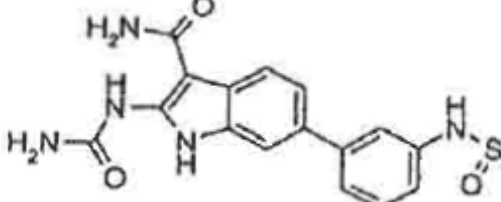
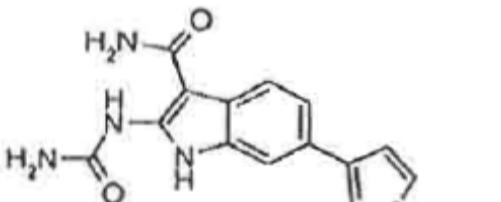
Compuesto 2-11 y Compuesto 3-1.

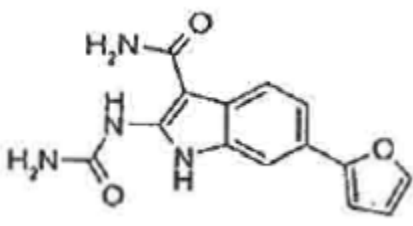
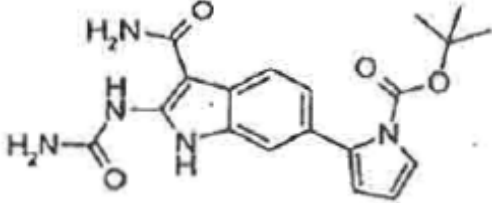
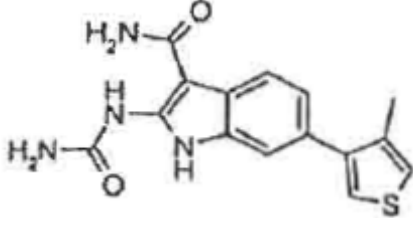
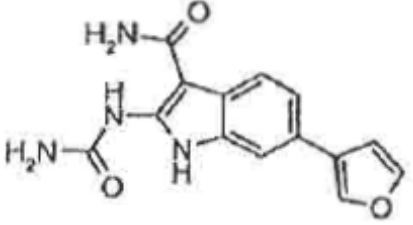
2-Aminocarbonilamino-6-fenilindol-3-carboxamida (Compuesto 4-2) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,96 (s, 2H), 7,09 (brs, 2H), 7,30 (tt, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,82-7,83 (m, 2H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
--	---

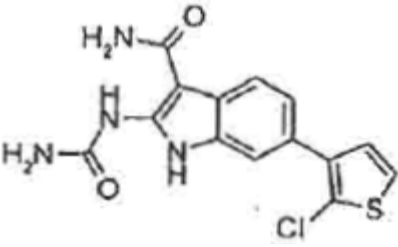
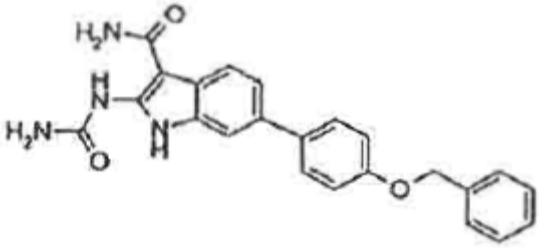
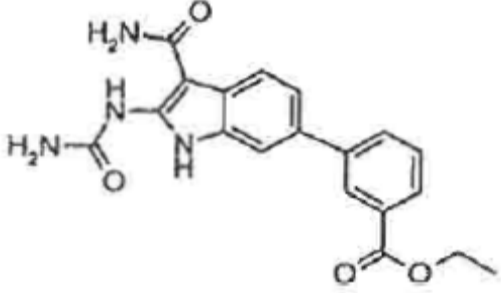
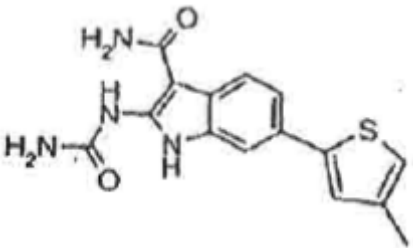
2-Aminocarbonilamino-6-(2-metoxifenil) carboxamida (Compuesto 4-3) 	indol-3- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,76 (s, 3H), 6,91 (s, 2H), 6,93 (br s, 2H), 7,02 (td, J = 7,6,1,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,62 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-metoxifenil) carboxamida (Compuesto 4-4) 	indol-3- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,83 (s, 3H), 6,88 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 7,15 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-metilfenil) carboxamida (Compuesto 4-5) 	indol-3- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,34 (s, 3H), 6,94 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,75-7,84 (m, 2H), 10,54 (s, 1H), 11,67 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-metoxifenil) carboxamida (Compuesto 4-6) 	indol-3- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (s, 3H), 6,93 (s, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,64 (s, 1H)

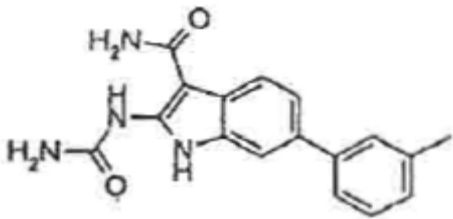
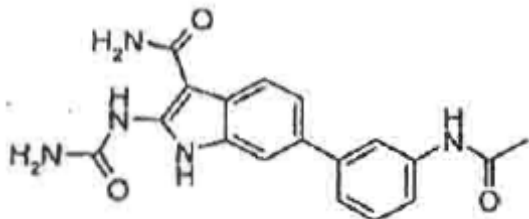
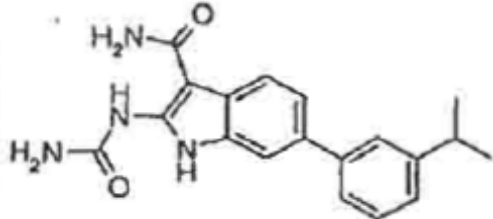
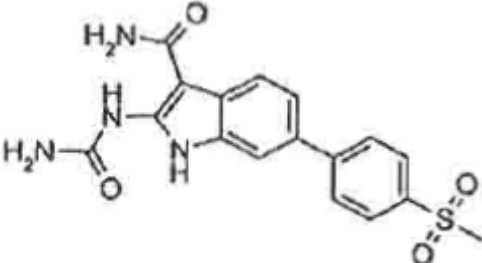
2-Aminocarbonilamino-6-(4-cianofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-7) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,01 (s, 2H), 7,08 (brs, 2H), 7,46 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 4H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,79 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(tiofen-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-8) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,96 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,10 (dd, J = 5,2, 3,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 3,7, 1,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,2, 1,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,72 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(piridin-3-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-9) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,00 (s, 2H), 7,09 (brs, 2H), 7,41 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,1, 4,6, 1,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,02 (ddd, J = 8,1, 2,4, 1,7 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,86 (dd, J = 2,4, 1,0 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,76 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2-fluorofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-10) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,98 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,23 (dt, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,51 (td, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,75 (s, 1H)

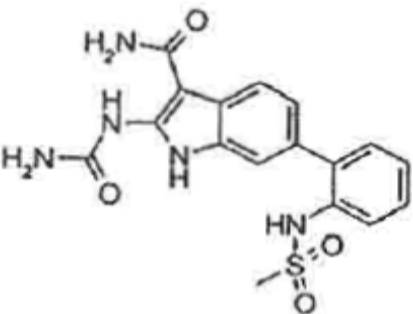
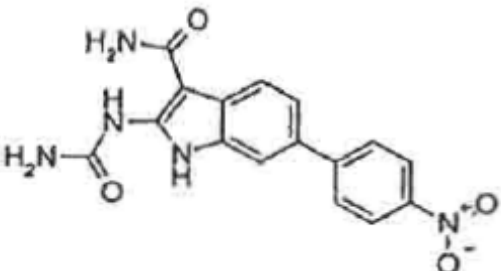
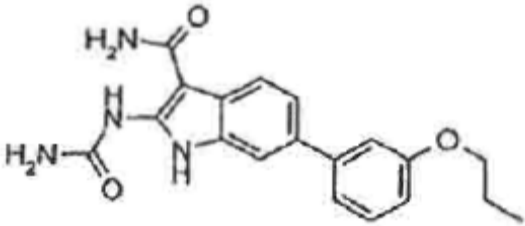
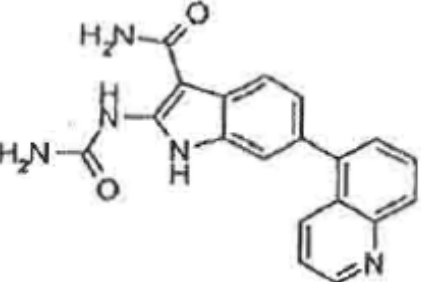
2-Aminocarbonilamino-6-(3-fluorofenil)carboxamida (Compuesto 4-11) 	indol-3- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,99 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,73 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-isopropiloxifenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-12) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 4,69 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 85, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,02 (br s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 85 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2-metilfenil)carboxamida (Compuesto 4-13) 	indol-3- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,26 (s, 3H), 6,94 (s, 2H), 7,01 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (br s, 2H), 7,21-7,24 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,67 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2-fluoro-4-metilfenil)carboxamida (Compuesto 4-14) 	indol-3- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,36 (s, 3H), 6,96 (s, 2H), 7,09-7,13 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,72 (s, 1H)

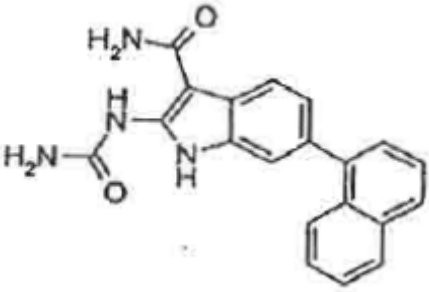
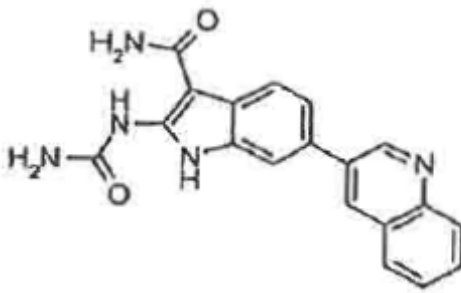
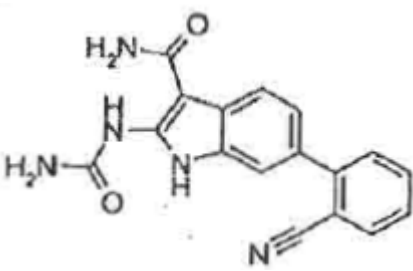
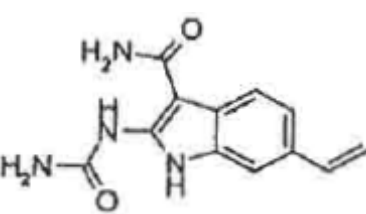
2-Aminocarbonilamino-6-(3-cianofenil) indol-3-carboxamida (Compuesto 4-15) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,01 (s, 2H), 7,08 (brs, 2H), 7,45 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,07 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,78 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-nitrofenil) indol-3-carboxamida (Compuesto 4-16) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,02 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,49 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12-8,16 (m, 2H), 8,41 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,80 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-metilsulfonilaminofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-17) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,04 (s, 3H), 6,97 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,15 (dt, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,48 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,76 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(tiofen-3-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-18) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,95 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,41 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,0, 3,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 3,1, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,64 (s, 1H)

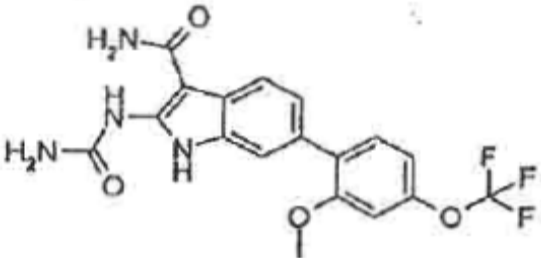
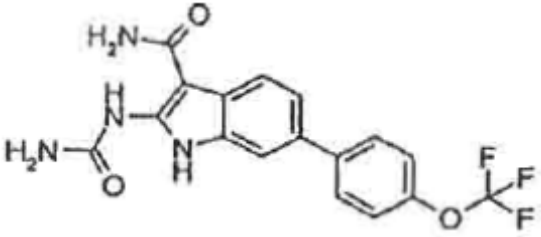
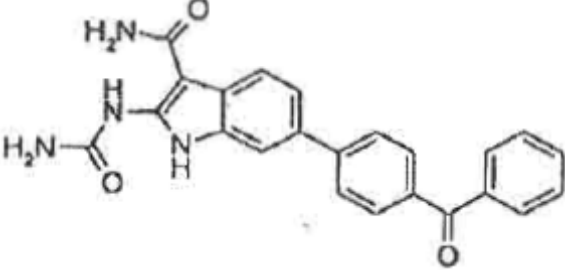
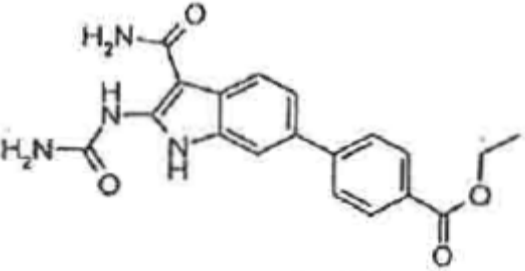
2-Aminocarbonilamino-6-(furan-2il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-19) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,56 (dd, J = 3,4, 1,6 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 3,4, 0,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 7,41 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,73 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(1-terc-butoxicarbonilpirrol-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-20) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 158 (s, 9H), 6,16 (m, 1H), 6,25 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 8,96 (brs, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-metiltiofen-3-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-21) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,55 (s, 3H), 6,93 (s, 2H), 7,01 (br s, 2H), 7,11 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 3,4, 0,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,67 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(furan-3-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-22) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,84 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,61 (s, 1H)

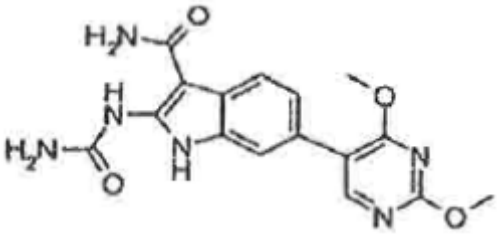
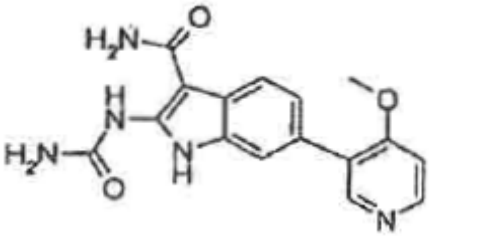
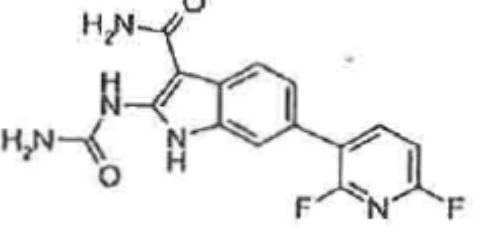
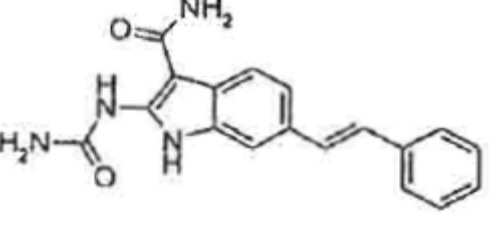
2-Aminocarbonilamino-6-(2-clorotiofen-3-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-23) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,76 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-benciloxifenil) indol-3-carboxamida (Compuesto 4-24) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,15 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 7,01 (brs, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,65 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-etoxicarbonilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-25) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,40 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,76 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-metiltiofen-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-26) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3H), 6,98 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,02 (brs, 2H), 7,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)

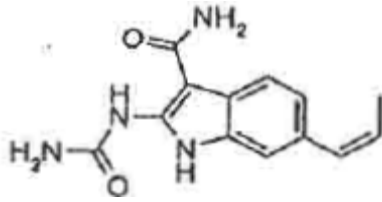
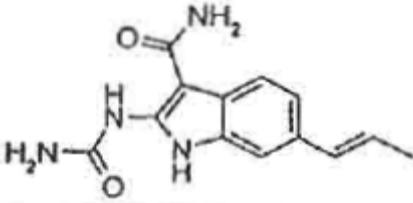
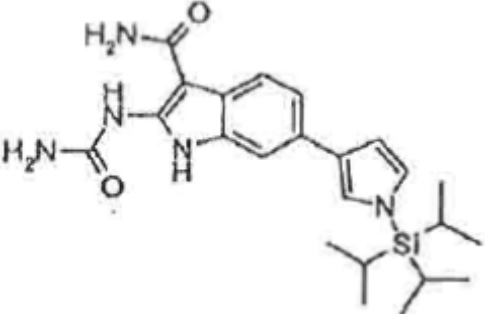
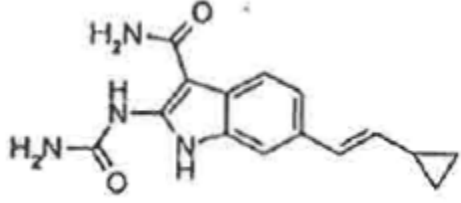
2-Aminocarbonilamino-6-(3-metilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-27) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H), 6,90 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-acetilaminofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-28) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,07 (s, 3H), 6,96 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,73 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-isopropilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-29) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 8H), 2,96 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,18 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,43 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-metilsulfonilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-30) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,24 (s, 3H), 7,01 (s, 2H), 7,06 (br s, 2H), 7,46 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H), 10,57 (s, 1H), 11,80 (s, 1H)

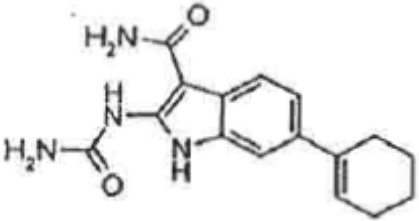
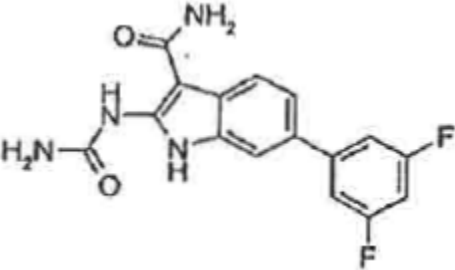
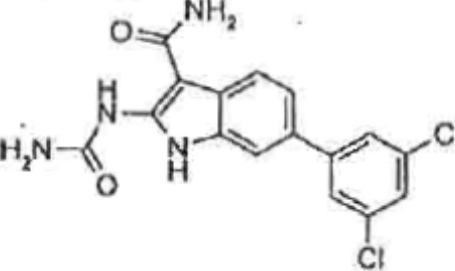
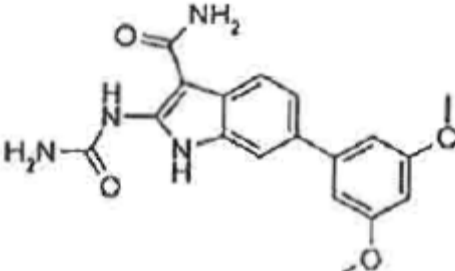
2-Aminocarbonilamino-8-(2-metilsulfonilaminofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-31) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,75 (s, 3H), 6,96 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,16 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,44 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-nitrofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-32) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,04 (s, 2H), 7,10 (brs, 2H), 7,49 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 10,59 (s, 1H), 11,84 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-propiloxifenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-33) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,75-1,78 (m, 2H), 4,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,86 (ddd, J = 7,8, 2,2, 0,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,19 (ddd, J = 7,8, 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(quinolin-5-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-34) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,01 (s, 2H), 7,06 (br s, 2H), 7,17 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 4,3, 1,2 Hz, 1H), 10,59 (s, 1H), 11,79 (s, 1H)

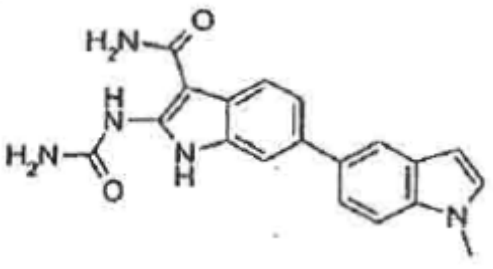
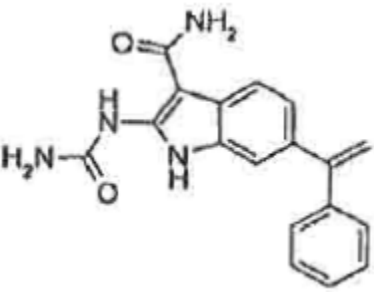
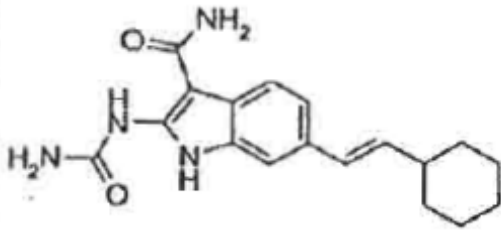
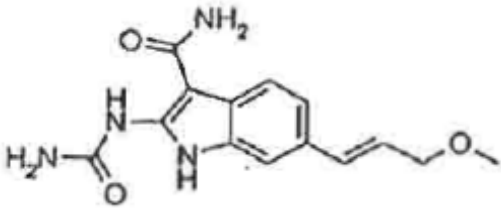
2-Aminocarbonilamino-6-(naftalen-1-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-35) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,99 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,16 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,50-7 61 (m, 2H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,75 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(quinolin-3-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-36) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,04 (s, 2H), 7,09 (brs, 2H), 7,59 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03-8,07 (m, 3H), 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,59 (s, 1H), 11,81 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2-cianofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-37) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,02 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 10,59(s, 1H), 11,86 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-vinilindol-3-carboxamida (Compuesto 4-38) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,10 (dd, J = 10,8, 1,1 Hz, 1H), 5,66 (dd, J = 17,6, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 17,6, 10,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,03 (br s, 2H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,63 (s, 1H)

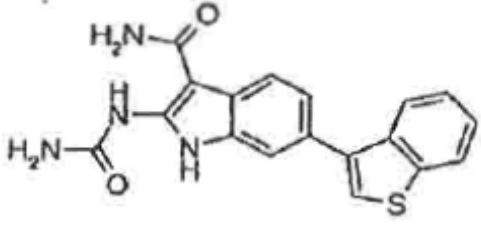
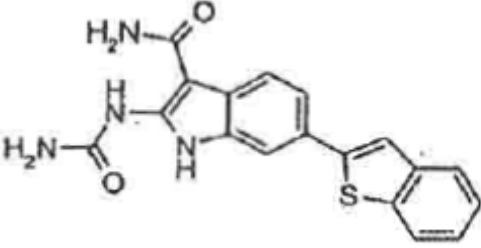
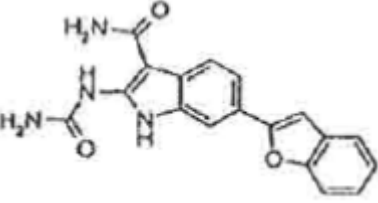
2-Aminocarbonilamino-6-(2-metoxi-4-trifluorometoxifenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-39) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,81 (s, 3H), 6,94 (s, 2H), 6,99 (br s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,67 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-trifluorometoxifenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-40) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,98 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,74 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-benzoilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-41) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,01 (s, 2H), 7,11 (brs, 2H), 7,49 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (t J = 7,4 Hz, 2H), 7,70 (tt, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,78-7,79 (m, 2H), 7,83-7,85 (m, 4H), 7,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,80 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-etoxicarbonilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-42) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSOd₆) δ 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,10 (brs, 2H), 7,45 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 10,57 (s, 1H), 11,78 (s, 1H)

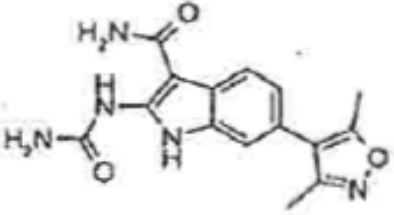
2-Aminocarbonilamino-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-43) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,95 (s, 6H), 6,95 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-metoxipiridin-3-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-44) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,90 (s, 3H), 6,98 (s, 2H), 7,08 (brs, 2H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,74 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2,6-difluoropiridin-3-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-45) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,00 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,27-7,58 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,81 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[(E)-estiril]indol-3-carboxamida (Compuesto 4-46) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,96 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,09 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)

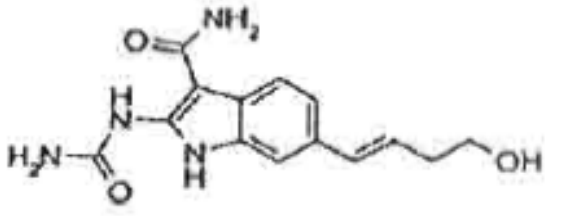
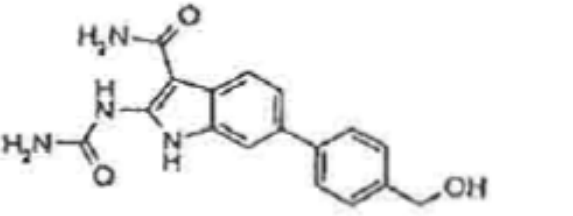
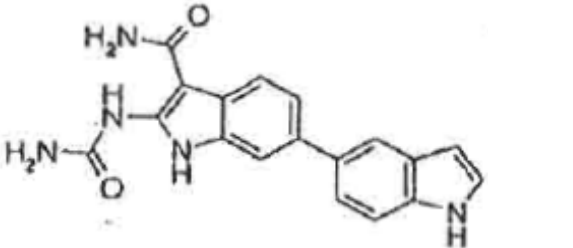
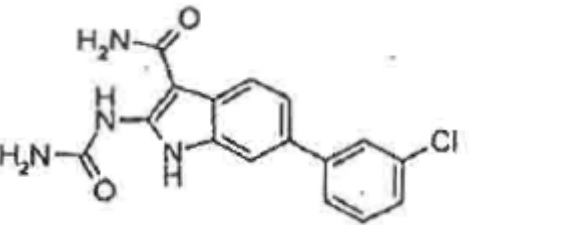
2-Aminocarbonilamino-6-[(2)-1-propenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 4-47) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,91 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 3H), 5,65 (m, 1H), 6,44 (dq, J = 11,6, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,91 (brs, 2H), 6,99 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,62 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[(E)-1-propenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 4-48) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,85 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 3H), 6,13 (dq, J = 15,6, 6,6 Hz, 1H), 6,41 (dq, J = 15,8, 1,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,59 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(1-triisopropilsililpirrol-3-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-49) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (d, J = 7,3 Hz, 18H), 1,49-1,57(m, 3H), 6,55 (dd, J = 2,4, 1,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,4, 1,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 7,00 (br s, 2H), 7,12 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,49(s, 1H), 11,49 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[(E)-2-ciclopropilvinil]indol-3-carboxamida (Compuesto 4-50) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,48 (dt, J = 7,9, 3,0 Hz, 2H), 0,77 (dt, J = 11,5, 3,0 Hz, 2H), 1,58 (m, 1H), 5,68 (dd, J = 15,9, 8,9 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,07 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,53 (s, 1H)

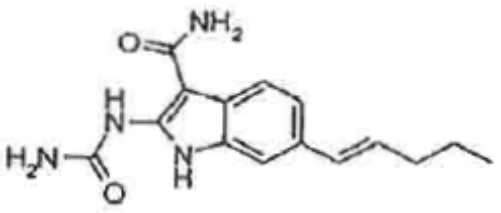
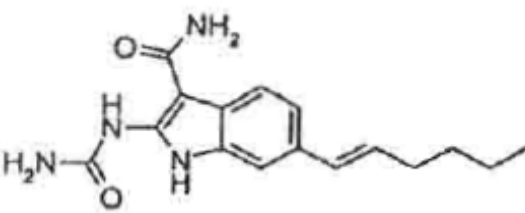
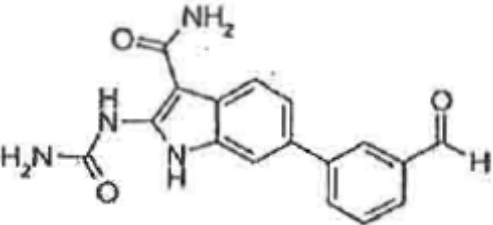
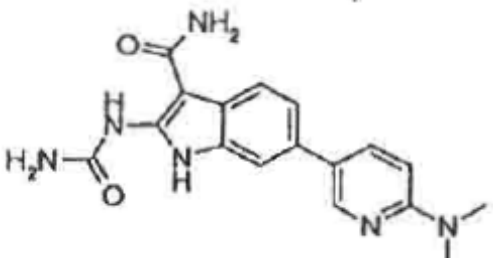
2-Aminocarbonilamino-6-(ciclohexen-1-il)indol-3-carboximida (Compuesto 4-51) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,60-1,64 (m, 2H), 1,71-1,77 (m, 2H), 2,17-2,19 (m, 2H), 2,37-2,40 (m, 2H), 6,07 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,13 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,54 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3,5-difluorofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-52) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,00 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,14 (tt, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,74 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-5-(3,5-diiclorofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-53) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,01 (brs, 2H), 7,11 (brs, 2H), 7,44 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,74 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3,5-dimetoxifenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-54) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,81 (s, 6H), 6,45 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,36 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)

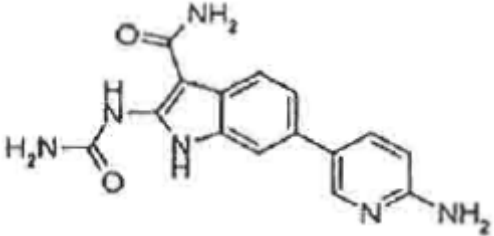
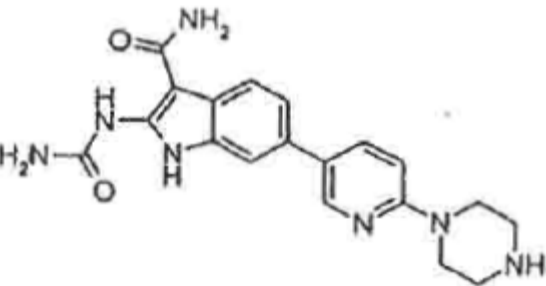
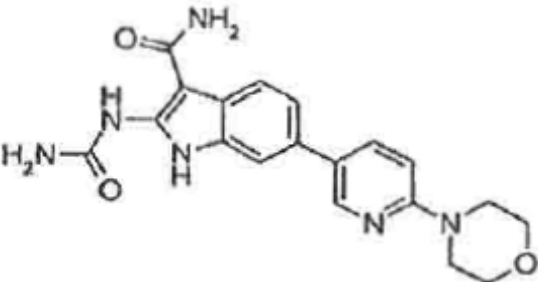
2-Aminocarbonilamino-6-(1-metilinol-5-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-55) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,81 (s, 3H), 8,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,93 (brs, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,34 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 6,5, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,63 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(1-fenilvinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-56) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 15 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,94 (brs, 2H), 7,00 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,31-7,40 (m, 5H), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,64 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[(E)-2-ciclohexilvinil]indol-3-carboxamida (Compuesto 4-57) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20-1,28 (m, 5H), 1,67-1,75 (m, 5H), 2,12 (m, 1H), 6,09 (dd, J = 16,0, 7,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,10 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,55 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[(E)-3-metoxi-1-propenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 4-58) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,28 (s, 3H), 4,03 (dd, J = 6,2, 1,2 Hz, 2H), 6,18 (dt, J = 16,0, 6,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,17 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,62 (s, 1H)

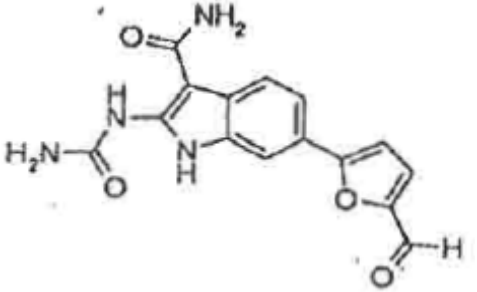
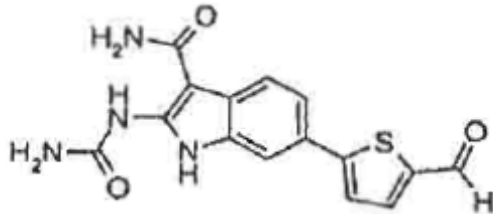
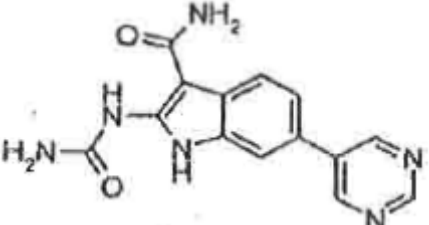
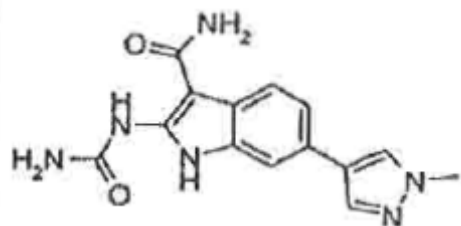
2-Aminocarbonilamino-6-(benzotiofen-3-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-59) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95-7,10 (brs, 4H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,77 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(benzotiofen-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-60) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,95-7,19 (brs, 4H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,92-7,97 (m, 2H), 10,56 (s, 1H), 11,82 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(benzofuran-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-61) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,03 (brs, 4H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,84 (s, 1H)

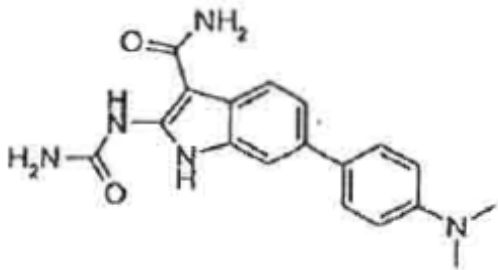
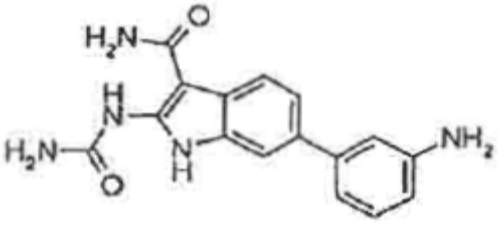
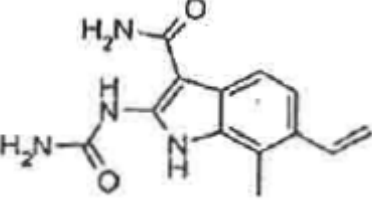
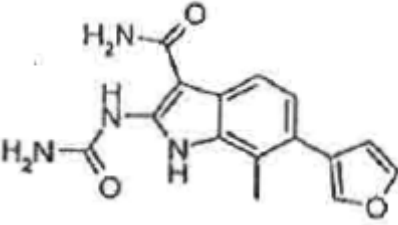
Aminocarbonilamino-6-(3,5-dimetilisoxasol-4-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-62) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 6,96 (s, 2H), 7,03 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,06 (brs, 2H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)
---	---

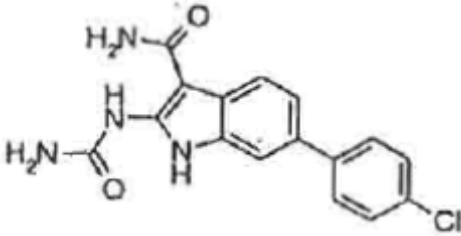
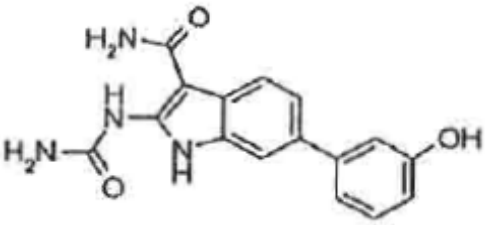
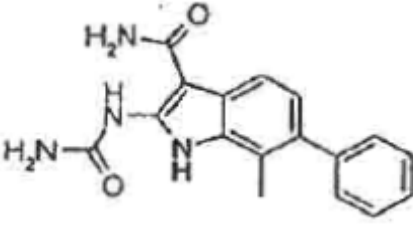
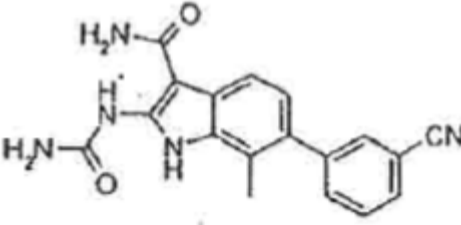
Aminocarbonilamino-6-[(E)-4-hidroxi-1-butenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 4-63) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32-2,35 (m, 2H), 3,49-3,54 (m, 2H), 4,57 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,14 (dt, J = 15,9, 7,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,11 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,57 (s, 1H)
Aminocarbonilamino-6-(4-hidroximetilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-64) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,17 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,95 (brs, 4H), 7,35 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
Aminocarbonilamino-6-(indol-5-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-65) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,48 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73-7,84 (m, 3H), 10,54 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 11,63 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-clorofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-66) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,99 (brs, 4H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57-7,68 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,73 (s, 1H)

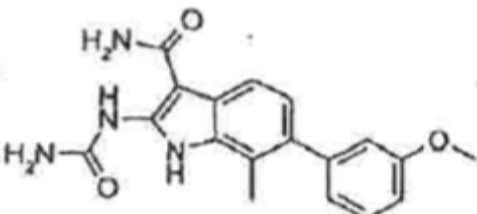
2-Aminocarbonilamino-8-[(E)-1-pentenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 4-67) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (td, J = 14,6, 7,0 Hz, 2H), 2,13-2,19 (m, 2H), 6,13 (dt, J = 15,9, 7,0 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,01 (brs, 2H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,58 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[(E)-1-hexenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 4-68) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30-1,46 (m, 4H), 2,19 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 6,13 (dt, J = 15,6, 6,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,10 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,55 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-formilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-69) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,00 (s, 2H), 7,07 (brs, 2H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,77 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2-dimetilaminopiridin-5-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-70) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,06 (s, 6H), 8,73 (dd, J = 9,0, 0,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76-7,78 (m, 2H), 8,38 (dd, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,83 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-(2-aminopiridin-5-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-71) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,94 (s, 2H), 6,52 (dd, J = 8,5, 0,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,24 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 2,6, 0,5 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,62 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[2-(piperazin-1-il)piridin-5-il]indol-3-carboxamida (Compuesto 4-72) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,81 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,44 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,06 (brs, 2H), 7,30 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 6,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,65 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2-morfolinopiridin-5-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-73) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,47 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,72 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,95 (brs, 2H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,65 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-(5-formilfuran-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-74) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,06 (s, 2H), 7,09 (brs, 2H), 7,12 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 11,91 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(5-formiltiofen-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-75) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,05 (brs, 4H), 7,51 (dd, $J = 8,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,86 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(pirimidin-5-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-76) 	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,03 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,50 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,09 (s, 2H), 9,12 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,82 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(1-metilpirazol-4-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-77) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,87 (s, 3H), 6,91 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,25 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,57 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-(4-dimetilaminofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-78) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,93 (s, 6H), 6,81 (dd, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,01 (brs, 2H), 7,28 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,60 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-aminofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-79) 	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 5,11 (s, 2H), 6,50 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,75 (dt, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,07 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,67 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-7-metil-6-vinilindol-3-carboxamida (Compuesto 4-80) 	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,39 (s, 3H), 5,21 (dd, $J = 11,1, 1,2$ Hz, 1H), 5,64 (dd, $J = 17,4, 1,2$ Hz, 1H), 6,96 (brs, 4H), 7,05 (dd, $J = 17,4, 11,1$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 10,39 (s, 1H), 11,19 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(furan-3-il)-7-metilindol-3-carboxamida (Compuesto 4-81) 	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,43 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,97 (brs, 4H), 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,22 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-(4-clorofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-82) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,98 (brs, 4H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,80-7,86 (m, 2H), 10,56 (s, 1H), 11,73 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-hidroxifenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-83) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,70 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (brs, 4H), 6,98-7,08 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-7-metil-6-fenilindol-3-carboxamida (Compuesto 4-84) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,34 (s, 3H), 8,84-7,08 (m, 5H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,22 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-cianofenil)-7-metilindol-3-carboxamida (Compuesto 4-85) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,35 (s, 3H), 7,02 (brs, 4H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,89-7,77 (m, 2H), 7,79-7,86 (m, 2H), 10,45 (s, 1H), 11,28 (s, 1H)

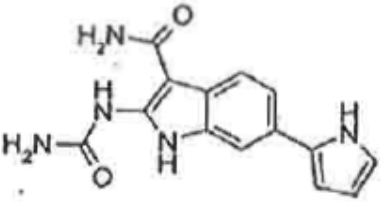
2-Aminocarbonilamino-6-(3-metoxifenil)-7-metilindol-3-carboxamida (Compuesto 4-86) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,34 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,65-6,95 (m, 3H), 6,98 (brs, 4H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,22 (s, 1H)
--	--

Ejemplo 5

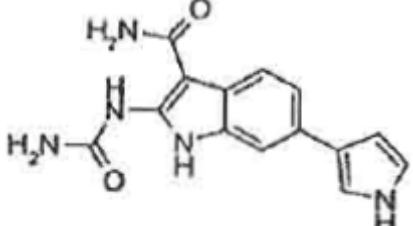
2-Aminocarbonilamino-6-(pirrol-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 5-1)

- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml, 6,7 mmol) a una disolución de 2-aminocarbonilamino-6-(1-terc-butoxicarbonilpirrol-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-20, 28 mg, 0,073 mmol) en diclorometano (0,5 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadieron disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (3,5 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (6,0 mg) en forma de un sólido blanquecino (rendimiento 29%).

10

2-Aminocarbonilamino-6-(pirrol-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 5-1) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,08 (dd, J = 5,5, 2,4 Hz, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 11,56 (s, 1H)
---	--

Como se describe a continuación, el Compuesto 5-2 se obtuvo de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 5-1, usando el Compuesto 4-49.

2-Aminocarbonilamino-6-(pirrol-3-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 5-2) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,36 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,99 (brs, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,48 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 11,46 (s, 1H)
---	--

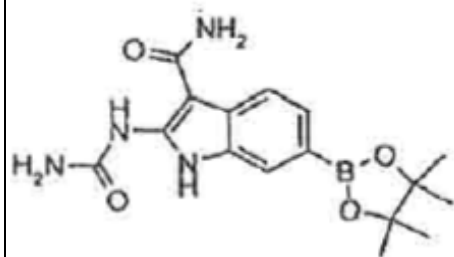
15

Ejemplo 6

Pinacol éster de ácido 2-aminocarbonilamino-3-carbamoiindol-6-borónico (Compuesto 6-1)

Una mezcla en disolución de 2-aminocarbonilamino-6-bromoindol-3-carboxamida (Compuesto 3-1. 5,3 g, 18 mmol), acetato de potasio (5,3 g, 54 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,0 g, 20 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,0 g, 0,90 mmol) en agua-1,4-dioxano (1:3, 300 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. Se añadió salmuera (100 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de una almohadilla Celite®. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con acetato de etilo (20 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,6 g) en forma de un sólido ligeramente pardo (rendimiento 43%).

Pinacol éster de ácido 2-aminocarbonilamino-3-carbamoiindol-6-borónico (Compuesto 6-1)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,30 (s, 12H), 6,96 (s, 2H), 7,01 (brs, 2H), 7,36 (dd, J = 8,0, 0,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)
---	--

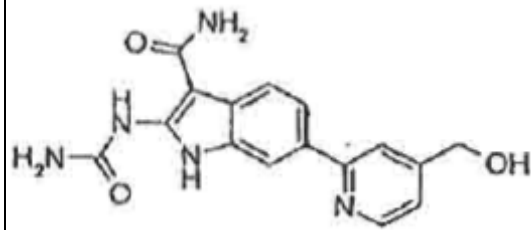


Ejemplo 7

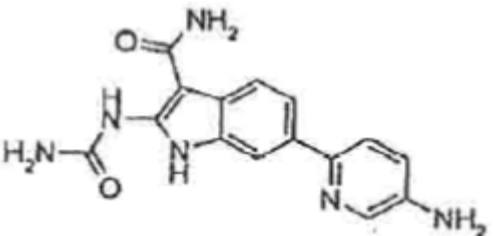
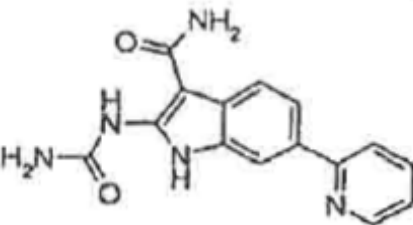
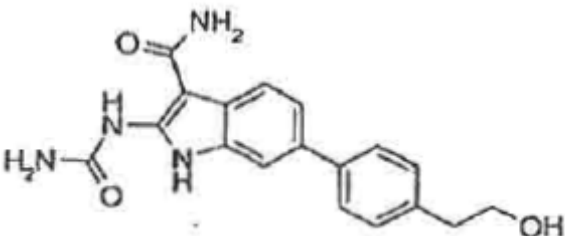
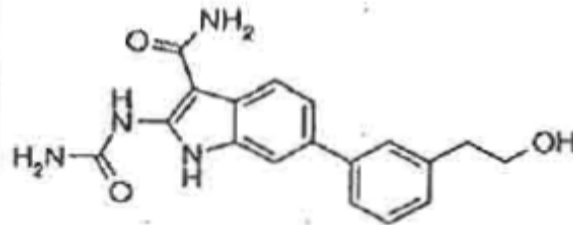
2-Aminocarbonilamino-6-(4-hidroximetilpiridin-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-1)

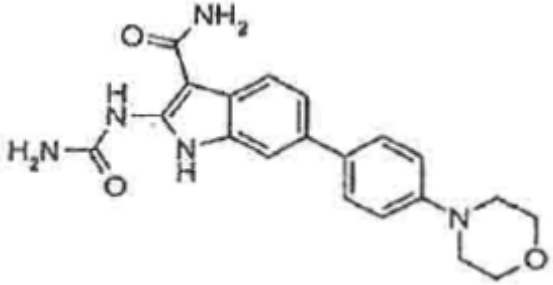
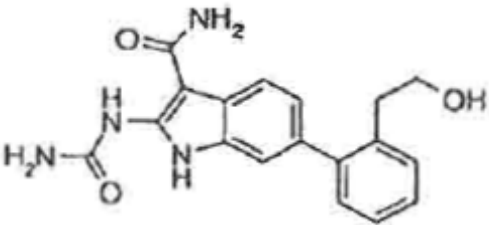
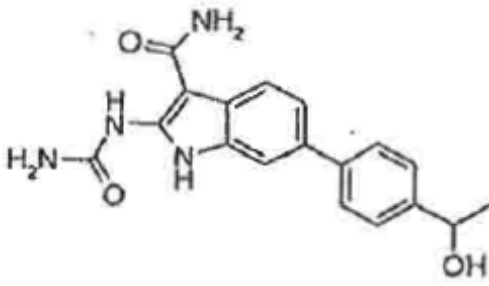
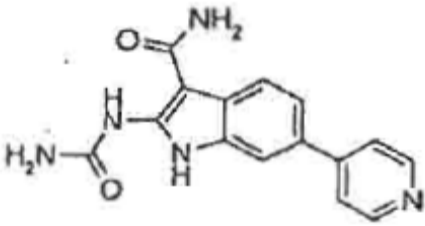
Una mezcla en disolución de pinacol éster de ácido 2-aminocarbonilamino-3-carbamoiindol-6-borónico (Compuesto 6-1, 90 mg, 0,26 mmol), carbonato de hidrógeno sódico (55 mg, 0,65 mmol), 2-bromopiridina-4-metanol (58 mg, 0,31 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0,013 mmol) en agua-1,4-dioxano (1:3, 15 ml) se agitó a 100°C durante 6 horas. Se añadió salmuera (5 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró a través de una almohadilla Celite®. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con etanol (2 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido pardo (rendimiento 23%).

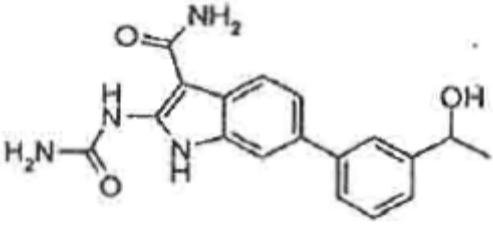
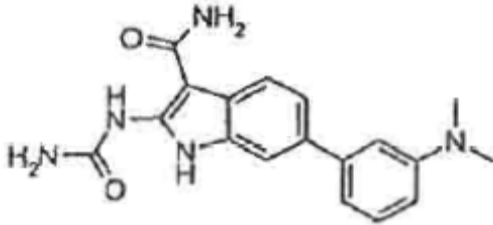
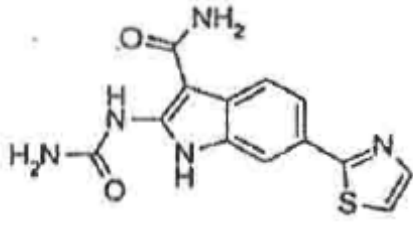
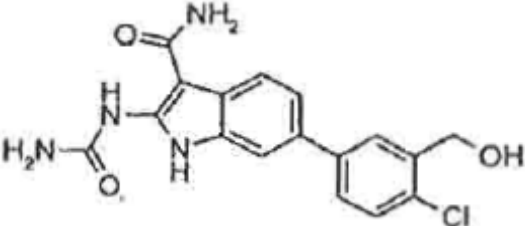
2-Aminocarbonilamino-6-(4-hidroximetilpiridin-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-1)	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,47 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,19 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,79-7,04 (m, 3H), 8,28 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 5,0, 0,5 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,77 (s, 1H)
---	---

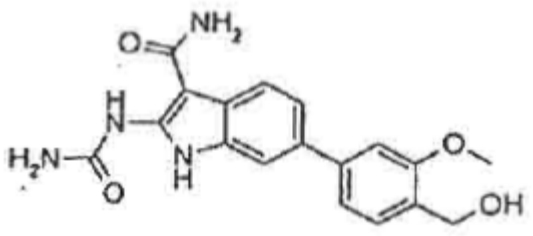
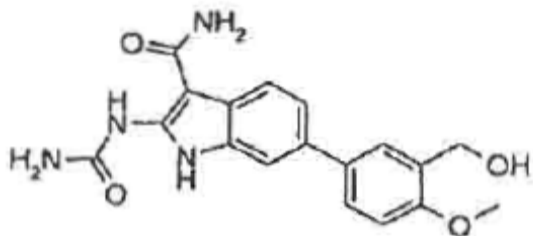
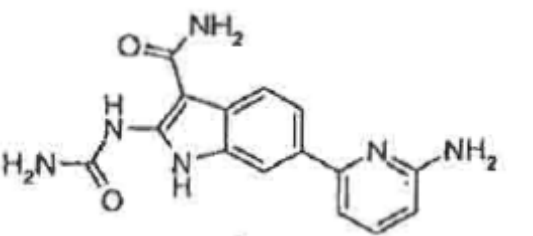
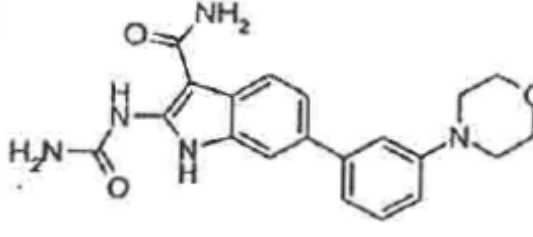


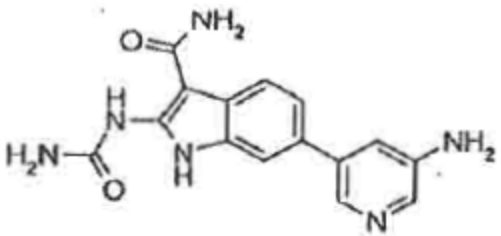
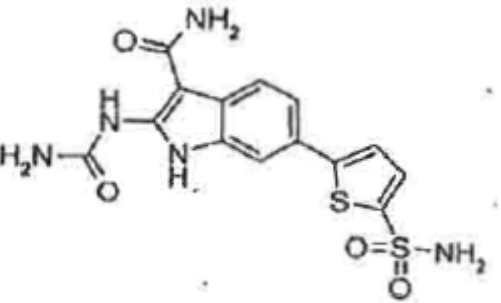
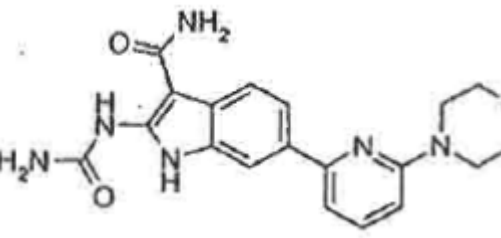
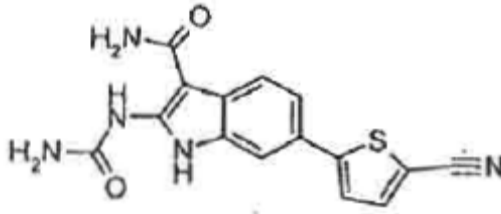
Como se describe a continuación, los Compuestos 7-2 ~ 7-47 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 7-1, usando reactivos comercialmente disponibles, los Compuestos de referencia 24-1 ~ 24-3, 25-1, 25-2, 27-1, 27-2. 28-1, 28-2, 29-1, 29-2 o 30-1 ~ 30-5 y el Compuesto 6-1.

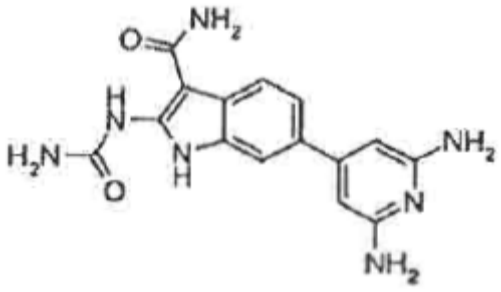
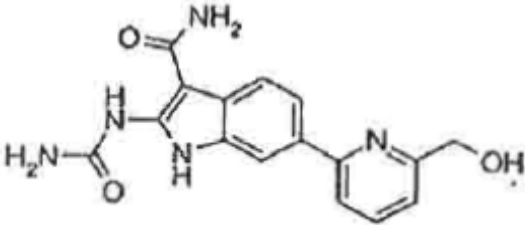
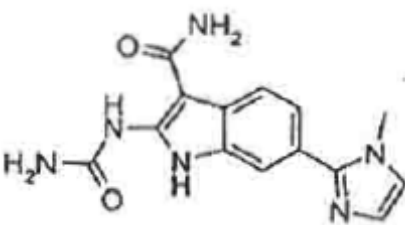
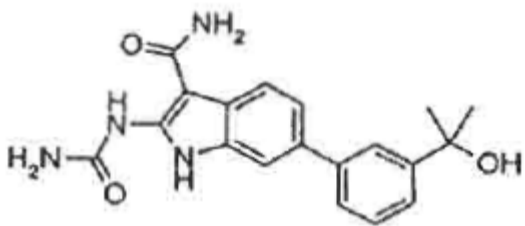
2-Aminocarbonilamino-6-(5-aminopiridin-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-2) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,31 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,95 (brs, 2H), 6,99 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,61 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(piridin-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-3) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,99 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,82-7,87 (m, 4H), 8,26 (s, 1H), 8,62 (td, J = 3,0, 1,8 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,76 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[4-(2-hidroxietil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-4) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,63 (td, J = 7,2, 5,2 Hz, 2H), 4,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,96 (brs, 2H), 7,29 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,79-7,80 (m, 2H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(2-hidroxietil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-5) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,79 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,68 (td, J = 7,0, 5,3 Hz, 2H), 4,67 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,15 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,33-7,34 (m, 2H), 7,36-7,36 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)

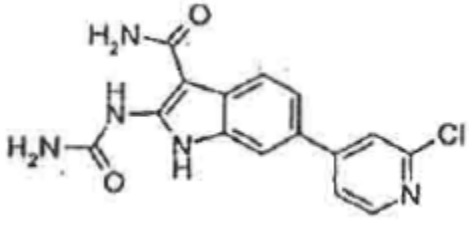
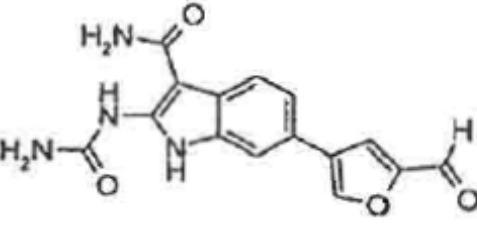
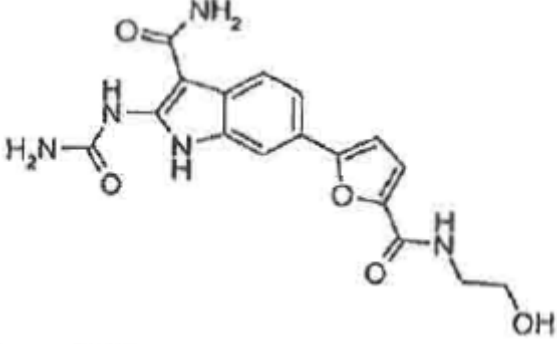
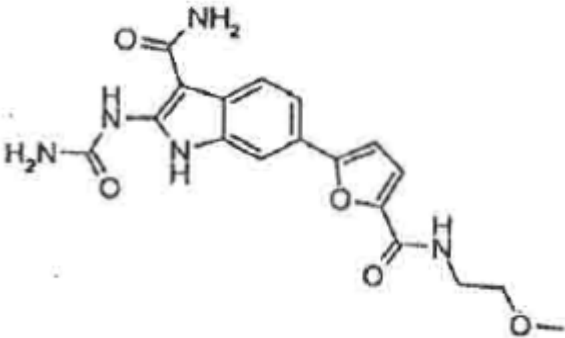
2-Aminocarbonilamino-6-(4-morfolinofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-6) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,14 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,76 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 6,93 (s, 2H), 6,99 (brs, 2H), 7,02 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,75-7,77 (m, 2H), 10,53 (s, 1H), 11,63 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[2-(2-hidroxietil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-7) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,46 (td, J = 7,4, 5,5 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,04 (brs, 2H), 7,17 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[4-(1-hidroxietil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-8) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 4,78 (m, 1H), 5,15 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,34 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 6,2, 2,0 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 6,2, 2,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(piridin-4-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-9) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,02 (s, 2H), 7,09 (brs, 2H), 7,51 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 10,58 (s, 1H), 11,61 (s, 1H)

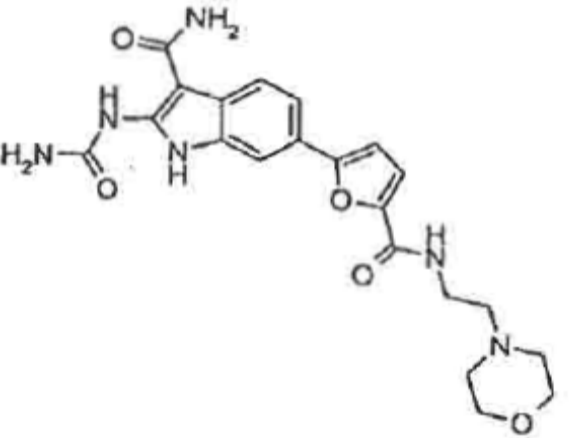
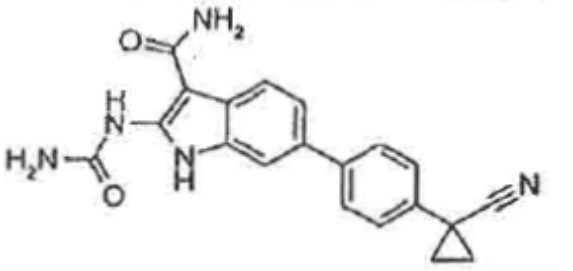
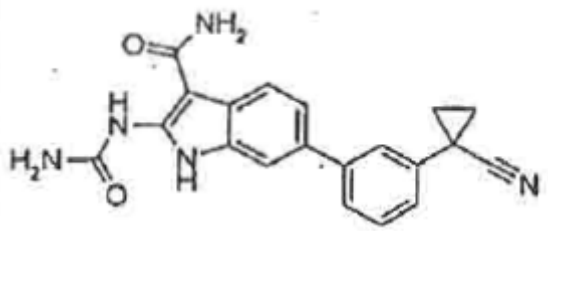
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(1-hidroxietil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-10) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,21 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,26 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (dt J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-dimetilaminofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-11) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,98 (s, 6H), 6,69 (m, 1H), 6,91-6,92 (m, 4H), 6,94 (brs, 2H), 7,24 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,66 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(tiazol-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-12) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,02 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,64-7,65 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,88 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-cloro-3-hidroximetilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-13) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,47 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,99 (brs, 2H), 7,36 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,82-7,84 (m, 2H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,74 (s, 1H)

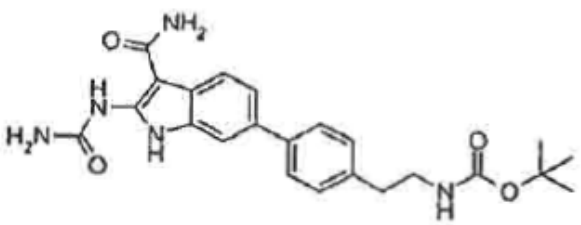
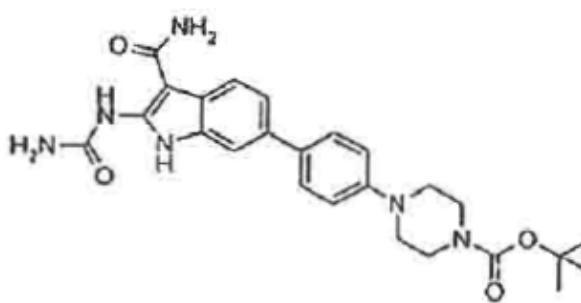
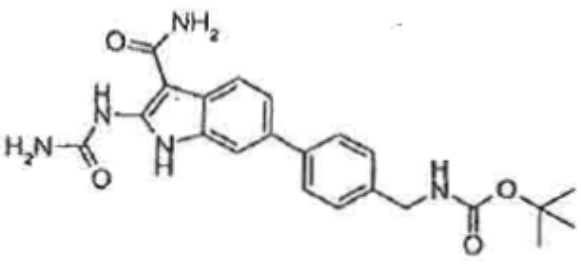
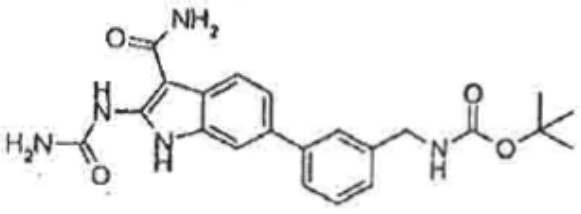
2-Aminocarbonilamino-6-(4-hidroximetil-3-metoxifenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-14) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,67 (s, 3H), 4,52 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,98 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-hidroximetil-4-metoxifenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-15) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,81 (s, 3H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,07 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,66 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(6-aminopiridin-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-16) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,88 (s, 2H), 6,35 (dd, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,95 (brs, 2H), 6,97 (dd, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-morfolinofenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-17) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,18 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 6,96-6,99 (m, 5H), 7,08 (dt, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,66 (s, 1H)

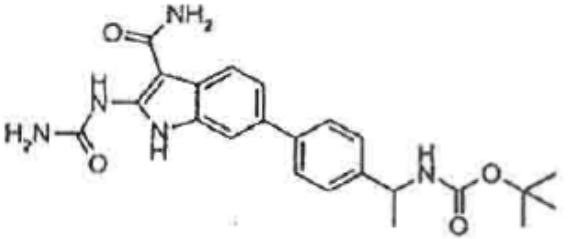
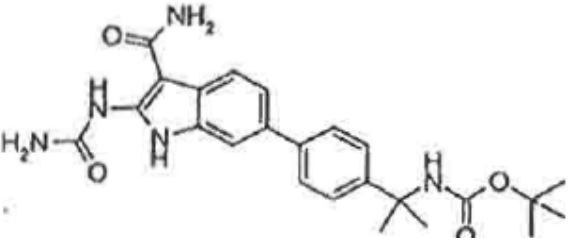
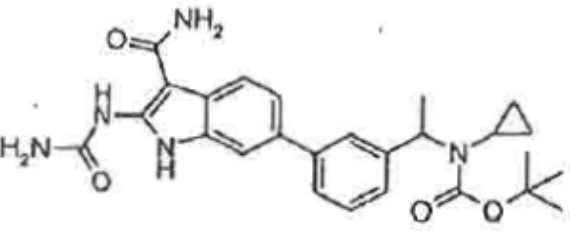
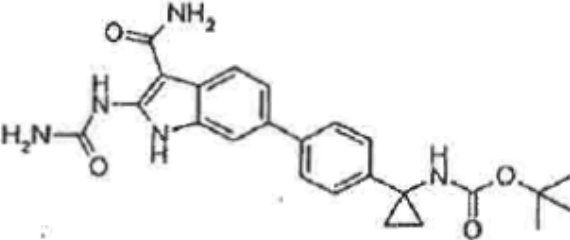
2-Aminocarbonilamino-6-(5-aminopiridin-3-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-18) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,37 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,12 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,73 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(5-aminosulfoniltiofen-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-19) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,01 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,36 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,81 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(6-morfolinopiridin-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-20) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,56 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 0,96 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,74 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(5-cianotiofen-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-21) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,04 (s, 2H), 7,07 (brs, 2H), 7,46 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,85 (s, 1H)

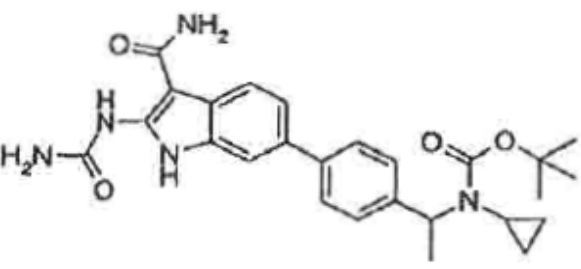
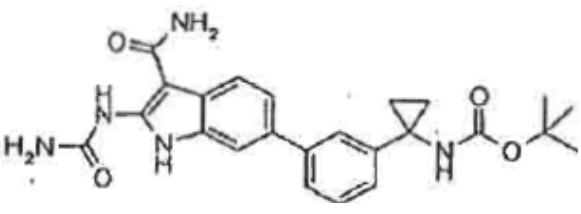
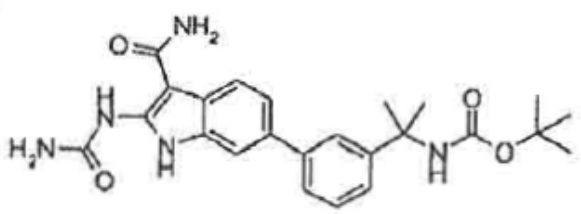
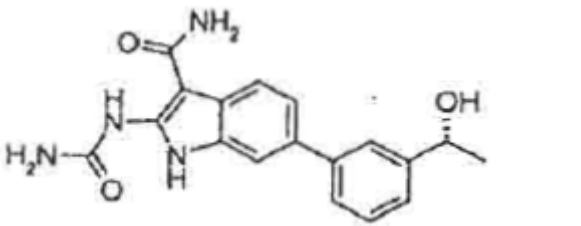
2-Aminocarbonilamino-6-(2,6-diaminopiridin-4-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-22) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,39 (s, 4H), 5,92 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,23 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,67 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(6-hidroximetilpiridin-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-23) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,41 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80-7,81 (m, 2H), 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,76 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(1-metilimidazol-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-24) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,74 (s, 3H), 6,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,20 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,76 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-25) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,48 (s, 6H), 5,05 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,96 (brs, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,44 (dt, J = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)

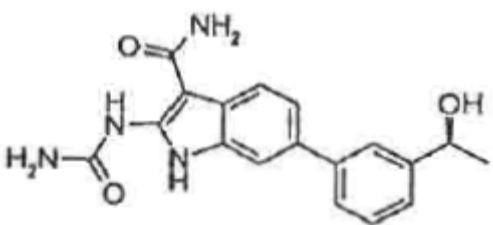
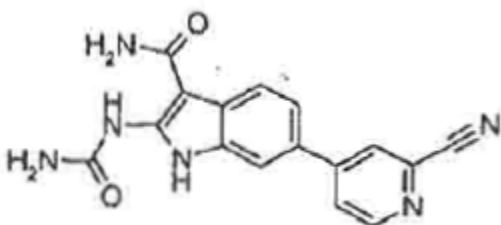
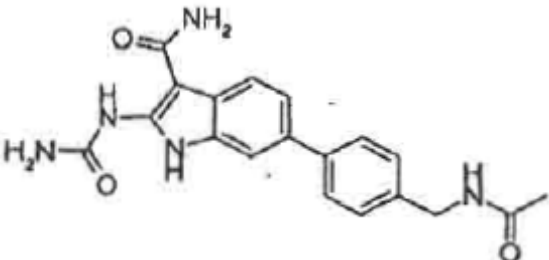
2-Aminocarbonilamino-6-(2-cloropiridin-4-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-26) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,04 (brs, 4H), 7,57 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,83 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2-formilfuran-4-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-27) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,99 (s, 2H), 7,10 (brs, 2H), 7,40 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,89 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,67 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[5-(2-hidroxietilaminocarbonil)furan-2-il]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-28) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,34-3,35 (m, 2H), 3,51-3,53 (m, 2H), 4,78 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,16 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,77 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[5-(2-metoxietilaminocarbonil)furan-2-il]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-29) 	¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 3,28 (s, 3H), 3,43 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,46-3,48 (m, 2H), 6,84 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,17 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,39 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,77 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-[5-(2-morfolinoetilaminocarbonil)furan-2-il]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-30) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,43 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,39 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,84 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,14 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,76 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[4-(1-cianociclopropil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-31) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,54 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 2H), 1,77 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,99 (brs, 2H), 7,36 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(1-cianociclopropil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-32) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,60 (dd, J = 7,9, 5,2 Hz, 2H), 1,79 (dd, J = 7,9, 5,2 Hz, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,25 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,72 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-[4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-33) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (s, 9H), 2,72 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,16-3,18 (m, 2H), 6,91 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,26 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,79-7,80 (m, 2H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-8-[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-34) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,43 (s, 9H), 3,14 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,48 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 6,92 (s, 2H), 6,95 (brs, 2H), 7,03 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 2H), 7,76-7,77 (m, 2H), 10,53 (s, 1H), 11,62 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[4-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-35) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (s, 9H), 4,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,95 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,79-7,81 (m, 2H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-36) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (s, 9H), 4,20 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,81-7,82 (m, 2H), 10,55 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-[4-(1-terc-butoxicarbonilaminoetil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-37) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 4,84 (m, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-38) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (s, 9H), 1,53 (s, 6H), 6,94 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[3-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropilamino)etil]fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-39) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,54-0,64 (m, 4H), 1,33 (s, 9H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,50 (m, 1H), 5,05 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,81-7,82 (m, 2H), 10,55 (s, 1H), 11,72 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino ciclopropil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-40) 	¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1,13-1,15 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 6,94 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 10,54 (s, 1H), 11,67 (s, 1H)

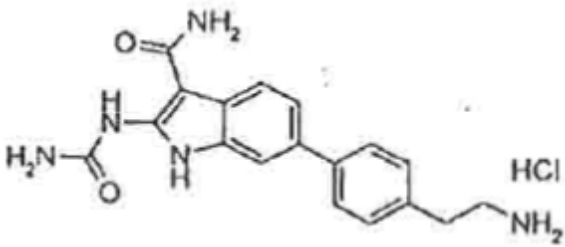
2-Aminocarbonilamino-6-[4-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropilamino)etil]fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-41) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,45 (m, 1H), 0,57-0,59 (m, 2H), 0,68 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,64 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,44 (m, 1H), 5,04 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,96 (brs, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(1-terc-butoxi carbonilaminociclopropil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-42) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07-1,07 (m, 2H), 1,17-1,18 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 6,96 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,80-7,82 (m, 2H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil) fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-43) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 0,95 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,26 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[(1H)-3-(1-hidroxietil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-44) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 4,79 (m, 1H), 5,20 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,26 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 85 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-[(1S)-3-(1-hidroxietil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-45) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 4,79 (m, 1H), 5,50 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,26 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2-cianopiridin-4-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-46) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,07 (brs, 4H), 7,64 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,60 (s, 1H), 11,87 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-acetilaminometilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 7-47) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 4,28 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 2H), 7,80-7,81 (m, 2H), 8,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)

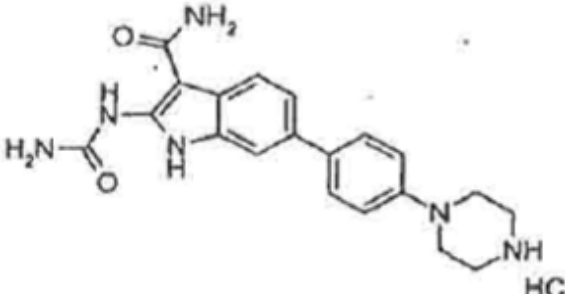
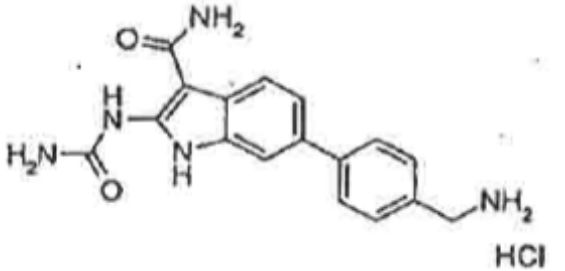
Ejemplo 8

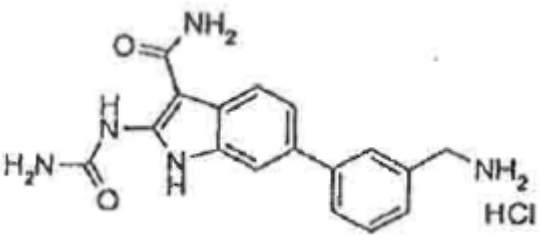
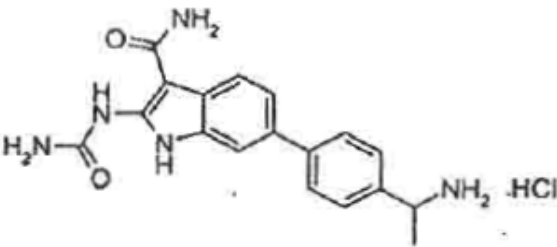
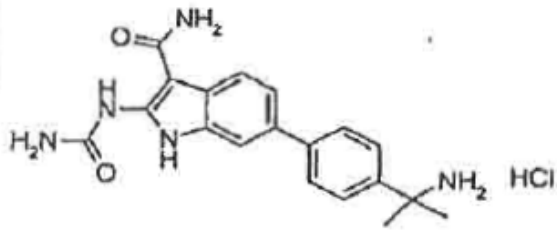
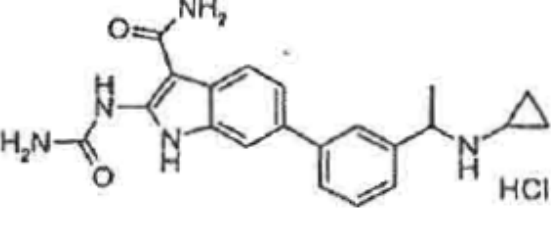
Hidrocloreto de 2-aminocarbonilamino-6-[4-(2-aminoetil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 8-1)

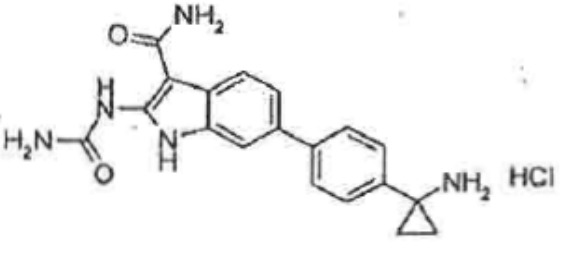
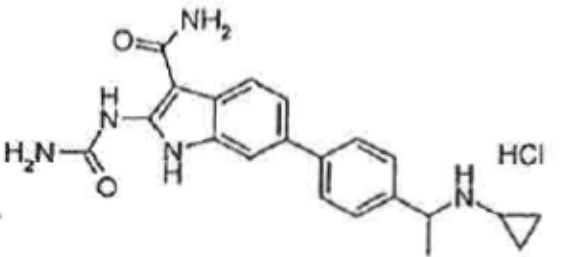
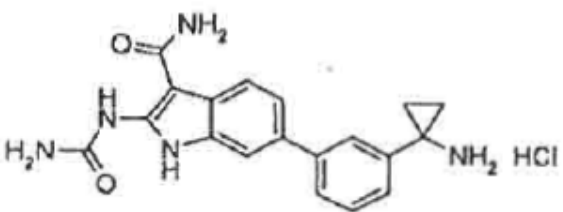
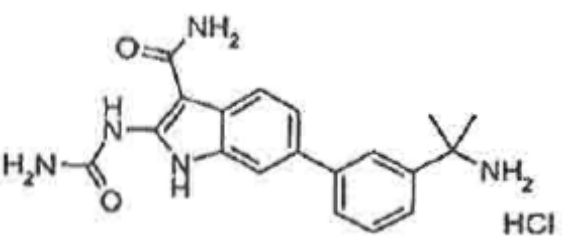
- 5 Se añadió disolución de dioxano en cloruro de hidrógeno 4 N (15 ml) a 2-aminocarbonilamino-6-[4-2-terc-butoxicarbonilaminoetil]fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 7-33, 65 mg, 0,15 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el sólido precipitado se lavó con acetato de etilo (3 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (56 mg) cuantitativamente en forma de un sólido ligeramente amarillo,

Hidrocloruro de 2-aminocarbonilamino-6-[4-(2-aminoetil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 8-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,90-2,95 (m, 2H), 3,06-3,08 (m, 2H), 6,98 (brs, 4H), 7,34-7,36 (m, 3H), 7,60 (dd, J = 6,3, 2,0 Hz, 2H), 7,79-7,82 (m, 2H), 8,01 (s, 3H), 10,55 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)
--	---

Como se describe a continuación, Los Compuestos 8-2 ~ 8-11 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 8-1, usando los Compuestos 7-34 ~ 7-43.

Hidrocloruro de 2-aminocarbonilamino-6-[4-(piperazin-1-il)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 8-2) 	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,24 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,40 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 6,95 (s, 2H), 7,01 (brs, 2H), 7,08 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,06 (s, 2H), 10,54 (s, 1H), 11,64 (s, 1H)
Hidrocloruro de 2-aminocarbonilamino-6-(4-aminometilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 8-3) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4,05-4,07 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,38 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,68 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 3H), 10,55 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)

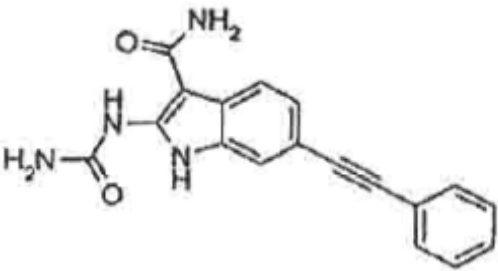
Hidrocloruro de 2-aminocarbonilamino-6-(3-aminometilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 8-4) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4,10-4,12 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,85-7,86 (m, 2H), 8,32 (s, 3H), 10,56 (s, 1H), 11,73 (s, 1H)
Hidrocloruro de 2-aminocarbonilamino-6-[4-(1-aminoetil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 8-5) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 4,44 (m, 1H), 6,98 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,38 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 3H), 10,55 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)
Hidrocloruro de 2-aminocarbonilamino-6-[4-(1-amino-1-metiletil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 8-6) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,68 (s, 6H), 6,99 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,39 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 3H), 10,55 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)
Hidrocloruro de 2-aminocarbonilamino-6-[3-(1-N-ciclopropilaminoetil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 8-7) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,68-0,93 (m, 4H), 1,66 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,50 (m, 1H), 4,52 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,42 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88-7,87 (m, 2H), 9,25 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,73 (s, 1H)
Hidrocloruro de 2-aminocarbonilamino-6-[4-(1-aminociclopropil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 8-8) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H),

	8,82 (s, 3H), 10,55 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)
Hidrocloruro de 2-aminocarbonilamino-6-[4-(1-N-ciclopropilaminoetil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 8-9) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,67-0,71 (m, 2H), 0,84 (m, 1H), 0,94 (m, 1H), 1,64 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,44 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,39 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)
Hidrocloruro de 2-aminocarbonilamino-6-[3-(1-aminociclopropil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 8-10) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,34 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,90 (s, 3H), 10,55 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)
Hidrocloruro de 2-aminocarbonilamino-6-[3-(1-amino-1-metiletil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 8-11) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,70 (s, 6H), 6,99 (s, 2H), 7,06 (brs, 2H), 7,44 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (dt, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,59 (s, 3H), 10,56 (s, 1H), 11,72 (s, 1H)

Ejemplo 9

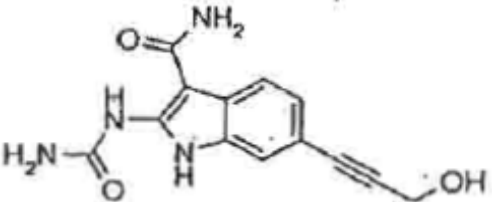
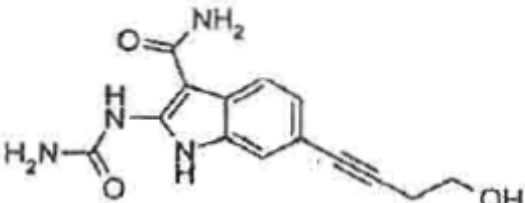
2-Aminocarbonilamino-6-feniletindol-3-carboxamida (Compuesto 9-1)

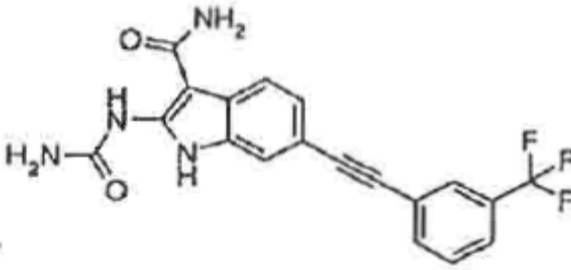
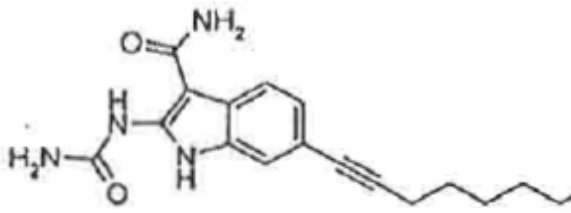
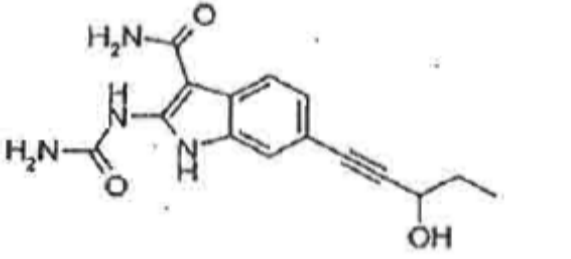
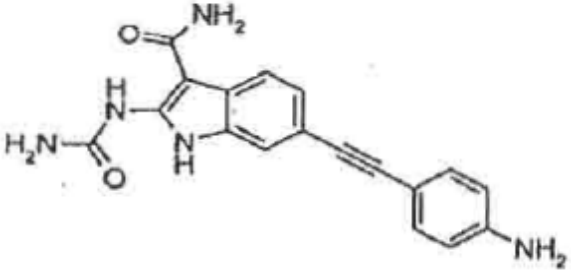
- 5 Una mezcla en disolución de 2-aminocarbonilamino-6-bromoindol-3-carboxamida (Compuesto 3-1, 50 mg, 0,17 mmol), carbonato de potasio (36 mg, 0,26 mmol), yoduro de cobre (I) (3,0 mg, 0,017 mmol), fenilacetileno (22 μ L, 0,20 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,017 mmol) en agua-1,4-dioxano (1:3, 5 ml) se agitó a 100°C durante 3,5 horas. Se añadió salmuera (5 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró a través de una almohadilla Celite®. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con una mezcla en disolución de etanol y cloroformo (etanol / cloroformo = 1 / 2, 3 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (23 mg) en forma de un sólido ligeramente pardo (rendimiento 43%).

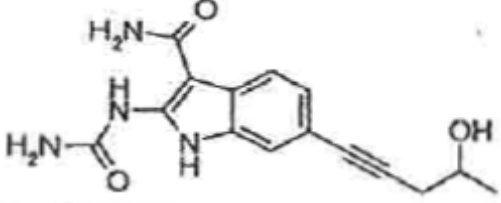
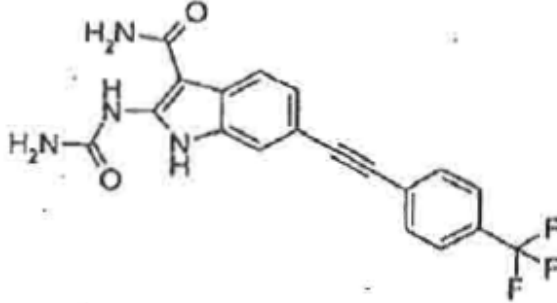
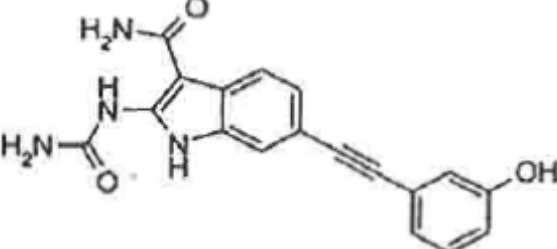
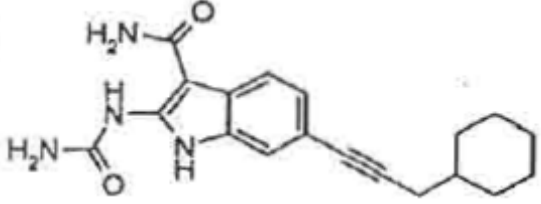
2-Aminocarbonilamino-6-feniletilindol-3-carboxamida (Compuesto 9-1)	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,01 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,22 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,54 (dt, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,82 (s, 1H)
	

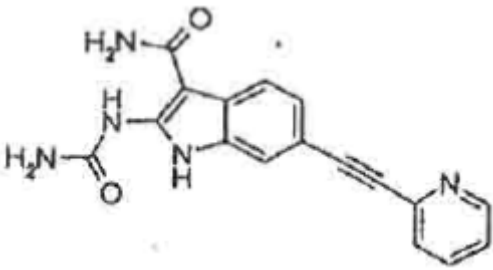
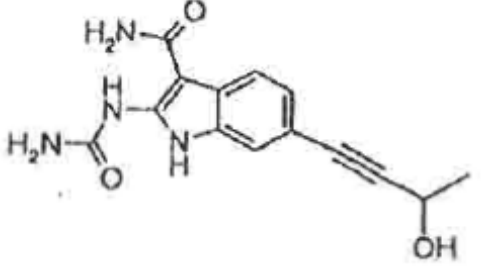
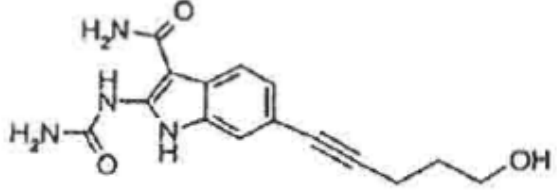
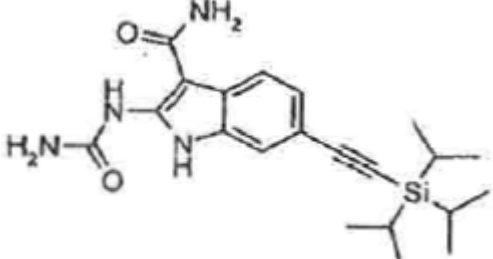
10

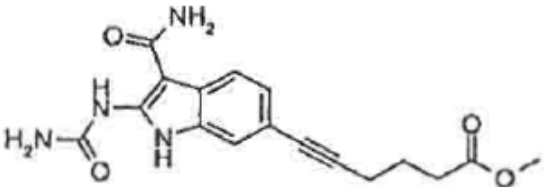
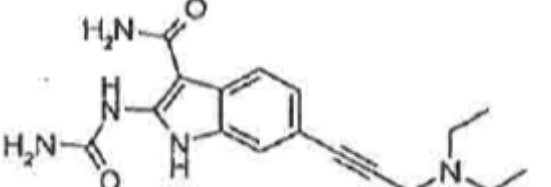
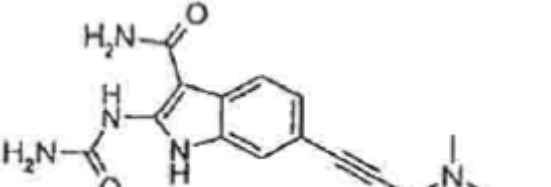
Como se describe a continuación, los Compuestos 9-2 - 9-18 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 9-1, usando reactivos comercialmente disponibles y el Compuesto 3-1.

2-Aminocarbonilamino-6-(3-hidroxi-1-propinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-2)	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 15 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,76 (s, 1H)
	
2-Aminocarbonilamino-6-(4-hidroxi-1-butinil)indol-3-carboxamido (Compuesto 9-3)	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,58 (td, J = 6,9, 5,5 Hz, 2H), 4,87 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,96 (brs, 2H), 7,05 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 85 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)
	

2-Aminocarbonilamino-6-(3-trifluorometilfeniletinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-4) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,03 (s, 2H), 7,09 (brs, 2H), 7,27 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,86 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(1-octinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-5) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23-1,32 (m, 4H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,50-1,58 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,94 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,03 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-hidroxi-1-pentinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-6) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,62-1,70 (m, 2H), 4,37 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,75 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-aminofeniletinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-7) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,48 (s, 2H), 6,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,99 (brs, 2H), 7,13 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,74 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-(4-hidroxi-1-pentil)indol -3-carboxamido (Compuesto 9-8) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 120 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 2,39-2,43 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 4,82 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,05 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-trifluorometilfeniletinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-9) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,03 (s, 2H), 7,08 (brs, 2H), 7,27 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76-7,77 (m, 4H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,87 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-hidroxifeniletinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-10) 	¹H-NMR (400M Hz, DMSO-d₆) δ 6,79 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 1-2 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 6,0, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,20-7,21 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,65 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,81 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-ciclohexil-1-propinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-11) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11-1,20 (m, 5H), 1,51 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,69-1,72 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 2,31 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,94 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,03 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-(piridin-2-iletinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-12) 	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,04 (s, 2H), 7,06 (brs, 2H), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 7,9, 4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 8,59 (m, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,88 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-hidroxi-1-butinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-13) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 4,59 (m, 1H), 5,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 7,01 (br s, 2H), 7,06 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,75 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(5-hidroxi-1-pentinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-14) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,65-1,72 (m, 2H), 2,45 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 4,53 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,04 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (brs, 2H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-triisopropilsililetinilindol-3-carboxamida (Compuesto 9-15) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (m, 21H), 6,99 (s, 2H), 7,06 (brs, 2H), 7,10 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,77 (s, 1H)

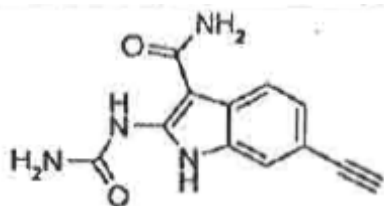
2-Aminocarbonilamino-6-(5-metoxycarbonil-1-pentinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-16) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,68-1,89 (m, 2H), 2,41-2,49 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 6,95 (s, 2H), 7,01 (brs, 2H), 7,04 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-dietilamino-1-propinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-17) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 2,55 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 3,58 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,72 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-dimetilamino-1-propinil)indol-3-carboxamida (Compuesto 9-18) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,74 (s, 1H)

Ejemplo 10

2-Aminocarbonilamino-6-etinilindol-3-carboxamida (Compuesto 10-1)

- 5 Se añadió disolución de fluoruro de tetrabutilamonio y tetrahidrofurano 1,0 M (15 ml, 15 mmol) a una disolución de 2-aminocarbonilamino-6-isopropilsilietinilindol-3-carboxamida (Compuesto 9-15, 4,0 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (180 ml), y la mezcla se agitó a 75°C durante 2,5 horas. Se añadió agua (180 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (180 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (180 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con una
- 10 mezcla en disolución de cloroformo (etanol / cloroformo = 1 / 3, 55 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,2 g) en forma de un sólido ligeramente pardo (rendimiento 90%).

2-Aminocarbonilamino-6-etinilindol-3-carboxamida (Compuesto 10-1)	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,96 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 7,08 (brs, 2H), 7,12 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H),
--	---

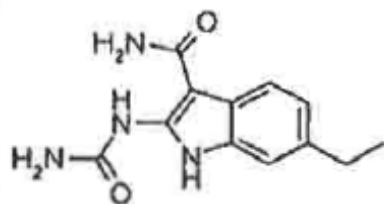


Ejemplo 11

2-Aminocarbonilamino-6-etilindol-3-carboxamida (Compuesto 11-1)

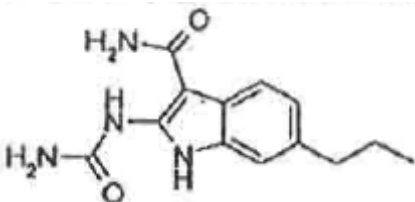
- 5 Se añadió paladio sobre carbono activado al 5% (19 mg) a una disolución de 2-aminocarbonilamino-6-vinilindol-3-carboxamida (Compuesto 4-38, 18 mg, 0,073 mmol) en metanol (3 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Luego la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite®, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (9,3 mg) en forma de un sólido blanquecino (rendimiento 52%).

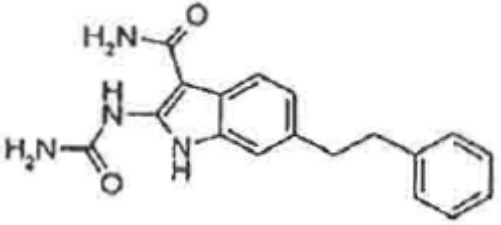
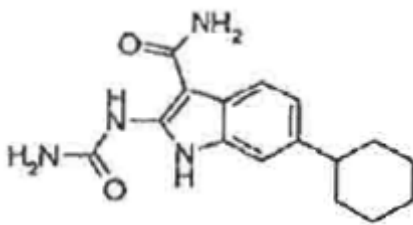
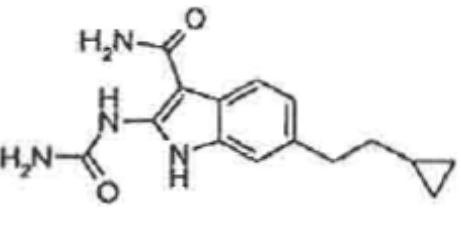
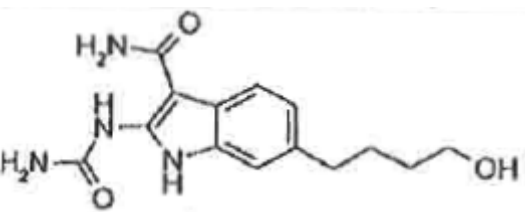
2-Aminocarbonilamino-6-etilindol-3-carboxamida (Compuesto 11-1)	¹ H-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,66 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,93 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,99 (brs, 2H), 7,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,52 (s, 1H)
--	---

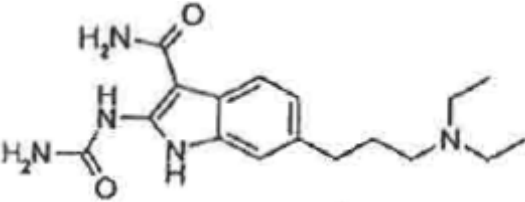
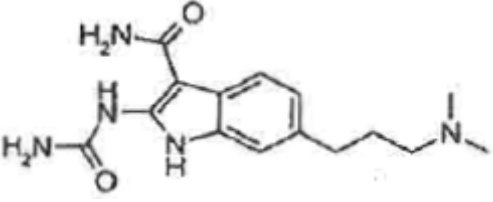
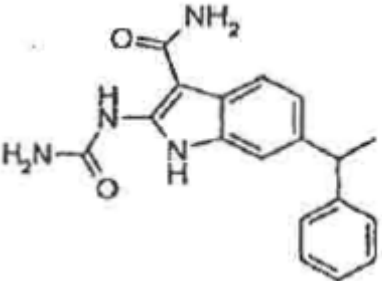
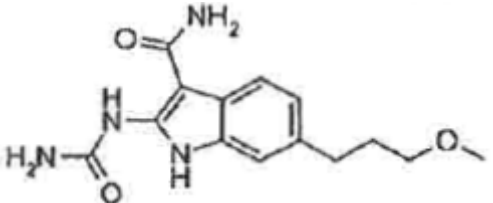


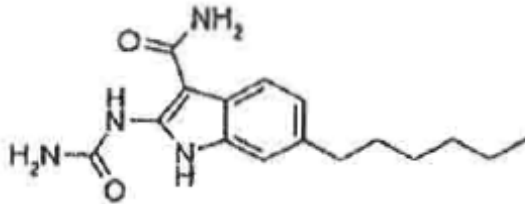
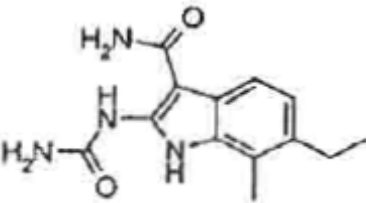
- 10 Como se describe a continuación, los Compuestos 11-2 m 11-12 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 11-1, usando los Compuestos 4-46, 4-48, 4-50, 4-51, 4-56, 4-58, 4-63, 4-68, 4-80, 9-17 y 9-18.

2-Aminocarbonilamino-6-propilindolo-3-carboxamida (Compuesto 11-2)	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,90 (t, = 7,3 Hz, 3H), 1,58-1,61 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,84 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (brs, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,47 (s, 1H)
---	--



2-Aminocarbonilamino-6-(2-feniletíl)indol-3-carboxamida (Compuesto 11-3) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,89-2,90 (m, 4H), 6,85 (s, 2H), 6,93 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (brs, 2H), 7,16 (tt, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 4H), 7,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,48 (s, 1H), 11,49 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-ciclohexilindol-3-carboxamida (Compuesto 11-4) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-1,41 (m, 5H), 1,63-1,81 (m, 5H), 2,50 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,92 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,95 (brs, 2H), 7,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H), 11,46 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2-ciclopropiletíl)indol-3-carboxamida (Compuesto 11-5) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,05 (td, J = 5,1, 4,0 Hz, 2H), 0,39-0,40 (m, 2H), 0,70 (m, 1H), 1,47 (dt, J = 8,1, 7,4 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,84 (s, 2H), 6,89 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 6,97 (brs, 2H), 7,33 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,48 (s, 1H), 11,47 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(4-hidroxibutil)indol-3-carboxamida (Compuesto 11-6) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41-1,47 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 2H), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,39-3,41 (m, 2H), 4,34 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (brs, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,47 (s, 1H)

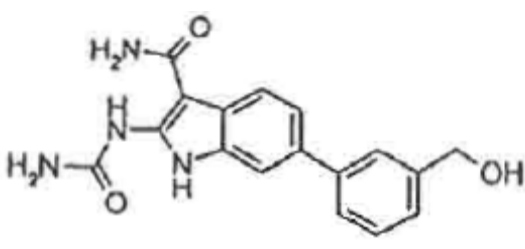
2-Aminocarbonilamino-6-(3-dietilaminopropil)indol-3-carboxamida (Compuesto 11-7) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,64-1,71 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,44 (q, J = 7,3 Hz, 4H), 2,59 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,84 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (brs, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,48 (s, 1H), 11,48 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-dimetilaminopropil)indol-3-carboxamida (Compuesto 11-8) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,73-1,80 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,46-2,54 (m, 2H), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,90 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (brs, 2H), 7,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,48 (s, 1H), 11,50 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(1-feniletil)indol-3-carboxamida (Compuesto 11-9) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,93 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,99 (brs, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 4H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,51 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-metoxipropil)indol-3-carboxamida (Compuesto 11-10) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,78-1,80 (m, 2H), 2,63 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,30-3,31 (m, 2H), 6,85 (s, 2H), 6,88 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 6,98 (brs, 2H), 7,32 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,48 (s, 1H), 11,49 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-(1-hexil)indol-3-carboxamida (Compuesto 11-11) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,22-1,32 (m, 6H), 1,54-1,60 (m, 2H), 2,59 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,84 (s, 2H), 6,87 (d J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (brs, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,47 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-etil-7-metilindol-3-carboxamida (Compuesto 11-12) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,67 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 6,88 (brs, 2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (brs, 2H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,07 (s, 1H)

Ejemplo 12

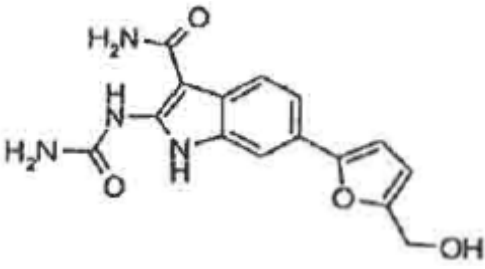
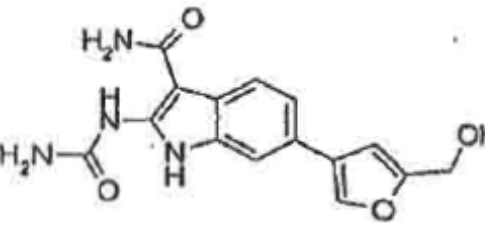
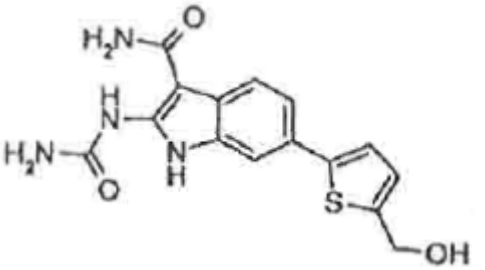
2-Aminocarbonilamino-6-(3-hidroximetilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 12-1)

- 5 Se añadió borohidruro de sodio (0,23 g, 6,2 mmol) a una mezcla en disolución de 2-aminocarbonilamino-6-(3-formilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-69. 1,0 g, 3,1 mmol) en metanol anhidro y tetrahidrofurano anhidro (metanol / tetrahidrofurano = 1 / 1, 60 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el sólido precipitado se lavó con agua (30 ml), acetato de etilo (30 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,59 g) en forma de un sólido pardo (rendimiento 58%).

2-Aminocarbonilamino-6-(3-hidroximetilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 12-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,96 (brs, 4H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (1, 1H)
---	---

10

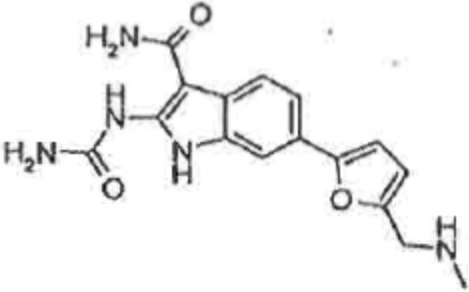
Como se describe a continuación, los Compuestos 12-2 ~ 12-4 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 12-1, usando los Compuestos 4-74, 4-75 y 7-27.

2-Aminocarbonilamino-6-(5-hidroximetilfuran-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 12-2) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,45 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,23 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,97 (brs, 4H), 7,39 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,72 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2-hidroximetilfuran-4-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 12-3) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,42 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,25 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,61 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(5-hidroximetiltiofen-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 12-4) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,44 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,95 (brs, 4H), 7,17 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)

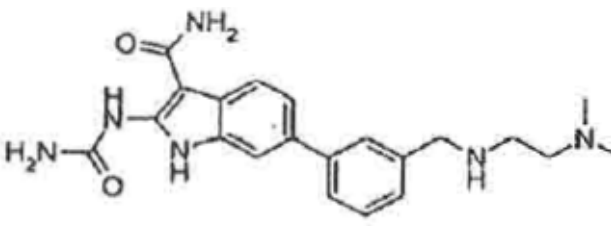
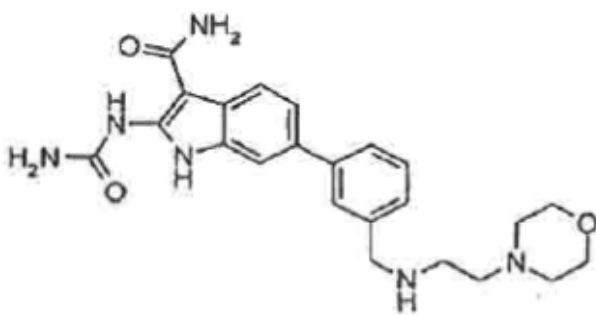
Ejemplo 13

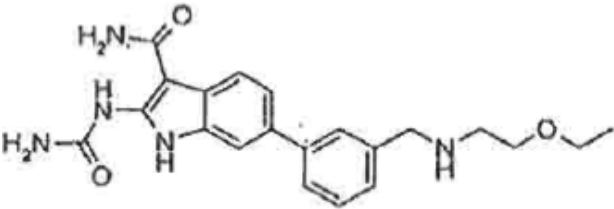
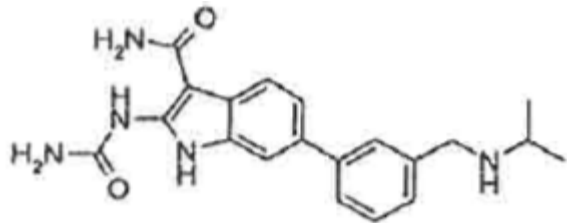
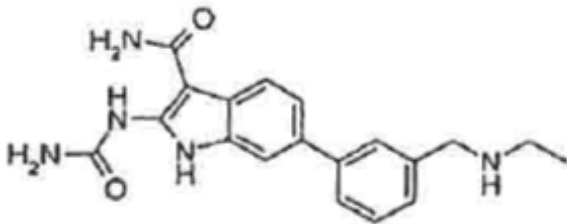
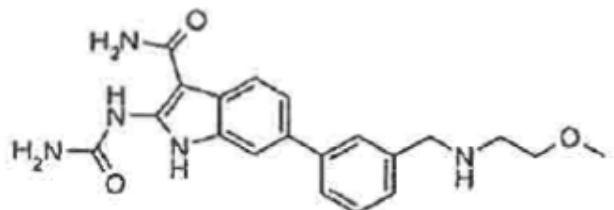
2-Aminocarbonilamino-6-(5-metilaminometilfuran-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-1)

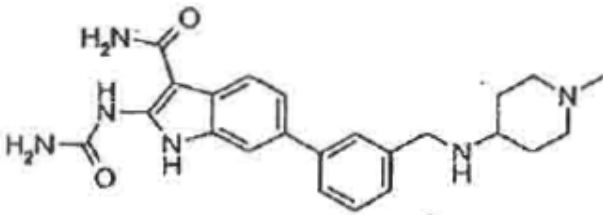
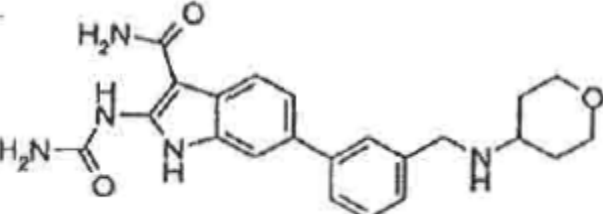
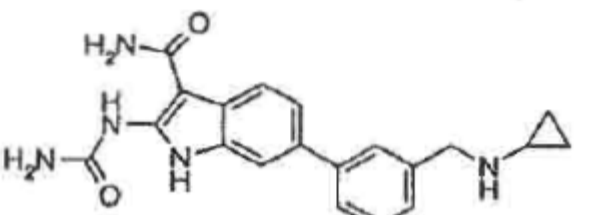
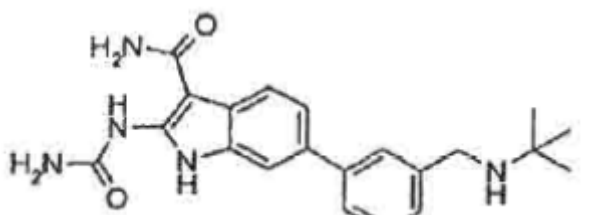
- 5 Una disolución de metilamina al 40% en metanol (49 µl, 0,48 mmol) se añadió a una disolución de 2-aminocarbonilamino-6-(5-formilfuran-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-74, 0,10 g, 0,32 mmol) en metanol anhidro (2 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en una mezcla en disolución de metanol y tetrahidrofurano (metanol / tetrahidrofurano = 1 / 2, 3 ml). Se añadió borohidruro de sodio (0,024 g, 0,64 mmol) a la mezcla en disolución bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el sólido precipitado se lavó con H₂O (5 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,077 g) en forma de un sólido ligeramente pardo (rendimiento 74%).
- 10

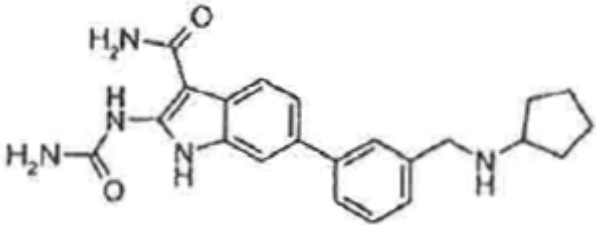
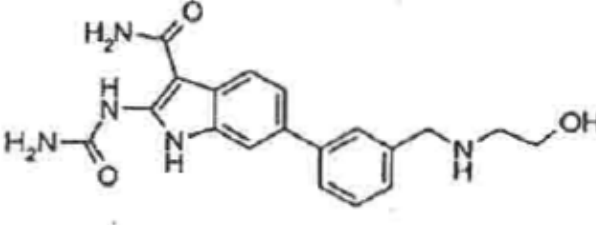
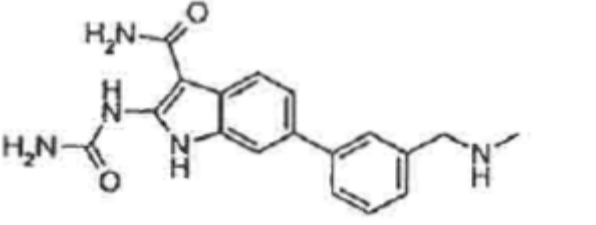
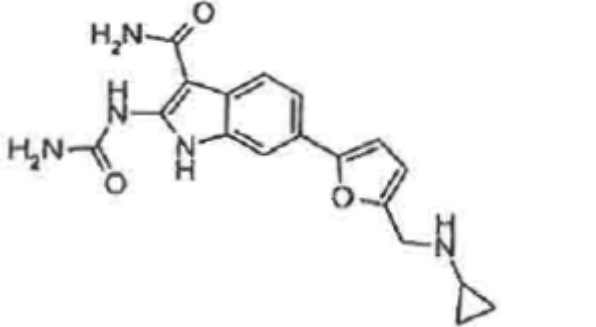
2-Aminocarbonilamino-6-(5-metilaminometilfuran-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 6,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,95 (brs, 4H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)
--	---

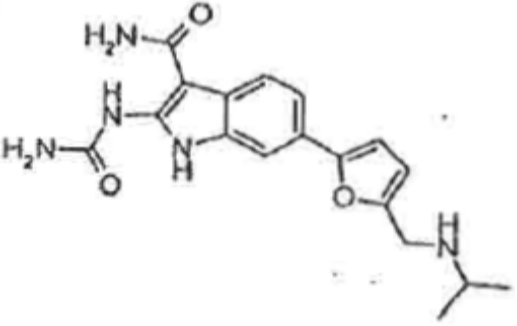
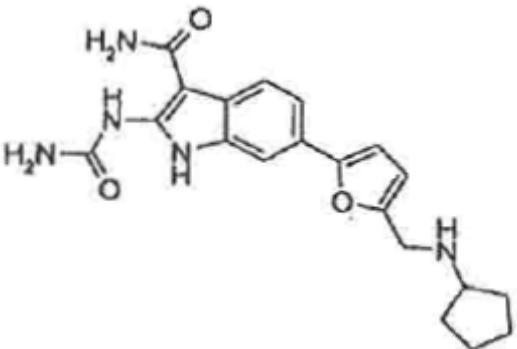
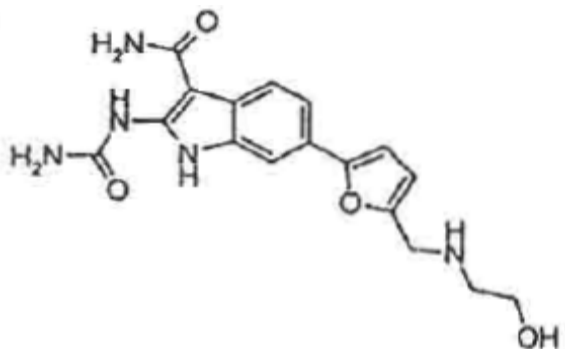
Como se describe a continuación, los Compuestos 13-2 ~ 13-24 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 13-1, usando reactivos comercialmente disponibles y los Compuestos 4-69, 4-74 y 4-75.

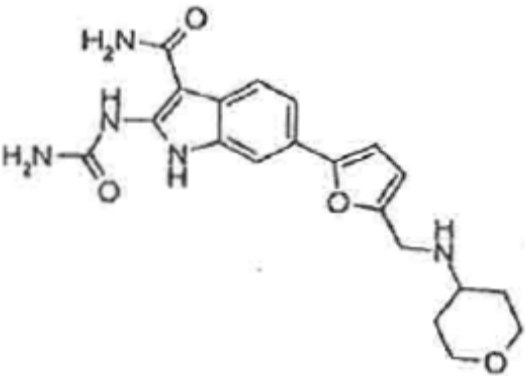
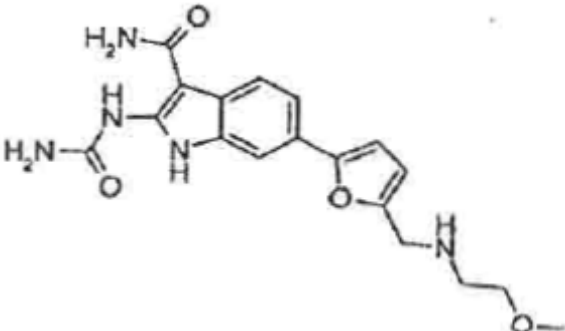
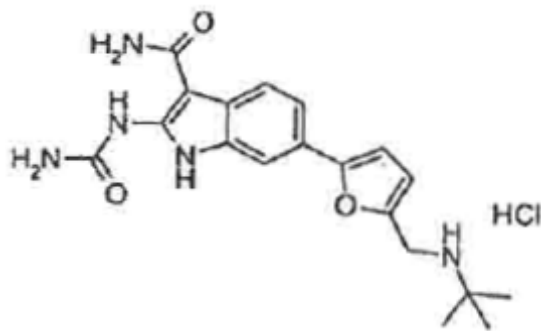
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(2-dimetilaminoetilaminometil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 13-2) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 (s, 6H), 2,33 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,24 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(2-morfolinoetilaminometil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 13-3) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,33 (t, J = 4,1 Hz, 4H), 2,40 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 4,1 Hz, 4H), 3,77 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)

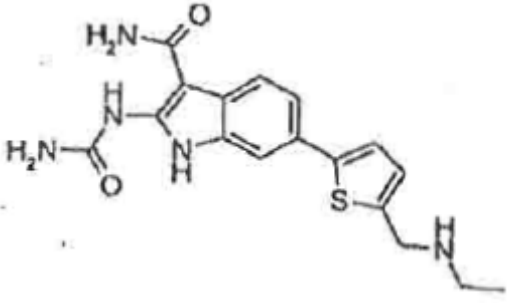
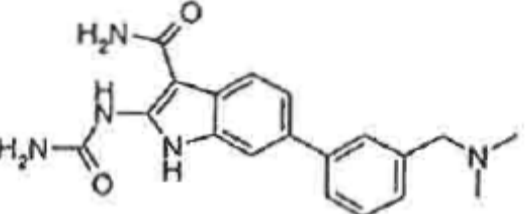
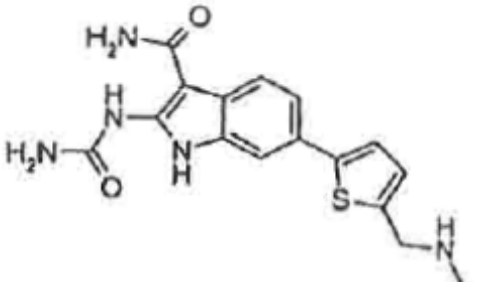
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(2-etoxietilaminometil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 13-4) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,68 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,95 (brs, 4H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,6 Hz, 1,5 Hz 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-isopropilaminometilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-5) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 2,74 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 6,96 (brs, 4H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-etilaminometilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-6) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,57 (s, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 6,97 (brs, 4H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(2-metoxietilaminometil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 13-7) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,42 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,97 (brs, 4H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-[3-(1-metilpiperidin-4-ilaminometil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 13-8) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23-1,35 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,42-2,75 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 6,96 (brs, 4H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(tetrahidropiran-4-ilaminometil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 13-9) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,1-1,40 (m, 2H), 1,72-1,88 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 3,22-3,35 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,83 (dt, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 6,96 (brs, 4H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-ciclopropilaminometilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-10) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,25-0,30 (m, 2H), 0,34-0,40 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 6,96 (brs, 4H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-terc-butilaminometilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-11) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (s, 9H), 3,73 (s, 2H), 6,96 (brs, 4H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-(3-ciclopentilaminometilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-12) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33-1,50 (m, 4H), 1,58-1,79 (m, 4H), 3,04 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 6,96 (brs, 4H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[3-(2-hidroxietilaminometil)fenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 13-13) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,61 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,49 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,48 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,96 (brs, 4H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-metilaminometilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-14) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 6,05 (brs, 4H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(5-ciclopropilaminometilfuran-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-15) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,24-0,29 (m, 2H), 0,36-0,42 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 6,30 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,95 (brs, 4H), 7,38 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-(5-isopropilaminometilfuran-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-16) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 2,79 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 6,30 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,98 (brs, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(5-ciclopentilaminometilfuran-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-17) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,40 (m, 2H), 1,41-1,53 (m, 2H), 1,57-1,87 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 6,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,95 (brs, 4H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[5-(2-hidroxietilaminometil)furan-2-il]indol-3-carboxamida (Compuesto 13-18) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,65 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,49 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,95 (brs, 4H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)

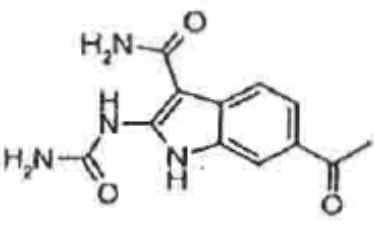
2-Aminocarbonilamino-6-[5-(tetrahidropiran-4-ilaminometil)furan-2-il]indol-3-carboxamida (Compuesto 13-19) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23-1,32 (m, 2H), 1,72-1,84 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,80-3,86 (m, 2H), 6,31 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,95 (brs, 4H), 7,37 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,69 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[5-(2-metoxietilaminometil)furan-2-il]indol-3-carboxamida (Compuesto 13-20) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,41 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,31 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,95 (brs, 4H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
Hidrocloreto de 2-aminocarbonilamino-6-(5-terc-butilaminometilfuran-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-21) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,37 (s, 9H), 4,25 (s, 2H), 6,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,99 (brs, 4H), 7,47 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,05 (brs, 2H), 10,54 (s, 1H), 11,79 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-(5-etilaminometiltiofen-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-22) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,58 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,90 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,95 (brs, 4H), 7,15 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,65-7,82 (m, 2H), 10,52 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-dimetilaminometilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-23) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 6,95 (brs, 4H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(5-metilaminometiltiofen-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 13-24) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 6,90 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,94 (brs, 4H), 7,16 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,68 (s, 1H)

Ejemplo 14

6-Acetil-2-aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 14-1)

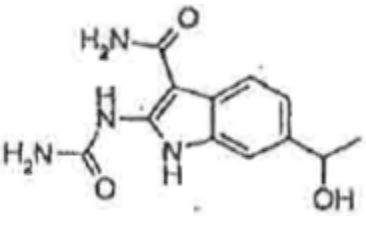
- 5 Se añadieron agua (6 µl, 0,25 mmol) y ácido trifluoroacético (150 µl 2,0 mmol) a una disolución de 2-aminocarbonilamino-6-etinilindol-3-carboxamida (Compuesto 10-1, 20 mg, 0,083 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), la mezcla se agitó a 95°C durante 5 horas. Se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (2 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, y se extrajo todo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con éter dietílico (2 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del
- 10 título (12 mg) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 57%).

6-Acetil-2-aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 14-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,55 (s, 3H), 7,08 (s, 2H), 7,15 (brs, 2H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,61 (s, 1H), 11,96 (s, 1H)
--	---

Ejemplo 15

2-Aminocarbonilamino-6-(1-hidroxietil)indol-3-carboxamida (Compuesto 15-1)

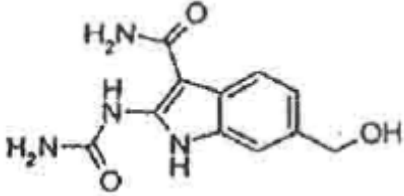
- 5 Se añadió borohidruro de sodio (10 mg, 0,26 mmol) a una disolución de 6-acetil-2-aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 14-1, 14 mg, 0,054 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con éter dietílico (2 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3 mg) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 22%).
- 10

2-Aminocarbonilamino-6-(1-hidroxietil)indol-3-carboxamida (Compuesto 15-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 4,74 (m, 1H), 5,00 (d J = 3,9 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,03 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,54 (s, 1H)
---	--

Ejemplo 16

2-Aminocarbonilamino-6-hidroximetilindol-3-carboxamida (Compuesto 16-1)

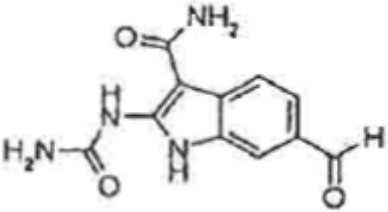
- 15 Se añadió disolución de hidruro de diisobutilaluminio y hexano 1,0 M (68 ml, 68 mmol) a una disolución de 2-aminocarbonilamino-6-metoxycarbonilindol-3-carboxamida (Compuesto 2-17, 4,0 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadieron agua (2 ml) y metanol (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla Celite® con metanol (200 ml) y 1,4-dioxano (200 ml). Luego el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con éter dietílico (10 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,3 g) en forma de un sólido amarillo (rendimiento 63%).
- 20

2-Aminocarbonilamino-6-hidroximetilindol-3-carboxamida (Compuesto 16-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,02 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,96 (brs, 2H), 7,00 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,57 (s, 1H)
---	---

Ejemplo 17

2-Aminocarbonilamino-6-formilindol-3-carboxamida (Compuesto 17-1)

- 5 Se añadió 2-aminocarbonilamino-6-hidroximetilindol-3-carboxamida (Compuesto 16-1, 1,4 g, 5,8 mmol) en sulfóxido de dimetilo (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, y el sólido precipitado se separó por filtración. El sólido resultante se lavó con disolución acuosa de hidróxido sódico 0,25 N (5 ml) y agua (5 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,1 g) en forma de un sólido pardo (rendimiento 74%).

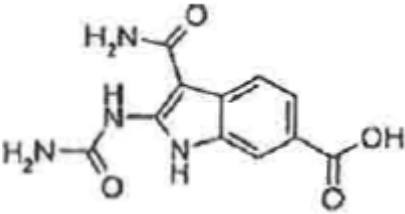
2-Aminocarbonilamino-6-formilindol-3-carboxamida (Compuesto 17-1) 	¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 7,13 (s, 2H), 7,54 (brs, 2H), 7,59 (dd J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 12,10 (s, 1H)
---	--

10

Ejemplo 18

Ácido 2-aminocarbonilamino-3-carbamoilindol-6-carboxílico (Compuesto 18-1)

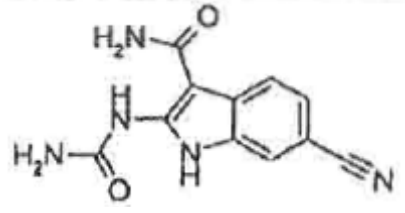
- 15 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1,5 g, 36 mmol) a una mezcla en disolución de 2-aminocarbonilamino-6-metoxycarbonilindol-3-carboxamida (Compuesto 2-17, 1,0 g, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano, metanol y agua (tetrahidrofurano / metanol / agua = 3/1 / 1, 50 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante 7 horas. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 6 N (4 ml) al residuo bajo enfriamiento con hielo. El sólido precipitado se lavó con agua (20 ml), cloroformo (20 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,94 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 99%).

Ácido 2-aminocarbonilamino-3-carbamoylindol-6-carboxílico (Compuesto 18-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,04 (s, 2H), 7,11 (brs, 2H), 7,65 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 10,60 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 12,44 (brs, 1H)
--	--

Ejemplo 19

2-Aminocarbonilamino-6-cianoindol-3-carboxamida (Compuesto 19-1)

- Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (28 mg, 0,40 mmol) a una disolución de 2-aminocarbonilamino-6-formilindol-3-carboxamida (Compuesto 17-1, 40 mg, 0,16 mmol) en etanol anhidro (2 ml), la mezcla se agitó a 70°C durante 2,5 horas. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con éter dietílico (2 ml) y se secó a presión reducida. Se añadió anhídrido acético (18 µl, 0,19 mmol) a una disolución del sólido resultante en piridina anhidra (1 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con éter dietílico (2 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (5,0 mg) en forma de un sólido pardo (rendimiento 12%)

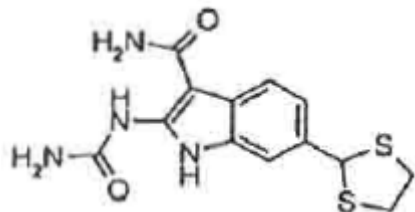
2-Aminocarbonilamino-6-cianoindol-3-carboxamida (Compuesto 19-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,13 (s, 2H), 7,20 (brs, 2H), 7,40 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,60 (s, 1H), 12,10 (s, 1H)
--	---

Ejemplo 20

2-Aminocarbonilamino-6-(1,3-ditiolan-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 20-1)

- Se añadieron 1,2-etanoditio (100 µl, 1,2 mmol) y complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (8 µl, 0,065 mmol) a una disolución de 2-aminocarbonilamino-6-formilindol-3-carboxamida (Compuesto 17-1, 50 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (2 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3,5 horas. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con éter dietílico (2 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (27 mg) en forma de un sólido rojo (rendimiento 41%).

2-Aminocarbonilamino-6-(1,3-ditiolan-2-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 20-1)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,34-3,36 (m, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 7,00 (brs, 2H), 7,21 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,64 (s, 1H)
---	--

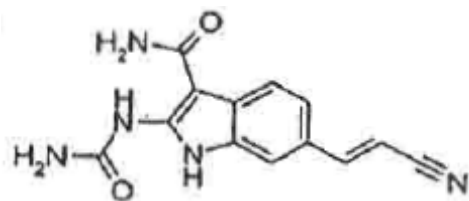


Ejemplo 21

2-Aminocarbonilamino-6-[(E)-2--cianoetenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 21-1)

- 5 Se añadió cianometilenotrifetilfosforano (62 mg, 0,26 mmol) a una suspensión de 2-aminocarbonilamino-6-formilindol-3-carboxamida (Compuesto 17-1, 30 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (3,0 mg) en forma de un sólido amarillo (rendimiento 16%)

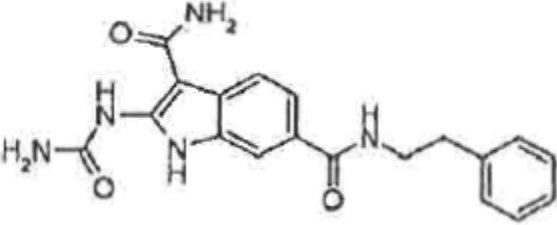
2-Aminocarbonilamino-6-[(E)-2--cianoetenil]indol-3-carboxamida (Compuesto 21-1)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 6,19 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,12 (brs, 2H), 7,40 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,87 (s, 1H)
--	---



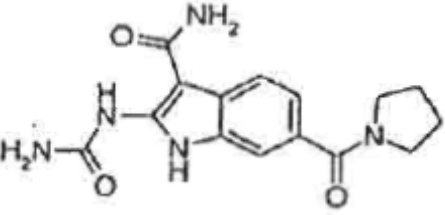
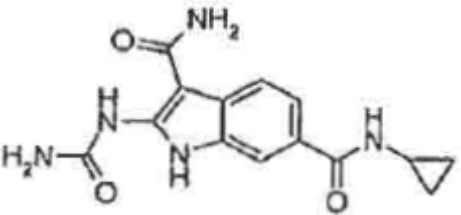
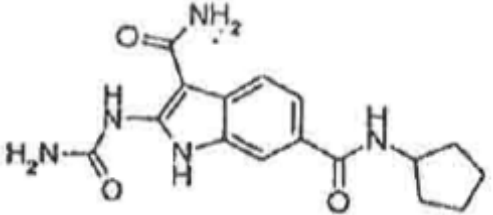
Ejemplo 22

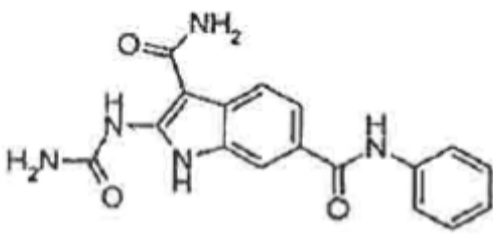
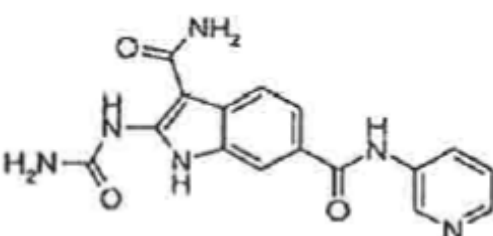
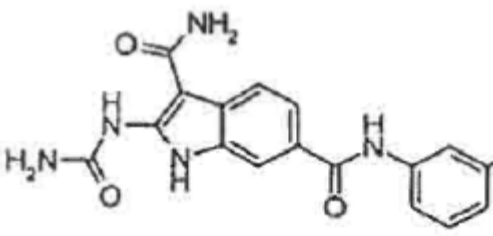
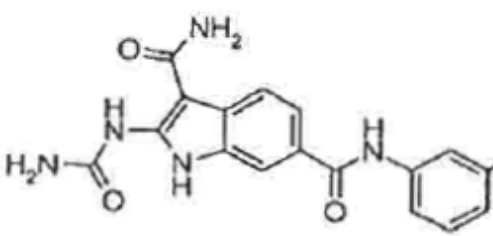
10 2-Aminocarbonilamino-6-(2-feniletilaminocarbonil)indol-3-carboxamida (Compuesto 22-1)

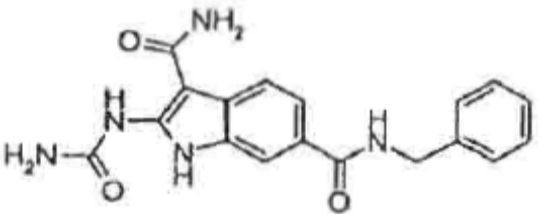
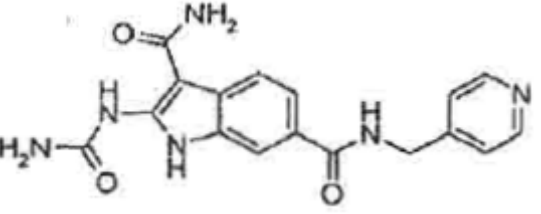
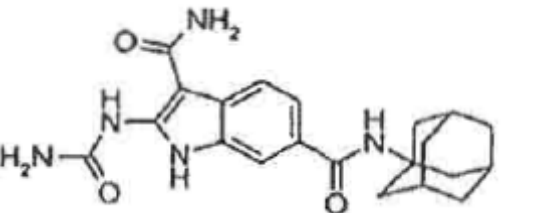
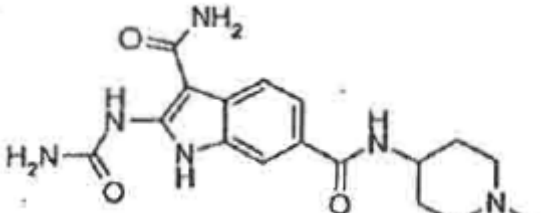
- 15 Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml 1,14 mmol) y 2-feniletilamina (48 µl, 0,38 mmol) a una disolución de ácido 2-aminocarbonilamino-3-carbamoylindol-6-carboxílico (Compuesto 18-1, 0,10 g, 0,38 mmol) y hexafluorofosfato de O-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,15 g, 0,38 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el sólido precipitado se lavó con disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (20 ml), agua (20 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,11 g) en forma de un sólido ligeramente amarillo (rendimiento 77%).

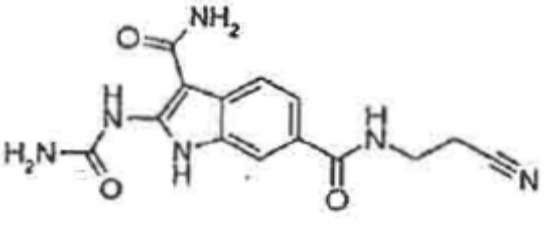
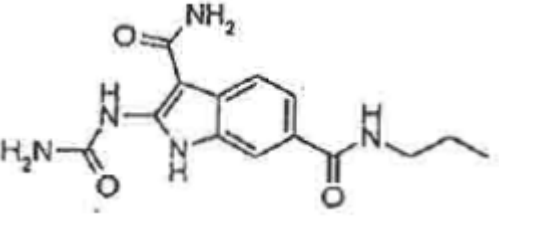
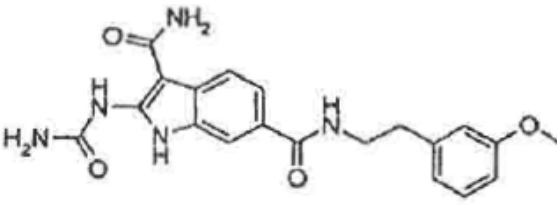
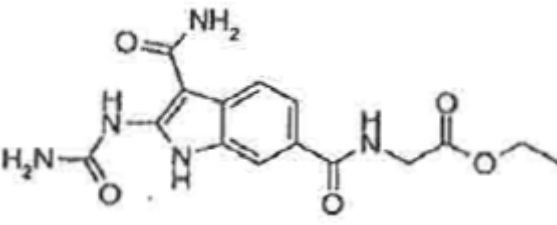
2-Aminocarbonilamino-6-(2-feniletilaminocarbonil)indol-3-carboxamida (Compuesto 22-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,46-3,50 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,20 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 4H), 7,54 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,59 (s, 1H), 11,83 (s, 1H)
---	---

Como se describe a continuación, los Compuestos 22-2 ~ 22-16 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 22-1, usando reactivos comercialmente disponibles y el Compuesto 18-1.

2-Aminocarbonilamino-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)indol-3-carboxamida (Compuesto 22-2) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,82-1,88 (m, 4H), 3,47 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 6,98 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,24 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,74-7,75 (m, 2H), 10,56 (s, 1H), 11,79 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-ciclopropilaminocarbonilindol-3-carboxamida (Compuesto 22-3) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,55-0,59 (m, 2H), 0,67-0,68 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 7,07 (brs, 2H), 7,53 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,81 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-ciclopentilaminocarbonilindol-3-carboxamida (Compuesto 22-4) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,53-1,54 (m, 4H), 1,69-1,71 (m, 2H), 1,87-1,89 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 7,04 (br s, 2H), 7,57 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,80 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-fenilaminocarbonilindol-3-carboxamida (Compuesto 22-5) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,06-7,08 (m, 5H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 11,91 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(piridin-3-ilaminocarbonil)indol-3-carboxamida (Compuesto 22-6) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,08 (s, 2H), 7,11 (brs, 2H), 7,38 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,28 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,95 (m, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 11,95 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-metoxifenilaminocarbonil)indol-3-carboxamida (Compuesto 22-7) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,76 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,07 (brs, 2H), 7,23 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 11,92 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(3-dimetilaminofenilaminocarbonil)indol-3-carboxamida (Compuesto 22-8) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,90 (s, 6H), 6,46 (ddd, J = 8,1, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,07 (brs, 2H), 7,12 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 8,1, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 11,90 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-bencilaminocarbonilindol-3-carboxamida (Compuesto 22-9) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,48 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,04 (brs, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,32-7,33 (m, 4H), 7,63 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,84 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 10,59 (s, 1H), 11,85 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(piridin-4-ilmetilaminocarbonil)indol-3-carboxamida (Compuesto 22-10) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,31 (dd J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,92 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 10,60 (s, 1H), 11,87 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(adamantan-1-ilaminocarbonil)indol-3-carboxamida (Compuesto 22-11) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,66 (t, J = 2,5 Hz, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,09 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 6,99 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,78 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[(1-metilpiperidin-4-il)aminocarbonil]indol-3-carboxomida (Compuesto 22-12) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,57-1,64 (m, 2H), 1,77 (dt, J = 11,0, 2,6 Hz, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,80 (dt, J = 11,0, 2,6 Hz, 2H), 3,75 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 7,06 (brs, 2H), 7,57 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,81 (s, 1H)

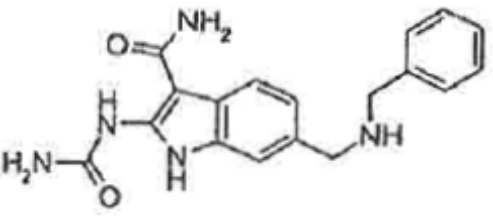
2-Aminocarbonilamino-6-(2-cianoetilaminocarbonil)indol-3-carboxamida (Compuesto 22-13) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,49-3,50 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,57 (dd, J = 8,8, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,62 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 10,60 (s, 1H), 11,87 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-propilaminocarbonilindol-3-carboxamida (Compuesto 22-14) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,52-1,56 (m, 2H), 3,18-3,52 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,07 (brs, 2H), 7,56 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,82 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-[2-(3-metoxifenil)etilaminocarbonil]indol-3-carboxamida (Compuesto 22-15) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,83 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,47-3,49 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,77-6,82 (m, 3H), 7,01 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 10,59 (s, 1H), 11,83 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-etoxicarbonilmetilaminocarbonilindol-3-carboxamida (Compuesto 22-16) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,98 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,60 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,69 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,60 (s, 1H), 11,88 (s, 1H)

Ejemplo 23

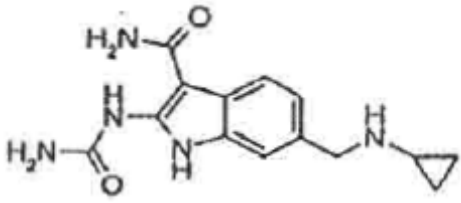
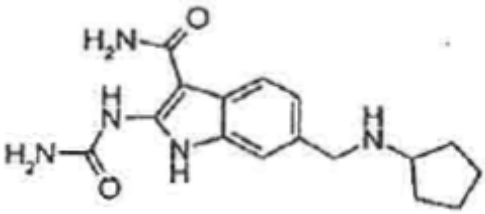
2-Aminocarbonilamino-6-(N-bencilaminometil)indol-3-carboxamida (Compuesto 23-1)

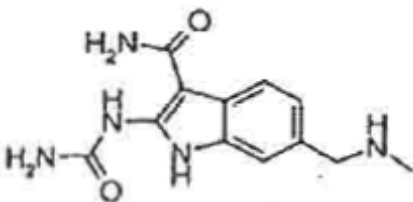
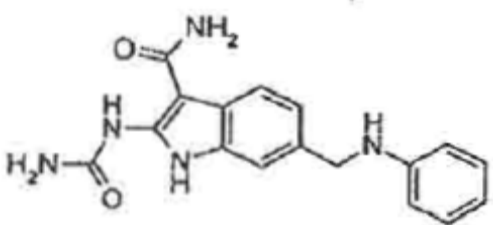
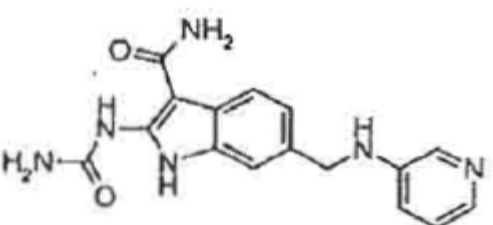
Se añadió bencilamina (0,18 ml, 1,6 mmol) a una suspensión de 2-aminocarbonilamino-6-formilindol-3-carboxamida (Compuesto 17-1, 0,10 g, 0,41 mmol) en etanol anhidro (3 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante una noche.

- 5 Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió borohidruro de sodio (24 mg, 63 mmol) a la mezcla en disolución del residuo en metanol anhidro y tetrahidrofurano anhidro (metanol / tetrahidrofurano = 1 / 1,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo, y se extrajo todo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se lavó con cloroformo (3 ml), éter dietílico (2 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,072 g) en forma de un sólido amarillo (rendimiento 59%)

2-Aminocarbonilamino-6-(N-bencilaminometil)indol-3-carboxamida (Compuesto 23-1) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,68 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,95 (brs, 2H), 7,04 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,23 (tt, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 4H), 7,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,54 (s, 1H)
---	--

- 10 Como se describe a continuación, los Compuestos 23-2 - 23-6 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 23-1, usando reactivos comercialmente disponibles y el Compuesto 17-1.

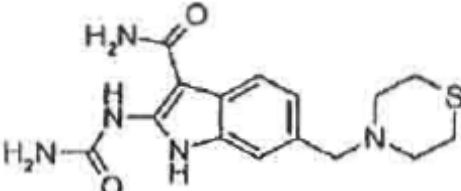
2-Aminocarbonilamino-6-(N-ciclopropilaminometil)indol-3-carboxamida (Compuesto 23-2) 	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,23-0,26 (m, 2H), 0,32-0,36 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,95 (brs, 2H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,52 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(N-ciclopentilaminometil)indol-3-carboxamida (Compuesto 23-3) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-1,37 (m, 2H), 1,44-1,46 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 6,85 (s, 2H), 6,98 (brs, 2H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,51 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-(N-metilaminometil)indol-3-carboxamida (Compuesto 23-4) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,53 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,80 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(N-fenilaminometil)indol-3-carboxamida (Compuesto 23-5) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,26 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,13 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,48 (tt, J = 7,2, 1,1 Hz, 1H), 6,58 (dt, J = 7,2, 1,1 Hz, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,97 (brs, 2H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,58 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(N-piridin-3-ilaminometil)indol-3-carboxamida (Compuesto 23-6) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,30 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,43 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 8,3, 2,9, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,97 (brs, 2H), 7,01 (dd, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 10,48 (s, 1H), 11,58 (s, 1H)

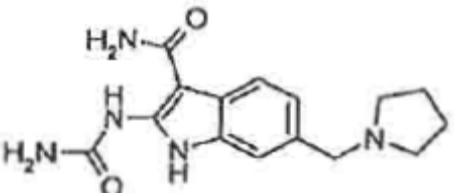
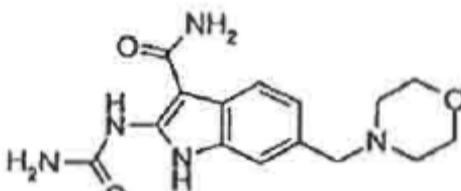
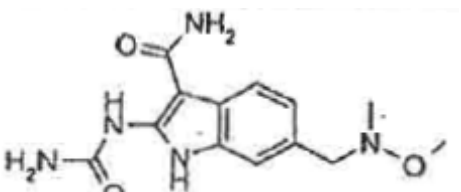
Ejemplo 24

2-Aminocarbonilamino-6-tiomorfolinometilindol-3-carboxamida (Compuesto 24-1)

- Se añadieron ácido acético (0,060 ml), tiomorfolina (0,12 ml, 1,2 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0,077 g, 1,2 mmol) a una disolución de 2-aminocarbonilamino-6-formilindol-3-carboxamida (Compuesto 17-1, 0,10 g, 0,41 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (5 ml) y agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con cloroformo (2 ml), éter dietílico (2 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,062 g) en forma de un sólido incoloro (rendimiento 45%).

2-Aminocarbonilamino-6-tiomorfolinometilindol-3-carboxamida (Compuesto 24-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,59-2,61 (m, 8H), 3,51 (s, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,94 (brs, 2H), 6,97 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,48 (s, 1H), 11,55 (s, 1H)
--	---

Como se describe a continuación, los Compuestos 24-2 ~ 24-4 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 24-1, usando reactivos comercialmente disponibles y el Compuesto 17-1.

2-Aminocarbonilamino-6-(pirrolidin-1-ilmetil)indol-3-carboxamida (Compuesto 24-2) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,66-1,69 (m, 4H), 2,39-2,42 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,94 (brs, 2H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,53 (s, 1H)
2-Aminoconbonilamino-6-(morfolinometil)indol-3-carboxamida (Compuesto 24-3) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,33-2,35 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,56-3,57 (m, 4H), 6,87 (s, 2H), 6,94 (brs, 2H), 6,99 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,56 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(N-metoxi-N-metilamino metil)indol-3-carboxamida (Compuesto 24-4) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,50 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,96 (brs, 2H), 7,02 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,57 (s, 1H)

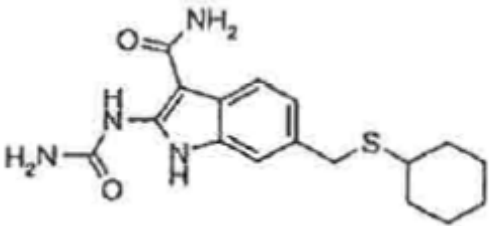
5

Ejemplo 25

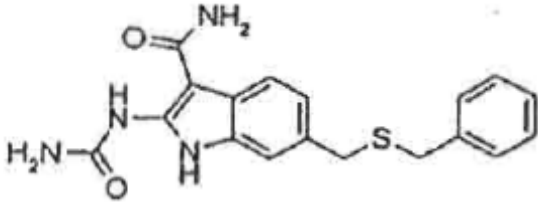
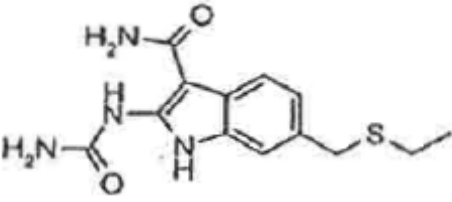
2-Aminocarbonilamino-6-ciclohexiltiometilindol-3-carboxamida (Compuesto 25-1)

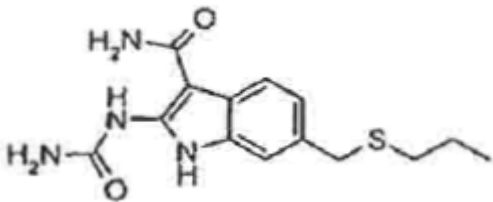
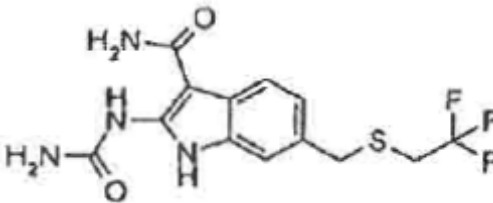
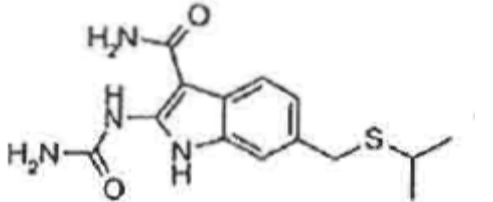
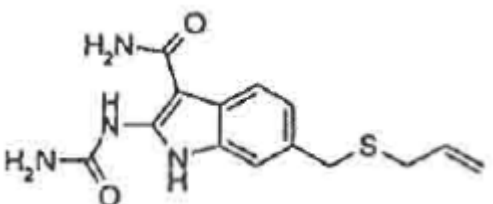
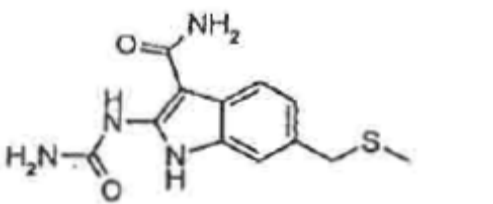
- 5 Una disolución de 2-aminocarbonilamino-6-formilindol-3-carboxamida (Compuesto 17-1, 30 mg, 0,12 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) se añadió a una disolución de ciclohexanotiol (16 μ l, 0,13 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 5 minutos, luego se añadió complejo de borano-piridina (14 μ l, 0,13 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 5 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (3 ml) y agua (10 ml) al residuo, y se extrajo todo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con éter dietílico (2 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido amarillo (rendimiento 36%).

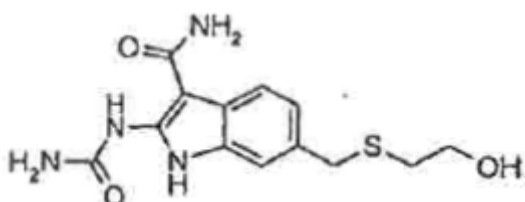
10

2-Aminocarbonilamino-6-ciclohexiltiometilindol-3-carboxamida (Compuesto 25-1)	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,20-1,28 (m, 5H), 1,54-1,67 (m, 3H), 1,69-1,91 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,95 (brs, 2H), 6,99 (dd J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,58 (s, 1H)
	

Como se describe a continuación, los Compuestos 25-2 - 25-9 se obtuvieron de acuerdo con el método de preparación del Compuesto 25-1, usando reactivos comercialmente disponibles y el Compuesto 17-1.

2-Aminocarbonilamino-6-benciltiometilindol-3-carboxamida (Compuesto 25-2)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,64 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,95 (brs, 2H), 6,98 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 4H), 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,62 (s, 1H)
	
2-Aminocarbonilamino-6-etiltiometilindol-3-carboxamida (Compuesto 25-3)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,39 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,96 (brs, 2H), 7,00 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,58 (s, 1H)
	

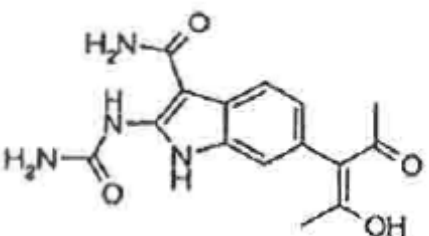
2-Aminocarbonilamino-6-propiltiometilindol-3-carboxamida (Compuesto 25-4) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,51-1,54 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,95 (brs, 2H), 6,99 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,58 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-(2,2,2-trifluoroetil)tiometilindol-3-carboxamida (Compuesto 25-5) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,30-3,33 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,97 (brs, 2H), 7,01 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,65 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-isopropiltiometilindol-3-carboxamida (Compuesto 25-6) 	¹H-NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,77 (nx 1H), 3,79 (s, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,95 (brs, 2H), 7,00 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,58 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-aliltiometilindol-3-carboxamida (Compuesto 25-7) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,05 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 5,11-5,19 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 8,95 (brs, 2H), 6,98 (dd, j = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,60 (s, 1H)
2-Aminocarbonilamino-6-metiltiometilindol-3-carboxamida (Compuesto 25-8) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,95 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,95 (brs, 2H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,58 (s, 1H)

2-Aminocarbonilamino-6-(2-hidroxietiltimetil)indol-3-carboxamida (Compuesto 25-9) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,47 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,73 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,95 (brs, 2H), 7,00 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,49 (a, 1H), 11,58 (s, 1H)
---	--

Ejemplo 26

6-[(Z)-1-(1-Acetil-2-hidroxi)propenil]-2-aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 26-1)

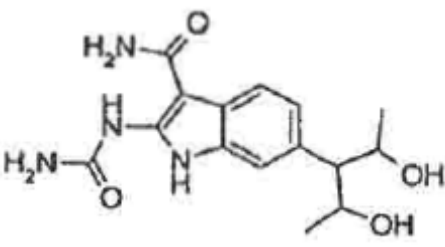
- 5 Una mezcla en disolución de 2-aminocarbonilamino-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)indol-3-carboxamida (Compuesto 4-62, 8,6 mg, 0,027 mmol) y hexacarbonilmolibdeno (22 mg, 0,083 mmol) en acetonitrilo y agua (acetonitrilo / agua = 10 / 1, 1,7 ml) se agitó a 85°C durante 17,5 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después el disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con una mezcla en
- 10 disolución de éter dietílico y hexano (éter dietílico / hexano = 1 / 1,4 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (5,5 mg) en forma de un sólido amarillo (rendimiento 65%).

6-[(Z)-1-(1-Acetil-2-hidroxi)propenil]-2-aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 26-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,86 (s, 6H), 6,91 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,05 (brs, 2H), 7,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 16,80 (s, 1H)
---	--

Ejemplo 27

2-Aminocarbonilamino-6-[3-(2,4-dihidroxi)pentil]indol-3-carboxamida (Compuesto 27-1)

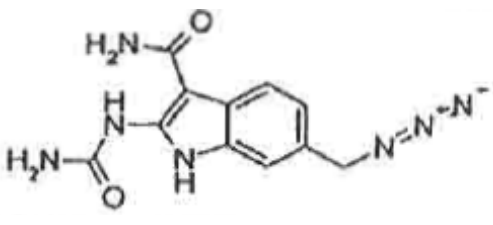
- 15 Se añadió borohidruro de sodio (11 mg, 0,29 mmol) a una disolución de 6-[(Z)-1-(1-acetil-2-hidroxi)propenil]-2-aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 26-1, 15 mg, 0,047 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadió agua (1 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se separó por filtración.
- 20 El sólido resultante se lavó con una mezcla en disolución de acetona y cloroformo (acetona / cloroformo = 1 / 1,4 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,5 mg) en forma de un sólido blanquecino (rendimiento 30%)

2-Aminocarbonilamino-6-(3-(2,4-dihidroxi)pentil)indol-3-carboxamida (Compuesto 27-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 2,27 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,09-4,13 (m, 2H), 4,27 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 6,84 (s, 2H), 6,93 (brs, 2H), 7,02 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,42 (s, 1H)
--	--

Ejemplo 28

2-Aminocarbonilamino-6-azidometilindol-3-carboxamida (Compuesto 28-1)

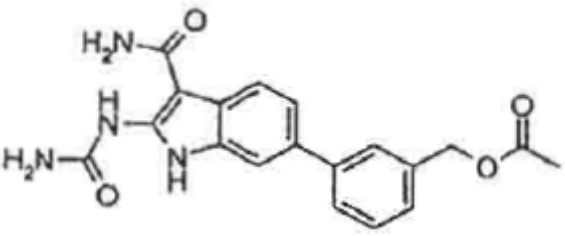
- 5 Se añadieron difenilfosforil azida (42 µl, 0,19 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (29 µl, 0,19 mmol) a una disolución de 2-aminocarbonilamino-6-hidroximetilindol-3-carboxamida (Compuesto 16-1, 40 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo todo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (5,0 mg) en forma de un sólido amarillo (rendimiento 11%).
- 10

2-Aminocarbonilamino-6-azidometilindol-3-carboxamida (Compuesto 28-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,43 (s, 2H), 6,95 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,06 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,73 (s, 1H)
---	---

Ejemplo 29

6-(3-Acetoximetilfenil)-2-aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 29-1)

- 15 Se añadieron piridina (4 ml) y anhídrido acético (61 µl, 0,65 mmol) a 2-aminocarbonilamino-6-(3-hidroximetilfenil)indol-3-carboxamida (Compuesto 12-1, 0,18 g, 0,55 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (10 ml) al residuo. El sólido precipitado se separó por filtración. El sólido resultante se lavó con agua (10 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,17 g) en forma de un sólido ligeramente pardo (rendimiento 87%).
- 20

6-(3-Acetoximetilfenil)-2-aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida (Compuesto 29-1) 	¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,30 (dt J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,72 (s, 1H)
--	--

Además, los reactivos comercialmente disponibles son compuestos mencionados en los catálogos de productos de 2006 a 2008 publicados por Sigma-Aldrich, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Kanto Chemical Co., Inc., Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Nacalai Tesque, Inc., etc.

5 [Ejemplos de preparación]

En lo sucesivo, se describirán los ejemplos de preparación típicos del presente compuesto.

1) Comprimido (en 150mg)

	Presente compuesto	1 mg
	Lactosa	100 mg
10	Almidón de maíz	40 mg
	Carboximetilcelulosa de calcio	4,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa	4 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg

15 Un comprimido de la formulación antes mencionada se recubre usando 3 mg de un agente de recubrimiento (por ejemplo, un agente de recubrimiento convencional tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o una resina de silicona), mediante lo cual se puede obtener un comprimido objetivo. Además, un comprimido deseado puede obtenerse cambiando apropiadamente el tipo y/o la cantidad del presente compuesto y los aditivos.

2) Cápsula (en 150 mg)

	Presente compuesto	5 mg
20	Lactosa	135 mg
	Carboximetilcelulosa de calcio	4,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa	4 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg

25 Una cápsula deseada puede obtenerse cambiando apropiadamente el tipo y/o la cantidad del presente compuesto y aditivos.

3) Gota ocular (en 100 ml)

	Presente compuesto	100 mg
	Cloruro de sodio	900 mg
	Polysorbate 80	500 mg
30	Hidróxido de sodio	c.s.
	Ácido clorhídrico	c.s.

Agua purificada estéril

c.s.

Una gota ocular deseada puede obtenerse cambiando apropiadamente el tipo y/o la cantidad del presente compuesto y aditivos.

[Ensayo farmacológico]

5 1. Ensayo para medición de la actividad inhibidora de IKK β

Con el fin de evaluar la actividad inhibidora de IKK β de los presentes compuestos, se realizó un ensayo de inhibición de IKK β por el método de polarización de fluorescencia. El ensayo se llevó a cabo usando un kit de ensayo de IKK β IMAP™ (fabricado por Molecular Devices Corporation, catálogo núm. R8115) o el kit IMAP™ FP Screening Express (fabricado por Molecular Devices Corporation, catálogo núm. R8127) y de acuerdo con el protocolo adjunto a cada kit. Los métodos específicos se describen a continuación.

(Preparación de reactivos)

1) Tampón de reacción completo: se preparó un tampón de reacción completo como para obtener una concentración final de Tris-HCl 10 mM (pH 7,2), cloruro de magnesio 10 mM, 0,1% albúmina de suero bovino y ditiotritol 1 mM.

2) Disolución de trabajo de sustrato: se prepararon 400 nM de una disolución de trabajo de sustrato disolviendo y diluyendo péptido de sustrato IKK β marcado con fluoresceína (secuencia de aminoácidos: GRHDSGLDSMK) con el tampón de reacción completo.

3) Disolución de trabajo enzimática: se prepararon 0,2 unidades/ml de una disolución de trabajo enzimática diluyendo disolución de IKK β (fabricada por Upstate Biotechnology Inc., catálogo núm. 14-485) con el tampón de reacción completo.

4) Disolución de trabajo de ATP: se prepararon 8 μ M de una disolución de trabajo de ATP disolviendo ATP en agua ultrapura seguida de dilución con el tampón de reacción completo.

5) Disolución de unión IMAP: después de diluir un tampón de unión IMAP con agua ultrapura, se preparó una disolución de unión IMAP diluyendo un reactivo de unión IMAP con el tampón de unión IMAP diluido.

(Preparación de la disolución del compuesto de ensayo)

Se disolvió un compuesto de ensayo en sulfóxido de dimetilo, diluyendo con el tampón de reacción completo para preparar 4 μ M de una disolución del compuesto de ensayo. (Método de ensayo y método de medición)

1) A una placa de 384 pocillos, se le añadieron la disolución del compuesto de ensayo, la disolución de trabajo enzimática, la disolución de trabajo de sustrato y la disolución de trabajo de ATP en una cantidad de 5 μ l por pocillo.

2) La incubación se realizó a temperatura ambiente durante 60 minutos bajo protección de la luz.

3) Se añadió la disolución de unión IMAP en una cantidad de 60 μ l por pocillo.

4) Se realizó la incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo protección de la luz.

5) Se midió el valor de polarización por fluorescencia usando Analyst™ HT (lectora de placas de múltiples modos fabricada por Molecular Devices Corporation) y el software Criterion Host Software v2.00 (fabricado por Molecular Devices Corporation).

6) Las operaciones se llevaron a cabo en el mismo modo que en 1) a 5), excepto que se cambió el compuesto de ensayo a sulfóxido de dimetilo al 0,4%. El resultado obtenido se designó como un control.

7) Las operaciones se llevaron a cabo en el mismo modo que en 1) a 5), excepto que cambiando el compuesto de ensayo y la disolución de trabajo enzimática a sulfóxido de dimetilo al 0,4% y tampón de reacción completo, respectivamente. El resultado obtenido se designó como fondo.

(Ecuación de cálculo para índice de inhibición de IKK β)

Se calculó un índice de inhibición de IKK β (%) mediante la siguiente ecuación.

Índice de inhibición de IKK β (%) = $100 \times [1 - (\text{valor de polarización por fluorescencia del compuesto de ensayo} - \text{valor de polarización por fluorescencia del fondo}) / (\text{valor de polarización por fluorescencia del control} - \text{valor de polarización por fluorescencia del fondo})]$

(Resultados de la evaluación)

Como ejemplos de los resultados de la evaluación, los índices de inhibición de IKK β (%) de los compuestos de ensayo (compuestos 1-1, 1-2, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-9, 2-10, 2-11, 2-16, 2-17, 3-1, 4-1, 4-2, 4-4, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-22, 4-23, 4-36, 4-38, 4-58, 4-65, 4-67, 4-78, 4-81, 5-1, 7-5, 7-9, 7-14, 7-26, 7-44, 7-45, 8-3, 8-5, 8-6, 9-1, 9-2, 9-18, 10-1, 11-1, 11-4, 11-6, 11-8, 11-10, 12-1, 12-2, 13-5, 13-13, 13-15, 13-24, 16-1, 20-1, 22-2, 22-9, 24-2 y 25-3) a 1 μ M se indican en la Tabla I.

5

[Tabla I]

	Índice de inhibición de IKK β (%)		Índice de inhibición de IKK β (%)
Compuesto 1-1	86	Compuesto 4-81	96
Compuesto 1-2	55	Compuesto 5-1	95
Compuesto 2-1	00	Compuesto 7-5	97
Compuesto 2-2	49	Compuesto 7-9	98
Compuesto 2-3	56	Compuesto 7-14	100
Compuesto 2-4	95	Compuesto 7-26	98
Compuesto 2-5	86	Compuesto 7-44	100
Compuesto 2-9	100	Compuesto 7-45	98
Compuesto 2-10	75	Compuesto 8-3	100
Compuesto 2-11	96	Compuesto 8-5	100
Compuesto 2-16	95	Compuesto 8-6	99
Compuesto 2-17	100	Compuesto 9-1	87
Compuesto 3-1	100	Compuesto 9-2	95
Compuesto 4-1	97	Compuesto 9-18	94
Compuesto 4-2	100	Compuesto 10-1	100
Compuesto 4-4	98	Compuesto 11-1	95
Compuesto 4-8	100	Compuesto 11-4	100
Compuesto 4-9	100	Compuesto 11-6	98
Compuesto 4-10	100	Compuesto 11 -8	95
Compuesto 4-11	100	Compuesto 11-10	94
Compuesto 4-15	100	Compuesto 12-1	100
Compuesto 4-16	100	Compuesto 12-2	99
Compuesto 4-17	100	Compuesto 13-5	100
Compuesto 4-18	98	Compuesto 13-13	100
Compuesto 4-19	100	Compuesto 13-15	100
Compuesto 4-22	100	Compuesto 13-24	98
Compuesto 4-23	100	Compuesto 16-1	78
Compuesto 4-36	99	Compuesto 20-1	100
Compuesto 4-38	100	Compuesto 22-2	70

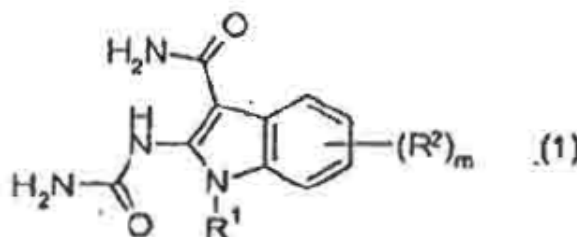
	Índice de inhibición de IKK β (%)		Índice de inhibición de IKK β (%)
Compuesto 4-58	99	Compuesto 22-9	100
Compuesto 4-65	100	Compuesto 24-2	100
Compuesto 4-67	94	Compuesto 25-3	100
Compuesto 4-78	95		

El índice de inhibición de IKK β que excede 100% se indica como 100%.

Como se observa en la Tabla I. los presentes compuestos exhibieron excelentes índices de inhibición de IKK β . Por tanto, los presentes compuestos pueden usarse como inhibidores de IKK β y son útiles como agentes preventivos y/o terapéuticos de las enfermedades asociadas con IKK β , tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas, enfermedades degenerativas, enfermedades vasculares, enfermedades de los órganos nerviosos/sensoriales, enfermedad endocrina/metabólica, enfermedades neoplásicas, enfermedades congénitas, enfermedades traumáticas, y reacciones adversas después del trasplante de un órgano.

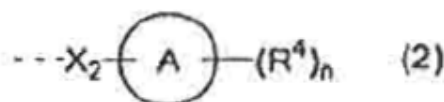
REIVINDICACIONES

1) Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o su sal



[donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono, que puede tener un sustituyente;

R² representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo alquénilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo alquínilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, -X₁-COR³, -X₁-COOR³, -X₁-CONR^aR^b, -X₁-SR³, -X₁-NR^aR^b, -X₁-NHCO-R³, -X₁-CN, -X₁-N₃ o un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):



donde X₁ representa un enlace sencillo, un grupo alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo alquénilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o un grupo alquínilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o un grupo alquénilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente;

R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo alquénilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, o un grupo arilsulfonilo que puede tener un sustituyente;

X₂ representa un enlace sencillo, un grupo alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo alquénilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo alquínilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, -X₃-CO-, -X₃-CONH-, -X₃-S-, -X₃-NH-, -X₃-NHCO- o -X₃-NHCONH-;

X₃ representa un enlace sencillo, un grupo alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo alquénilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o un grupo alquínilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente.

El anillo A representa un anillo hidrocarbonado o un anillo heterocíclico;

R⁴ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, -X₄-OR⁵, -X₄-OCOR⁵, -X₄-COR⁵, -X₄-COOR⁵, -X₄-CONR^cR^d, -X₄-SR⁵, -X₄-SOR⁵, -X₄-SONR^cR^d, -X₄-SO₂R⁵, -X₄-SO₂NR^cR^d, -X₄-NR^cR^d, -X₄-NHCOR⁵, -X₄-NHCOOR⁵, -X₄-NHSOR⁵, -X₄-NH₂SO₂R⁵, -X₄-CN o -X₄-NO₂;

X₄ representa un enlace sencillo, un grupo alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o un grupo cicloalquileo que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o un grupo arilo que puede tener un sustituyente;

R^c y R^d pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente;

R^c y R^d pueden unirse uno con el otro para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico que puede tener un sustituyente;

m representa 0, 1, 2, 3 o 4, siempre que R^2 pueda ser igual o diferente cuando m sea 2, 3 o 4; y

n representa 0, 1, 2, 3 o 4, siempre que R^4 pueda ser igual o diferente cuando n sea 2, 3 o 4.

5 las expresiones "grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente", "grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente", "grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente", "grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente", "grupo alquilsulfonilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente", "grupo alqueno que tiene 1 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente", "grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente" y/o "grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente" significan o significa "grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono", "grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono", "grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono", "grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono", "grupo alquilsulfonilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono", "grupo alqueno que tiene 1 a 8 átomos de carbono", "grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono" y/o "grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono" que pueden tener uno o una pluralidad de sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquilsililo que tiene uno o una pluralidad de grupos alquilo que tienen 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^p$, $-COR^q$, $-COOR^r$, $-CONR^sR^t$ y $-NR^uR^v$;

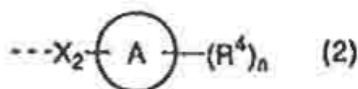
20 las expresiones "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente", "grupo arilo que puede tener un sustituyente", "grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente", "anillo heterocíclico saturado, monocíclico que puede tener un sustituyente", "grupo arilsulfonilo que puede tener un sustituyente" y/o "grupo cicloalqueno que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener un sustituyente" significan o significa "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono", "grupo arilo", "grupo heterocíclico", "anillo heterocíclico saturado, monocíclico", "grupo arilsulfonilo" y/o "grupo cicloalqueno que tiene 3 a 8 átomos de carbono" que pueden tener uno o una pluralidad de sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquilsililo que tiene uno o una pluralidad de grupos alquilo que tienen 1 a 8 átomos de carbono, $-OR^p$, $-COR^q$, $-COOR^r$, $-CONR^sR^t$ y $-NR^uR^v$; y

35 R^p , R^q , R^r , R^s , R^t , R^u y R^v pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo heterocíclico y un grupo alcoxycarbonilo que tiene un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono.

2. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la fórmula general (1),

40 R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente, un grupo arilo, un grupo nitroarilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente;

45 R^2 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente, un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente, $-X_1COR^3$, $-X_1COOR^3$, $-X_1CONR^aR^b$, $-X_1SR^3$, $-X_1NR^aR^b$, $-X_1NHCO-R^3$, $-X_1CN$, $-X_1N_3$, o un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):



50 donde X_1 representa un enlace sencillo, un grupo alqueno que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono o un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente, un

- grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos heterocíclicos como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos hidroxilo como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos ciano como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos heterocíclicos como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos hidroxilo como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, o un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos ciano como sustituyente;
- R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos heterocíclicos como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos hidroxilo como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos ciano como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos heterocíclicos como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos hidroxilo como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tienen 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos ciano como sustituyente, un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente, un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos heterocíclicos como sustituyente, un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos hidroxilo como sustituyente, un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono, que tiene uno o una pluralidad de grupos ciano como sustituyente, un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, o un grupo arilsulfonilo;
- X₂ representa un enlace sencillo, un grupo alqueno que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, -X₃-CO-, -X₃-CONH-, X₃-S-, -X₃-NH-, -X₃-NHCO- o X₃-NHCONH-;
- X₃ representa un enlace sencillo, un grupo alqueno que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono o un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono;
- el anillo A representa un anillo hidrocarbonado o un anillo heterocíclico;
- R⁴ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente, -X₄-OR⁵, X₄-OCOR⁵, -X₄-COR⁵, -X₄-COOR⁶, X₄-CONR^cR^d, -X₄-SR⁵, -X₄-SOR⁵, -X₄-SONR^cR^d, -X₄-SO₂R⁵, -X₄-SO₂NR^cR^d, X₄-NR^cR^d, -X₄-NHCOR⁶, -X₄-NHCOOR⁵, -X₄-NHSOR⁵, -X₄-NH₂SO₂R⁶, -X₄-CN o -X₄-NO₂;
- X₄ representa un enlace sencillo, un grupo alqueno que tiene 1 a 8 átomos de carbono o un grupo cicloalqueno que tiene 3 a 8 átomos de carbono;
- R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono o un grupo arilo;
- R^c y R^d pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos hidroxilo como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos ciano como sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, un grupo arilo, un grupo arilo que tiene uno o una pluralidad de grupos alquilo

que tiene 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico que tiene uno o una pluralidad de grupos alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente;

R^c y R^d pueden estar unidos uno al otro para formar un anillo heterocíclico saturado monocíclico;

- 5 R^e y R^f pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono;

R_e y R^f pueden estar unidos uno al otro para formar un anillo heterocíclico saturado, monocíclico;

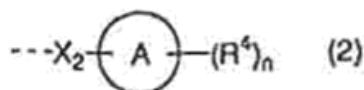
m representa 0, 1, 2, 3 o 4, siempre que R^2 pueda ser igual o diferente cuando m sea 2, 3 o 4; y

n representa 0, 1, 2, 3 o 4, siempre que R^4 pueda ser igual o diferente cuando n sea 2, 3 o 4.

3. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la fórmula general (1),

- 10 R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente, un grupo nitroarilo o un grupo hidroxilo;

- 15 R^2 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, $-X_1COR^3$, $-X_1COOR^3$, $-X_1CONR^aR^b$, $-X_1SR^3$, $-X_1NR^aR^b$, $-X_1NHCO-R^3$, $-X_1CN$, X_1-N_3 , o un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):



- 20 en la que X_1 representa un enlace sencillo, un grupo alqueno que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono o un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono;

- R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos heterocíclicos como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos hidroxilo como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos ciano como sustituyente o un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono;

- 30 R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos heterocíclicos como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos hidroxilo como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos ciano como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono o un grupo alquilsulfonilo;

- 35 X_2 representa un enlace sencillo, un grupo alqueno que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, $-X_3CO-$, $-X_3CONH-$, $-X_3S-$, $-X_3NH-$, $-X_3NHCO-$ o $-X_3NHCONH-$;

X_3 representa un enlace sencillo, un grupo alqueno que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono o un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono;

- 40 el anillo A representa un anillo hidrocarbonado o un anillo heterocíclico;

R^4 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente, $-X_4OR^5$, $-X_4OCOR^5$, $-X_4COR^5$, $-X_4COOR^5$, $-X_4CONR^cR^d$, $-X_4SO_2R^5$, $-X_4SO_2NR^cR^d$, $-X_4NRCR^d$, $-X_4NHCOR^5$, $-X_4NHCOOR^5$, $-X_4NHSO_2R^5$, $-X_4CN$ o X_4NO_2 ;

- 45 X_4 representa un enlace sencillo, un grupo alqueno que tiene 1 a 8 átomos de carbono o un grupo cicloalqueno que tiene 3 a 8 átomos de carbono;

R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente, un grupo

alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente o un grupo arilo;

5 R^c y R^d pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos hidroxilo como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene $-NR^eR^f$ como sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico que tiene uno o una pluralidad de grupos alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente;

10 R^c y R^d pueden estar unidos uno al otro para formar un anillo heterocíclico saturado, monocíclico;

R^e y R^f pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono;

R^e y R^f pueden estar unidos uno al otro para formar un anillo heterocíclico saturado, monocíclico;

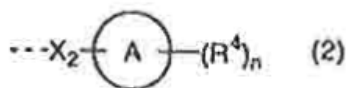
m representa 0, 1 o 2, siempre que R^2 pueda ser igual o diferente cuando m sea 2; y

15 n representa 0, 1, 2, 3 o 4, siempre que R^4 pueda ser igual o diferente cuando n sea 2, 3 o 4.

4. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en la fórmula general (1),

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente, un grupo nitroarilo o un grupo hidroxilo;

20 R^2 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de átomos de halógeno como sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, $-X_1-COOR^3$, $-X_1-SR^3$, $-X_1NR^aR^b$, $-X_1-NHCO-R^3$, o un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):



25 en la que X_1 representa un enlace sencillo, un grupo alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono o un grupo alquilenilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono o un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene uno o una pluralidad de grupos arilo como sustituyente;

30 R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono;

X_2 representa un enlace sencillo, un grupo alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilenilo que tiene 2 a 8 átomos de carbono, $-X_3-NHCO$ o $-X_3-NHCONH-$;

X_3 representa un enlace sencillo;

el anillo A representa un anillo hidrocarbonado o un anillo heterocíclico;

35 R^4 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, $-X_4-OR^5$, $-X_4-NR^cR^d$, $-X_4-NHSO_2R^5$, X_4-CN o $-X_4-NO_2$;

X_4 representa un enlace sencillo o un grupo alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono;

40 R^c y R^d pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono que tiene $-NR^eR^f$ como sustituyente, o un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono;

R^c y R^d pueden estar unidos uno al otro para formar un anillo heterocíclico saturado, monocíclico;

R^e y R^f pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono;

R^e y R^f pueden estar unidos uno al otro para formar un anillo heterocíclico saturado, monocíclico;

m representa 0, 1 o 2, siempre que R^2 pueda ser igual o diferente cuando m sea 2; y

5 n representa 0, 1 o 2, siempre que R^4 pueda ser igual o diferente cuando n sea 2.

5. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un anillo hidrocarbonado.

6. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el anillo hidrocarbonado se selecciona del grupo que consiste en ciclopropano, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexeno, adamantano, benceno y naftaleno.

10 7. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el anillo hidrocarbonado se selecciona del grupo que consiste en ciclohexano y benceno.

8. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un anillo heterocíclico.

9. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el anillo heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, pirrolidona, pirrol, imidazol, pirazolo, indol, piridina, pirimidina, quinolina, furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, isoxazol, tiazol, morfolina, tiomorfolina, dioxaborano y ditiolano.

15 10. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el anillo heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, pirrol, indol, piridina, quinolina, furano, tiofeno y ditiolano.

11. Un compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

2-Aminocarbonilamino-6-bromo-1-hidroxi-indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-5-metilindol-3-carboxamida,

20 6-Acetilamino-2-amlnocarbonilaminoindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-benzoilaminoindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(3-fenilfureido)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-dimetilaminoindol-3-carboxamida,

2-Amlnocarbonilamino-6-(pirrolidin-1-il)indol-3-carboxamida,

25 2-Aminocarbonilamino-6-(pirrol-1-il)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilaminoindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-bromo-7-metilindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-trifluorometilindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-metoxicarbonilindol-3-carboxamida,

30 2-Aminocarbonilamino-6-bromoindol-3-carboxamida,

2-Amlnocarbonilamino-6-(4-fluorofenil)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-fenilindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(3-metoxifenil)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamnino-6-(tiofen-2-il)indol-3-carboxamida,

35 2-Aminocarbonilamino-6-(piridin-3-il)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(2-fluorofenil)indo!-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(3-(fluorofenil)Indol-3'-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(3-cianofenil)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(3-nitrofenil)indol-3-carboxamida,

- 2-Aminocarbonilamino-6-(3-metilsulfonilaminofenil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(tiofen-3-il-indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(furan-2-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(furan-3-il)indol-3-carboxamida,
 5 2-Aminocarbonilamino-6-(2-clorotiofen-3-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(quinolin-3-il)(indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-vinilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(3-metoxi-1-propenil-indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(Indol-5-il)indol-3-carboxamida,
 10 2-Aminocarbonilamino-6-[(6)-1-fenil-indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(4-dimetilaminofenil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(furan-3-il)-7-metilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(pirrol-2-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-[3-(2-hidroxietil)fenil]indol-3-carboxamida,
 15 2-Aminocarbonilamino-6-(piridin-4-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(4-hidroximetil-3-metoxifenil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(2-cloropiridin-4-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-[(3-(1-hidroxietil)fenil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-[(1S)-3-(1-hidroxietil)fenil]indol-3-carboxamida,
 20 2-Aminocarbonilamino-6-(4-aminometilfenil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-[4-(1-aminoetil)fenil]indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-[4'-(1-amino-1-metiletil)fenil]indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-feniletinilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(3-hidroxipropoxi-1-propinilindol-3-carboxamida,
 25 2-Aminocarbonilamino-6-(3-dimetilamino-1-propinil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-etil-indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-etilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-ciclohexilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(4-hidroxibutil)indol-3-carboxamida,
 30 2-Aminocarbonilamino-6-(3-dimetilaminopropil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(3-metoxipropil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(3-hidroximetilfenil)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(5-hidroximetilfuran-2-il)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(3-isopropilaminometilfenil)indol-3-carboxamida,
 35 2-Aminocarbonilamino-6-[3-(2-hidroxietilaminometil)fenil]indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(5-ciclopropilaminometilfuran-2-il)indol-3-carboxamida,

- 2-Aminocarbonilamino-6-(5-metilaminometiltiofen-2-il)Indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-hidroximetil-indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(1,3-ditiolan-2-il-indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)Indol-3-carboxamida,
 5 2-Aminocarbonilamino-6-bencilaminocarbonilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(pirrolidin-1-ilmetil)Indol-3-carboxamida, y
 2-Aminocarbonilamino-6-etiltiometil-indol-3-carboxamida
12. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, el compuesto o su sal definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 10 13. El agente preventivo o terapéutico de una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad alérgica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad degenerativa, una enfermedad vascular, una enfermedad de los órganos nerviosos/sensoriales, una enfermedad endocrina/metabólica, una enfermedad neoplásica, una enfermedad congénita, una enfermedad traumática o una reacción adversa después del trasplante de un órgano, que comprende como ingrediente activo el compuesto o su sal definido en una cualquiera de las
- 15 14 El agente preventivo o terapéutico de degeneración macular relacionada con el envejecimiento, que comprende como ingrediente activo el compuesto o su sal definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 15 El agente preventivo o terapéutico de retinopatía diabética o edema macular diabético, que comprende como ingrediente activo el compuesto o su sal definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 20 16. El agente preventivo o terapéutico de queratitis, conjuntivitis o uveítis, que comprende como ingrediente activo el compuesto o su sal definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
17. El agente preventivo o terapéutico de glaucoma, que comprende como ingrediente activo el compuesto o su sal definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 25 18. El agente preventivo o terapéutico de artritis reumatoidea, que comprende como ingrediente activo el compuesto o su sal definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.