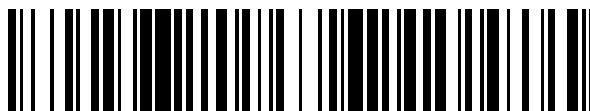


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 683**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2007 E 07838410 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2079727**

54 Título: **Compuestos inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

15.09.2006 US 844902 P

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

06.04.2016

73 Titular/es:

**XCOVERY, INC. (100.0%)
501 SOUTH FLAGLER DRIVE SUITE 501
WEST PALM BEACH, FL 33401, US**

72 Inventor/es:

**LIANG, CONGXIN;
GAO, SHU y
LI, ZHIGANG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 565 683 T3

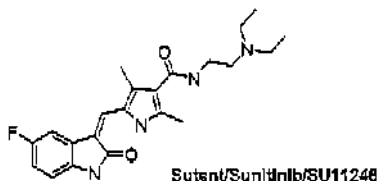
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos inhibidores de quinasa

5 **Antecedentes**

10 Sunitinib es un potente inhibidor de quinasa multi-diana que es eficaz en el tratamiento de cánceres, de forma más notable carcinoma de células renales y tumor de estroma GI aprobado por FDA. También está experimentando ensayos clínicos en otros varios cánceres. Su estructura es un derivado indolinona caracterizado por una cadena lateral dietilaminoetilo básica. Aunque Sunitinib es muy eficaz, su aplicación está impedida por los efectos secundarios. La toxicidad más común y grave en clínica es neutropenia y fatiga.



15 El documento WO 02/096361 describe derivados de 5-aryl-sulfonyl-3-(pirrol-2-ilmetiliden)-2-indolinona que son inhibidores de quinasa y por lo tanto adecuados para tratamiento de enfermedades mediadas por actividad anormal de proteína quinasa tal como cáncer. Los documentos WO 2006/052936, WO 2008/033743 y WO 02/02551 describen compuestos de indolinona sustituidos que también son adecuados para el tratamiento de enfermedades mediadas por actividad proteína quinasa anormal.

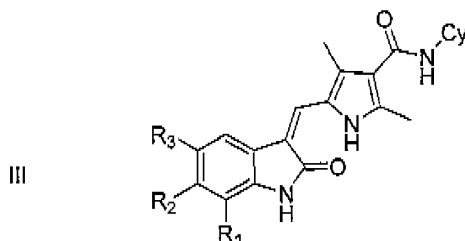
20 Esta invención describe una nueva clase de derivados de Sunitinib con una cadena lateral cíclica que reemplaza la cadena lateral dietilaminoetilo de Sunitinib. Están diseñados para superar el problema de fatiga de Sunitinib mejorando su selectividad. Recientemente, un estudio proteómico de un análogo de Sunitinib, SU6668 descubrió que SU6668 inhibe, entre otras proteínas, AMPK (Godl et al, Cancer Res 2005, 65, 6919). Como AMPK es un detector clave del estado de potencia y energía en músculo esquelético (véase la revisión de Hardie y Sakamoto, Physiology 2006, 21,48-60), se hipotetizó que la inhibición de AMPK podría ser la causa de la fatiga por toxicidad observada clínicamente de Sunitinib.

30 Por tanto, los derivados cíclicos de Sunitinib están diseñados para reducir la actividad inhibidora de AMPK, aliviando de ese modo el problema de fatiga de Sunitinib.

Sumario

35 La invención se refiere a compuestos heterocíclicos, composiciones que comprenden los compuestos, y métodos para usar los compuestos y composiciones de compuestos. Los compuestos y composiciones que los comprenden son útiles para tratar enfermedades o síntomas de enfermedades, incluyendo los mediados o asociados con enzimas quinasa.

40 Un aspecto es un compuesto de fórmula (III), o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticos del mismo:



45 en la que Cy es una estructura cíclica que puede ser cicloalquilo o heterocíclico no aromático, cada uno opcionalmente sustituido con Z₁, Z₂ y Z₃;

R₁ es H;
R₂ es H;
R₃ es flúor;
cada uno de Z₁, Z₂ y Z₃ es independientemente:

50 (1) hidrógeno o Z₆, donde Z₆ es (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que está sustituido por uno o más del mismo o diferentes grupos (i); o (iii)

un grupo (i) o (ii) que está sustituido con uno o más de los siguientes grupos (2) a (13);

(2) -OH o -OZ₁₆;

(3) -SH o -SZ₁₆;

(4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₁₆, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈ o -O-C(O)_qZ₁₆, donde q es 1 o 2;

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₁₆ o -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;

(6) halo;

(7) ciano;

(8) nitro;

(9) -Z₄-NZ₁₇Z₁₈;

(10) -Z₄-N(Z₁₈)-Z₅-NZ₁₉Z₂₀;

(11) oxo;

(12) -O-C(O)-Z₁₆;

(13) cualesquiera dos de Z₁, Z₂ y Z₃ pueden ser juntos alquileo, alquenileno, arilo, heteroarilo o heterociclo completando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos;

cada uno de Z₄ y Z₅ es independientemente

(1) un enlace sencillo;

(2) -Z₁₁-S(O)_q-Z₁₂-;

(3) -Z₁₁-C(O)-Z₁₂-;

(4) -Z₁₁-O-Z₁₂-;

(5) -Z₁₁-S-Z₁₂-;

(6) -Z₁₁-O-C(O)-Z₁₂-; o

(7) -Z₁₁-C(O)-O-Z₁₂-;

cada uno de Z₁₁ y Z₁₂ es independientemente

(1) un enlace sencillo;

(2) alquileo;

(3) alquenileno; o

(4) alquinileno;

cada Z₁₆ es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos:

(2) -OH o -OZ₂₁;

(3) -SH o -SZ₂₁;

(4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₂₁, -C(O)NZ₁₇Z₁₈, -C(O)C(O)NZ₁₇Z₁₈ o -O-C(O)_qZ₂₁, donde q es 1 o 2;

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₂₁ o -S(O)_qNZ₁₇Z₁₈;

(6) halo;

(7) ciano;

(8) nitro;

(9) -Z₄-NZ₁₇Z₁₈;

(10) -Z₄-N(Z₁₈)-Z₅-NZ₁₉Z₂₀;

(11) oxo;

(12) -O-C(O)-Z₂₁;

cada Z₁₇ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z₁₈ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z₁₉ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z₂₀ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

cada Z₂₁ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; cada Z₂₂ es independientemente,

(2) -OH o -OZ₂₁;

(3) -SH o -SZ₂₁;

(4) -C(O)₂H, C(O)_qZ₂₁, -C(O)NZ₂₁Z₂₁, -C(O)C(O)NZ₂₁Z₂₁ o -O-C(O)_qZ₂₁, donde q es 1 o 2;

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₂₁ o -S(O)_qNZ₂₁Z₂₁;

(6) halo;

(7) ciano;

- (8) nitro;
 (9) -Z₄-NZ₂₁Z₂₁;
 (10) -Z₄-N(Z₂₁)-Z₅-NZ₂₁Z₂₁;
 (11) oxo;
 (12) -O-C(O)-Z₂₁;

donde Z₁₇ y Z₁₈, o Z₁₉ y Z₂₀, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclo que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 Z₂₂ independientes; y donde cualesquiera dos de Z₁₈, Z₁₉ o Z₂₀ junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos pueden ser un anillo saturado o insaturado mono, bi o triheterocíclico de 3 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 Z₂₂ independientes.

En otros aspectos, los compuestos son aquellos de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (incluyendo cualquier combinación de los mismos):

en las que Cy está opcionalmente sustituido cicloalquilo;

en las que Cy es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 miembros;

en las que Cy es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 6 miembros;

en las que el compuesto de fórmula III es un compuesto definido en cualquiera de las tablas en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticos del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o síntoma de enfermedad en un sujeto que lo necesite, que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquier fórmula de este documento, o sal farmacéutica, solvato o hidrato del mismo (o composición del mismo). La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser cualquiera de los modulados por una enzima quinasa (por ejemplo, VEGFR, PDGFR, KIT, Flt-3, RET). La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser cáncer, incluyendo, por ejemplo, carcinoma de células renales y tumor de estroma GI, tumor o trastorno proliferativo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un método para modular (por ejemplo, inhibir, antagonizar, agonizar) la actividad quinasa, que incluye poner en contacto una quinasa con un compuesto de cualquiera de las fórmulas de este documento o sal, solvato o hidrato farmacéutico del mismo (o composición del mismo).

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un método para preparar un compuesto de fórmula III de este documento, que incluye hacer reaccionar un intermedio definido en este documento con un reactivo para proporcionar un compuesto de fórmula III como se define en este documento.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas de este documento, o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede incluir adicionalmente un agente terapéutico adicional.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para modular la actividad de un receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, VEGFR, PDGFR, KIT, Flt-3, RET) en un sujeto que lo necesita, que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas de este documento, o sal farmacéutica del mismo (o composición del mismo).

En otros aspectos, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas de este documento, un agente terapéutico adicional, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El agente terapéutico adicional puede ser un agente antineoplásico, agente antitumoral, agente antiproliferativo, o cualquier otro agente normalmente administrado como agente principal o adyuvante en protocolos de tratamiento del cáncer (por ejemplo, antieméticos, antianemia, etc.).

Otro aspecto más de esta invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar a un sujeto (por ejemplo, mamífero, ser humano, caballo, perro, gato) que tiene una enfermedad o síntoma de enfermedad (incluyendo, aunque sin limitación) que es o está asociado con cáncer, uno o más tumores, trastornos proliferativos, etc. el método incluye administrar al sujeto (incluyendo un sujeto identificado con necesidad de dicho tratamiento) una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento, o una composición descrita en este documento para producir dicho efecto. La identificación de un sujeto que necesite dicho tratamiento puede ser a juicio de un sujeto o un profesional de asistencia sanitaria y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible por un ensayo o método de diagnóstico).

Otro aspecto más de esta invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar a un sujeto (por ejemplo, mamífero, ser humano, caballo, perro, gato) que tiene una enfermedad o síntoma de enfermedad mediada por quinasa (incluyendo, aunque sin limitación, cáncer, tumor, trastorno proliferativo, etc.). El método incluye administrar al sujeto (incluyendo un sujeto identificado con necesidad de dicho tratamiento) una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento, o una composición descrita en este documento para producir dicho efecto. La identificación de un sujeto que necesite dicho tratamiento puede ser a juicio de un sujeto o un profesional de asistencia sanitaria y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible por un ensayo o método de diagnóstico).

Los métodos de tratamiento incluyen aspectos donde los efectos secundarios adversos están minimizados o son inexistentes. En un aspecto, el compuesto inhibe selectivamente una diana de quinasa, preferentemente sobre la inhibición de AMPK; en otro aspecto, el compuesto inhibe selectivamente una diana de quinasa preferentemente sobre la inhibición de AMPK con mayor selectividad que Sunitinib; en otro aspecto, el sujeto experimenta poco o ningún efecto secundario de fatiga.

Otro aspecto, es un compuesto de la invención para su uso en un método para identificar un inhibidor de quinasa que inhiba selectivamente una diana de quinasa preferentemente sobre la inhibición de AMPK, que comprende; (i) evaluar un compuesto de ensayo para la inhibición de una enzima quinasa; (ii) evaluar el compuesto de ensayo para la inhibición de AMPK; (iii) evaluar si el compuesto de ensayo inhibe una diana de quinasa preferentemente sobre la inhibición de AMPK. Otros aspectos son el método donde el compuesto de ensayo inhibe una diana de quinasa preferentemente sobre la inhibición de AMPK con mayor selectividad que Sunitinib.

Otro aspecto es un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o síntoma de enfermedad en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto identificado por el método anterior, o sal, solvato o hidrato farmacéutico del mismo.

La invención también se refiere a un método para preparar un compuesto descrito en este documento, incluyendo el método cualquier reacción o reactivo definido en los esquemas o ejemplos de este documento. Como alternativa, el método incluye tomar uno cualquiera de los compuestos intermedios descritos en este documento y hacerlo reaccionar con uno o más reactivos químicos en una o más etapas para producir un compuesto descrito en este documento.

También dentro del alcance de esta invención está un producto envasado. El producto envasado incluye un recipiente, uno de los compuestos mencionados anteriormente en el recipiente, y una leyenda (por ejemplo, una etiqueta o un prospecto) asociado con el recipiente y que indique la administración del compuesto para tratar un trastorno asociado con modulación de quinasa (por ejemplo, cáncer, tumor, trastorno proliferativo, etc.).

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma del mismo definido en este documento.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma del mismo definido en este documento.

En otras realizaciones, los compuestos, composiciones, y métodos definidos en este documento son cualquiera de los compuestos de las tablas de este documento o métodos que los incluyen.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y la siguiente descripción. Otras características, objetivos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada

Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

Las expresiones "alq" o "alquilo" se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (inclusive). El término "arilalquilo" se refiere a un resto en el que un átomo de alquil hidrógeno se reemplaza por un grupo arilo. El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 4, átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace. Cuando un grupo alquenilo está unido a un átomo de nitrógeno, se prefiere que tal grupo no esté unido directamente a través de un carbono que tenga un doble enlace.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "alquilendioxo" se refiere a una especie divalente de la estructura -O-R-O-, en la que R representa un alquileo.

El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 4, átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace. Cuando un grupo alquinilo está unido a un átomo de nitrógeno, se prefiere que tal grupo no esté unido directamente a través de un carbono que tenga un triple enlace.

5 El término "alquileo" se refiere a un puente de cadena lineal divalente de 1 a 5 átomos de carbono conectado por enlaces sencillos (por ejemplo, $-(CH_2)_x-$, en la que x es de 1 a 5), que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior.

10 El término "alquenileno" se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tiene uno o dos dobles enlaces que está conectado por enlaces sencillos y pueden estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior. Los grupos alquenileno ejemplares son $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ y $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$.

15 El término "alquinileno" se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tiene un triple enlace en el mismo, está conectado por enlaces sencillos, y puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior. Los grupos alquinileno ejemplares son $-CC-$, $-CH_2-CC-$, $-CH(CH_3)-CC-$ y $-CC-CH(C_2H_5)CH_2-$.

20 Las expresiones "cicloalquilo" y "cicloalquenilo" como se emplean en el presente documento incluyen grupos hidrocarburo saturados y parcialmente insaturados cíclicos, respectivamente, que tienen de 3 a 12 carbonos, preferiblemente de 3 a 8 carbonos, y más preferiblemente de 3 a 6 carbonos.

25 Las expresiones "Ar" o "arilo" se refieren a grupos cíclicos aromáticos (por ejemplo sistemas anulares monocíclicos de 6 miembros, bicíclicos de 10 miembros, o tricíclicos de 14 miembros) que contienen de 6 a 14 átomos de carbono. Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo, naftilo, bifenilo y antraceno.

30 Las expresiones "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o parcialmente insaturados, por ejemplo, sistemas anulares monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 12 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, en los que 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o el sistema anular.

35 "Heteroarilo" se refiere a un grupo anular monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos) de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, siendo los átomos en el anillo restantes C, y, además, que tiene un sistema pi electrones conjugados completamente, en el que 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, isoquinolina, purina y carbazol.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno, que forma un carbonilo cuando se une a carbono, un N-óxido cuando se une a nitrógeno, y un sulfóxido o sulfona cuando se une a azufre.

45 El término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido adicionalmente por sustituyentes.

50 El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en cualquier grupo funcional descrito en el presente documento, por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterocicliilo o heteroarilo en cualquier átomo de ese grupo. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, halógeno, CN, NO_2 , OR^{15} , SR^{15} , $S(O)_2OR^{15}$, $NR^{15}R^{16}$, perfluoroalquilo C_1-C_2 , perfluoroalcoxi C_1-C_2 , 1,2-metilenodioxi, $C(O)OR^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $OC(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$, $S(O)_2NR^{15}R^{16}$, R^{17} , $C(O)R^{17}$, $NR^{15}C(O)R^{17}$, $S(O)R^{17}$, $S(O)_2R^{17}$, R^{16} , oxo, $C(O)R^{16}$, $C(O)(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOR^{15}$, $(CH_2)_nC(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}S(O)_2R^{17}$, donde n es independientemente 0-6 inclusive. Cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 . Cada R^{16} es independientemente hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterocicliilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterocicliilo o heteroarilo. Cada R^{17} es independientemente cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterocicliilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterocicliilo o heteroarilo. Cada cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterocicliilo, heteroarilo y alquilo C_1-C_4 en cada R^{15} , R^{16} y R^{17} puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, CN, alquilo C_1-C_4 , OH, alcoxi C_1-C_4 , NH_2 , alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , perfluoroalquilo C_1-C_2 , perfluoroalcoxi C_1-C_2 o 1,2-metilenodioxi.

65 En un aspecto, los sustituyentes en un grupo son independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, SO_3H , trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C_1-C_6 lineal o ramificado), alcoxi (C_1-C_6 lineal o ramificado), O-bencilo, O-fenilo, fenilo, 1,2-metilenodioxi, carboxilo, morfolinilo, piperidinilo, amino u $OC(O)NR^{15}R^{16}$. Cada R^{15} y R^{16} es como se ha descrito anteriormente.

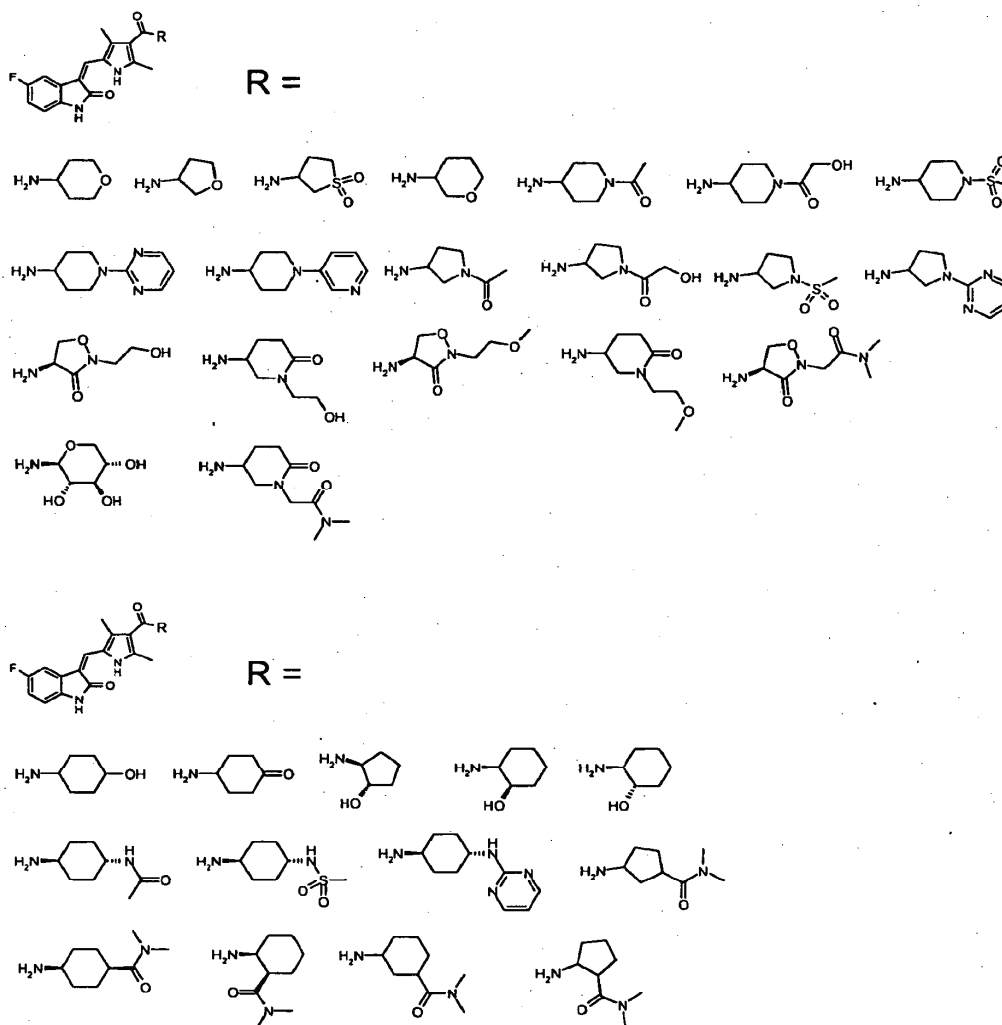
El término "tratar" o "tratado" se refiere a administrar un compuesto descrito en este documento a un sujeto con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, beneficiar, o influir en una enfermedad, los síntomas de la enfermedad o la predisposición hacia la enfermedad.

5 "Una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto, que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible por algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da un indicio de o siente un efecto). Una cantidad eficaz del compuesto descrito anteriormente puede variar de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg. Las dosis eficaces también variarán dependiendo de la vía de administración, así como la posibilidad de co-uso con otros agentes.

10

Se describen en el presente documento compuestos representativos útiles en las composiciones y métodos:

TABLA 1



Los compuestos de la Tabla 1 también incluyen los siguientes:

15 (1-acetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,

20 (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,

N-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il){5-[(5-fluoro-2-oxo(1H-benzo[d]azolin-3-iliden))metil]-2,4-dimetilpirrol-3-il}carboxamida,

25 piperidin-4-ilamida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,

- 5 ((S)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 5 ((S)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 10 (1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 15 (3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 20 (4-hidroxi- 1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 25 ((S)-6-oxo- piperidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 30 ((2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 35 [1-(2-hidroxi-acetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 40 [(S)-1-(2-hidroxi- acetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 45 (4-hidroxi-tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 50 ((S)-2-oxo- pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 55 (1-bencil-4-hidroxi- pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 60 (1-acetil-4-hidroxi- pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 65 (1-dimetilaminoxalil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 50 ((S)-1-dimetilaminoxalil- pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 55 ((2S,3S,4R,5S)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 60 ((S)-1- carbamoilmetil-2-oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 65 [(S)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 60 [(R)-2-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 65 ((R)-2-dimetilcarbamoilmetil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,

- 5 ((R)-2-etil-3-oxo- isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 5 ((R)-2-carbamoilmetil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 10 [(R)-2-(2-metoxi-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 10 ((R)-3-oxo-2-piridin-3-ilmetil-isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 15 [(R)-3-oxo-2- (tetrahidro-piran-4-il)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 15 [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-furan-3-il)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 20 [1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 25 [(S)-1-(morfolina- 4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 25 dimetilamida del ácido 4-({5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxílico,
- 30 ((S)-1-dimetilcarbamoil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 30 [1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 35 [(S)-1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 40 N-((3R)oxolan-3-il){5-[(5-fluoro-2-oxo(1H-benzo[d] azolin-3-ilideno))metil]-2,4-dimetilpirrol-3-il}carboxamida,
- 40 [(R)-2-(2-morfolin-4-il-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 45 [(S)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 45 ((S)-2-oxo-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 50 [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 50 [(S)-1-(2-metoxi-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 55 [1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 55 [1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 60 [(S)-1-(2-dimetilamino-acetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 65 [1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,

- 5 [(S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 5 (6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 10 [(S)-1-(6-metil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 15 [(S)-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 15 [1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 20 [(S)-1-(2-metanosulfonil-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 20 [(R)-2-(2-metanosulfonil-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 25 [(S)-2-(2-metoxi-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 25 [(R)-2-(2-etoxi-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 30 [(S)-1-(2-metoxi-etil)-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 30 [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 35 [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 40 [(S)-2,5-dioxo-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 40 [(S)-2,5-dioxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 45 ((S)-1-dimetilcarbamoil-2-oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.
- Los compuestos de la Tabla 1 también incluyen los siguientes:
- 50 (4-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- (4-amino-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 55 (4-oxo-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- ((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 60 ((1S,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- (4-acetilamino-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 65

- (4-metanosulfonilamino-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 5 ((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- [4-(morfolina-4-carbonil)-ciclohexil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 10 [4-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclohexil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- [4-(aziridina-1-carbonil)-ciclohexil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 15 [(1R,3S)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 20 [(1R,3S)-3-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- [(1R,3S)-3-(aziridina-1-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 25 [(1R,2S)-2-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- [(1R,2S)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 30 [(1R,2S)-2-(aziridina-1-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

35 En las estructuras de la tabla anterior, la unión del grupo R es a través del átomo de nitrógeno amino representado como "NH₂" y, por lo tanto, significa que el resto unido al grupo carbonilo representado como un "grupo -N-cíclico" donde el grupo cíclico es cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo (cualquier de los cuales puede estar sustituido).

40 Los compuestos moduladores de quinasa pueden identificarse a través de métodos tanto *in vitro* (por ejemplo, basados en células y no basados en células) como *in vivo*. Se describen ejemplos representativos de estos métodos en los Ejemplos de este documento.

45 Combinaciones de sustituyentes y variables ideados por esta invención son solamente aquellos que provocan la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en este documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo suficiente de tiempo para ser útiles para los propósitos detallados en este documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

50 Los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse usando métodos convencionales, como se ilustra en los esquemas en el presente documento. En los esquemas en el presente documento, a menos que se defina expresamente otra cosa, las variables en las fórmulas químicas corresponden a posiciones similares como se define en otras fórmulas en el presente documento.

55 Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse adicionalmente por un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida a alta presión o recristalización. Como puede apreciarse por el experto en la técnica, métodos adicionales de sintetización de los compuestos de las fórmulas en el presente documento serán evidentes para los expertos en la técnica. Además, las diversas etapas sintéticas pueden realizarse en una secuencia u orden alterno para dar los compuestos deseados. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la sintetización de los compuestos descritos en el presente documento se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las que se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2^a Ed., Wiley-VCH Publishers (1999); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1999); y L. Paquette, ed., *Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos. Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente

invención. Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento. Todas estas formas isoméricas de dichos compuestos se incluyen adicionalmente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

El alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones y se refiere a los compuestos de fórmula III. En la presente también se desvelan derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal, éster, sal de un éster, u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención. Los derivados y profármacos particularmente favoritos son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando dichos compuestos se administran a un mamífero (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que mejoren la administración del precursor a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con respecto a las especies precursoras. Los profármacos preferidos incluyen derivados en los que un grupo que mejora la solubilidad acuosa o el transporte activo a través de la membrana intestinal se adjunta a la estructura de las fórmulas descritas en el presente documento. Véanse, por ejemplo, Alexander, J. y col. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of Prodrugs*, Elsevier: Amsterdam, 1985; págs. 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.: Suiza, 1991; págs. 113-191; Digenis, G. A. y col. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; págs. 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214; Sinkula, A. A.; Yalkowsky. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1975, 64, 181-210; Verbiscar, A. J.; Abood, L. G. *Journal of Medicinal Chemistry* 1970, 13, 1176-1179; Stella, V. J.; Himmelstein, K. J. *Journal of Medicinal Chemistry* 1980, 23, 1275-1282; Bodor, N.; Kaminski, J. J. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 1987, 22, 303-313.

Los compuestos de esta invención pueden modificarse añadiendo funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones se conocen en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, la sangre, el sistema linfático, el sistema nervioso), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales de ácidos adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como, oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales obtenidas a partir de las bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amonio y N-(alquil)₄⁺. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos desvelados en el presente documento. Los productos solubles en agua o aceite o dispersables pueden obtenerse por dicha cuaternización.

Los compuestos de las fórmulas descritas en este documento pueden administrarse, por ejemplo, por inyección, vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular, o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosificación que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, como alternativa dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg por dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con las necesidades del fármaco particular. Los métodos de este documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuestos para conseguir el efecto deseado o indicado. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración puede usarse como terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % de compuesto activo (p/p). Como alternativa, dichas preparaciones comprenden de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % de compuesto activo.

Pueden requerirse dosis inferiores o mayores que las indicadas anteriormente. Los regímenes específicos de dosificación y tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y curso de la enfermedad, afección o

- son útiles en la preparación de inyectables, y son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agente de dispersión similar que se usa habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos habitualmente usados tales como Tween o Spans y/u otros agentes similares emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables sólidas, líquidas, u otras formas de dosificación también pueden usarse para propósitos de formulación.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, aunque sin limitación, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se administran suspensiones y/o emulsiones acuosas por vía oral, el ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa, se combina con agentes de emulsión y/o suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, aunque sin limitación, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.
- La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo con agentes emulsionantes adecuados. Los vehículos adecuados incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse de forma tópica al tracto intestinal inferior por formulación de supositorio rectal o en una formulación adecuada de enema. También se incluyen parches tópicos-transdérmicos en esta invención.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.
- Puede administrarse una composición que tiene el compuesto de las fórmulas de este documento y un agente adicional (por ejemplo, un agente terapéutico) usando un dispositivo implantable. Los dispositivos implantables y tecnologías relacionadas son conocidos en la técnica y son útiles como sistemas de suministro cuando se desea un suministro continuo, o de liberación temporalizada de compuestos o composiciones definidas en este documento. Adicionalmente, el sistema de suministro de dispositivo implantable es útil para abordar puntos específicos de suministro de compuesto o composición (por ejemplo, sitios localizados, órganos). Negrin et al., *Biomaterials*, 22(6):563 (2001). También puede usarse en esta invención la tecnología de liberación temporalizada que implica métodos alternativos de suministro. Por ejemplo, también pueden usarse formulaciones de liberación temporalizada basadas en tecnologías poliméricas, técnicas de liberación sostenida y técnicas de encapsulación (por ejemplo, poliméricas, liposómicas) para el suministro de los compuestos y composiciones definidos en este documento.
- También dentro de la invención está un parche para suministrar combinaciones quimioterapéuticas activas de este documento. Un parche incluye una capa de material (por ejemplo, polimérico, tela, gasa, venda) y el compuesto de las fórmulas de este documento como se define en este documento. Un lado de la capa de material puede tener una capa protectora adherida a la misma para resistir el paso de los compuestos o composiciones. El parche puede incluir adicionalmente un adhesivo para mantener el parche en su sitio en un sujeto. Un adhesivo es una composición, incluyendo aquellas de origen natural o sintético, que cuando se pone en contacto con la piel de un sujeto, se adhiere temporalmente a la piel. Puede resistente al agua. El adhesivo puede colocarse sobre el parche para mantenerlo en contacto con la piel del sujeto durante un periodo prolongado de tiempo. El adhesivo puede estar hecho de una fuerza adherente, o adhesiva, tal que mantenga el dispositivo en su sitio sometido a contacto accidental, sin embargo, tras un acto afirmativo (por ejemplo, desgarro, peladura, u otra retirada intencionada) el adhesivo ceda a la presión externa situada sobre el dispositivo o el propio adhesivo, y permita la rotura del contacto de adhesión. El adhesivo puede ser sensible a presión, es decir, puede permitir el posicionamiento del adhesivo (y el

dispositivo a adherir a la piel) contra la piel mediante la aplicación de presión (por ejemplo, empuje, frotamiento) sobre el adhesivo o dispositivo.

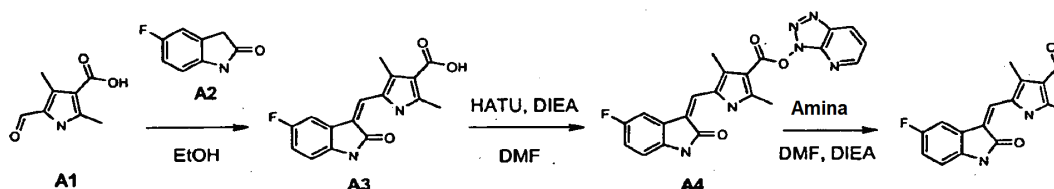
5 Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en este documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosificación entre aproximadamente el 1 al 100 %, y más preferiblemente entre aproximadamente el 5 al 95 % de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de múltiples dosis, de los compuestos de esta invención. Como alternativa, los agentes pueden ser parte de una forma monodosis, mezclados juntos con los compuestos de esta invención en una única composición.

10 La cita de una enumeración de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de los grupos enumerados. La cita de una realización para una variable en el presente documento incluye esa realización como una realización individual o junto con cualesquiera otras realizaciones o porciones de las mismas.

15 La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son para fines ilustrativos únicamente y no se interpretarán como limitantes de esta invención de ningún modo.

20 Ejemplos

El procedimiento general para la preparación de muchos ejemplos se muestra a continuación:

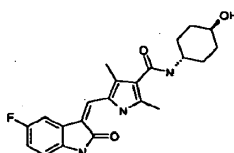


25 Etapa 1: Una mezcla de 5-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona (**A2**) (20 g, 132 mmol), ácido 5-formil-2,4-dimetilpirrol-3-carboxílico (**A1**) (21,1 g, 126 mmol), pirrolidina (5 ml) y etanol absoluto (400 ml) se calentaron a reflujo durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración y se lavó con etanol (100 ml). El sólido se agitó de nuevo en etanol (350 ml) a reflujo durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol (100 ml) y se secó al vacío durante una noche para dar ácido (Z)-5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (**A3**) (35,3 g, 93 %) en forma de un sólido de color naranja. CL-EM observado $[M-H]^+$: 299,2.

35 Etapa 2: Se suspendió ácido (Z)-5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (**A3**) (5 g, 16,7 mmol) en DMF (25 ml) con agitación durante 5 min. Después, se añadió DIEA (4,4 ml, 25 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió HATU (6,32 g, 16,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se usó análisis por CL/EM para detectar la finalización de la reacción. La mayor parte de la DMF se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en ACN y se agitó durante 30 min más. El sólido se recogió por filtración, se lavó con ACN y se secó al vacío para proporcionar 5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de (Z)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo (**A4**) (5,36 g, 77 %). CL-ESIMS observado $[M-H]^+$: 417,3.

45 Etapa 3: A la solución de 5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de (Z)-3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo (**A4**) (1,0 equiv.) en una solución de DMF se le añadió la amina apropiada (1,2 equiv.) y DIEA (2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Después de la eliminación de la mayor parte de la DMF al vacío la mezcla se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (25 ml) con agitación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol (5 ml) varias veces, se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto final (rendimiento del 40-85 %).

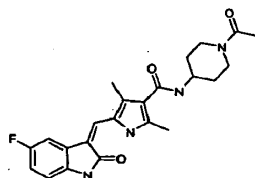
50 **Ejemplo 1: Preparación de (4-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



55

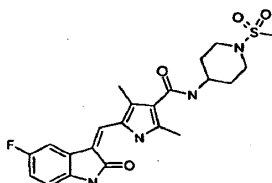
5 Siguiendo el procedimiento general, se obtuvo un sólido de color naranja (162 mg, rendimiento del 86 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,64(s, 1H), 10,86(s, 1H), 7,72-7,77(dd, 1H), 7,70(s, 1H), 7,45-7,47(d, 1H), 6,81-6,95(m, 2H), 4,52-4,53(d, 1H), 3,66-3,68(m, 1H), 3,36-3,39(m, 1H), 2,38-2,40(ds, 6H), 1,82-1,86(d, 4H), 1,23-1,34(m, 4H). CL/EM: 398,3 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 2: Preparación de (1-acetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



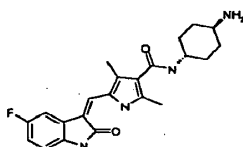
10 Siguiendo el procedimiento general, se obtuvo un sólido de color naranja (174 mg, rendimiento del 83 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,88(s, 1H), 7,74-7,78(dd, 1H), 7,71(s, 1H), 7,59-7,62(d, 1H), 6,81-6,96(m, 2H), 4,23-4,27(d, 1H), 3,96-3,99(m, 1H), 3,76-3,81(m, 1H), 3,11-3,19(m, 1H), 2,70-2,74(m, 1H), 2,39-2,41(ds, 6H), 2,00(s, 3H), 1,77-1,89(m, 2H), 1,31-1,47(m, 2H). CL/EM: 423,4 [M-H]⁺.

15 **Ejemplo 3: Preparación de (1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



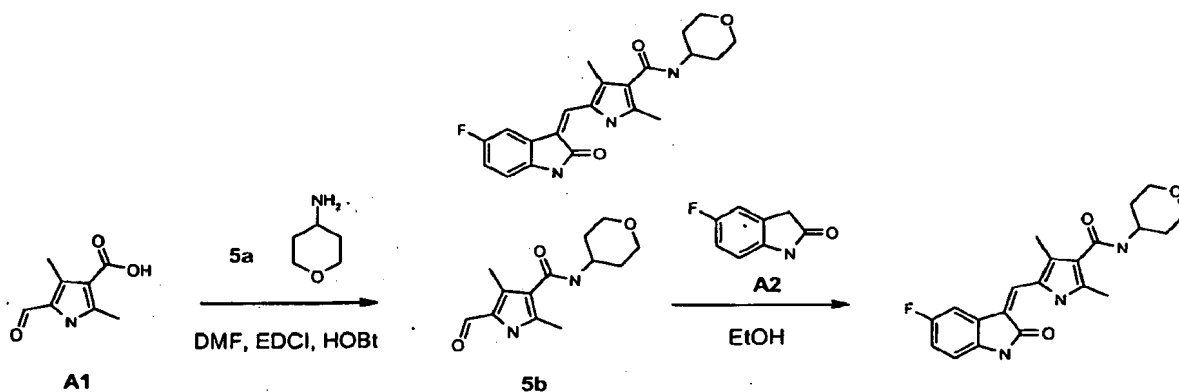
20 Siguiendo el procedimiento general, se obtuvo un sólido de color naranja (171 mg, rendimiento del 77 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,90(s, 1H), 7,67-7,79(m, 3H), 6,83-6,93(m, 2H), 3,89-3,91(m, 1H), 3,51-3,55(d, 2H), 2,85-2,91(m, 5H), 2,27-2,41(ds, 6H), 1,90-1,95(d, 2H), 1,58-1,61(m, 2H). CL/EM: 459,4 [M-H]⁺.

25 **Ejemplo 4: Preparación de (4-amino-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



30 Siguiendo el procedimiento general, se obtuvo un sólido de color naranja (121 mg, rendimiento del 63 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,65(s, 1H), 7,70-7,77(m, 2H), 7,44-7,47(d, 1H), 6,81-6,92(m, 2H), 3,62-3,71(m, 1H), 2,38-2,40(ds, 6H), 1,76-1,84(m, 4H), 1,10-1,32(m, 5H). CL/EM: 397,2 [M+H]⁺.

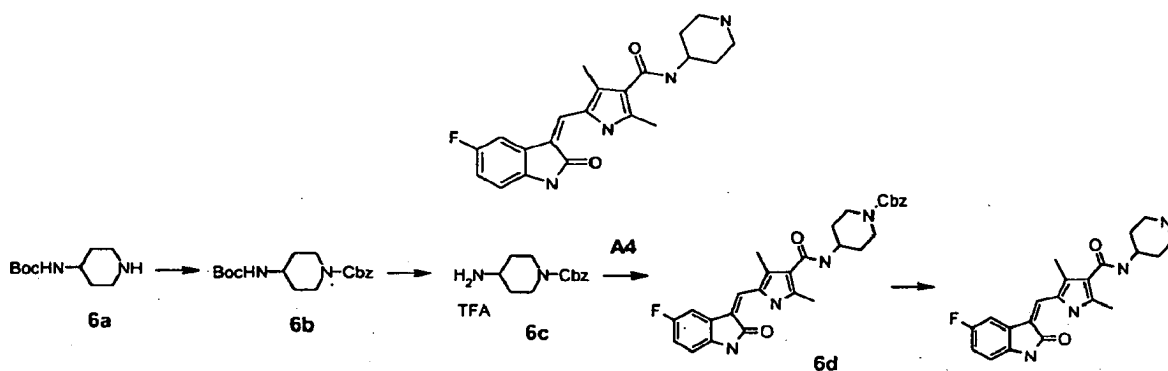
35 **Ejemplo 5: Preparación de N-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il){5-[(5-fluoro-2-oxo(1H-benzo[d]azolin-3-iliden))metil]-2,4-dimetilpirrol-3-il}carboxamida**



Etapa 1: Una mezcla de ácido 5-formil-2,4-dimetilpirrol-3-carboxílico (**A1**) (1 g, 6,0 mmol) en 25 ml de DMF anhidra se agitó a temperatura ambiente mientras que se añadieron HOBt (1,216 g, 9,0 mmol), EDCI (1,726 g, 9,0 mmol), TEA (3,4 ml, 24 mmol) y 2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-ilamina (**5a**) (0,99 g, 7,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 3 ml cada vez de H₂O y salmuera y una solución saturada de bicarbonato sódico. El pH se ajustó a más de 10 con una solución acuosa 10 N de NaOH. La mezcla se extrajo tres veces con 10 ml de DCM que contenía metanol al 10 %. Los extractos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con un disolvente mixto de AE:MeOH (5:1, 10 ml). El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto N-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il) (5-formil-2,4-dimetilpirrol-3-il)carboxamida (**5b**) en forma de un sólido de color blanco. (475 mg, 32 %). CL-EM: 249,3 [M-H]⁺.

Etapa 2: Una mezcla de 2N-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)(5-formil-2,4-dimetilpirrol-3-il)-carboxamida (**5b**) (200 mg, 0,8 mmol), 5-fluoroindolin-2-ona (**A2**) (126 mg, 0,84 mmol) y pirrolidina (dos gotas) en 10 ml de etanol se calentaron a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración y se lavó con etanol. El sólido obtenido se agitó de nuevo en etanol (10 ml) a reflujo durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,87(s, 1H), 7,74-7,78(dd, 1H), 7,71(s, 1H), 7,60-6,63 (d, 1H), 6,82-6,96 (m, 2H), 3,83-3,98(m, 3H), 3,38-3,42(m, 2H), 2,40-2,42(ds, 6H), 1,76-1,81(dd, 1H), 1,56-1,59 (m, 2H). CL-EM: 382,4 [M-H]⁺.

Ejemplo 6: Preparación de piperidin-4-ilamida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

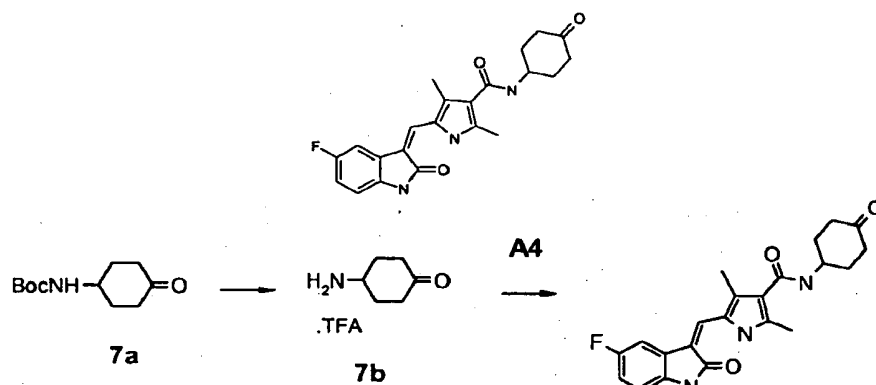


Etapa 1: Se añadió Cbz-Cl (0,938 g, 5,5 mmol) a la solución del compuesto **6a** (1 g, 5 mmol) y TEA (0,823 ml, 6 mmol) en 30 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, y después se añadieron 30 ml de H₂O. La mezcla se extrajo por AE (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 1:10) para proporcionar el compuesto **6b** (1,46 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: El compuesto **6b** (1,46 g, 0,44 mmol) se disolvió en 50 ml de DCM y se añadieron 5,76 ml de TFA. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto **6c** (1,84 g, 99 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 3 y 4: A la solución de 5-[(5-fluoro-2-oxoindolin-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de (Z)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo (**A4**) (0,2 g, 0,48 mmol) en 25 ml de una solución de DMF se le añadió el compuesto **6c** (0,268 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. A la mezcla se le añadieron 200 mg de Pd al 5 %/C seguido de 25 ml de MeOH. La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 30 min y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con dietilamina al 5 %/metanol (25 ml) con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol (5 ml x 2) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 43,7 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,89(s, 1H), 7,67-7,78(m, 3H), 6,82-6,96(m, 2H), 3,87-3,92(m, 1H), 3,06-3,09(d, 2H), 2,72-2,79(t, 2H), 2,39-2,41(ds, 6H), 1,84-1,89 (d, 6H), 1,46-1,57(m, 2H). CL-EM: 383,1 [M+H]⁺.

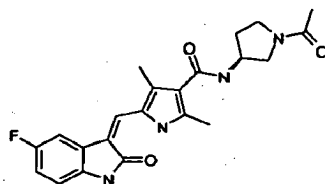
Ejemplo 7: Preparación de (4-oxo-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



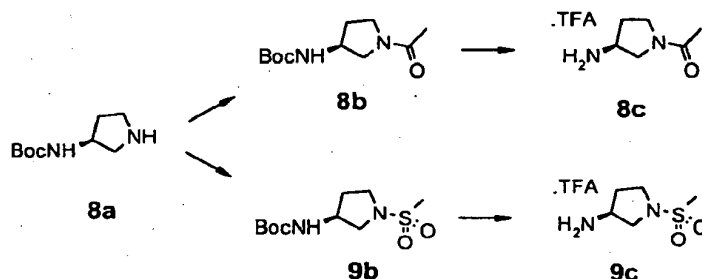
Etapa 1: El compuesto **7a** (2,5 g, 11,74 mmol) se disolvió en 40 ml de DCM. Se añadieron lentamente 15,3 ml de TFA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se evaporó a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto en bruto **7b** (2,60 g, 98 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: A la solución de 5-[(5-fluoro-2-oxoindolin-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de (Z)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo (**A4**) (0,2 g, 0,48 mmol) en 25 ml de una solución de DMF se le añadió el compuesto **7b** (0,13 g, 0,58 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (25 ml) con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol (5 ml x 2) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,89(s, 1H), 7,70-7,78(m, 3H), 6,82-6,93(m, 2H), 4,21-4,28(m, 1H), 2,41-2,49(m, 8H), 2,28-2,31 (m, 2H), 2,07-2,13(m, 2H), 1,76-1,80(m, 2H). CL/EM: 394,3 [M-H]⁺.

Ejemplo 8: Preparación de ((S)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



Preparación de aminas para los ejemplos 8 y 9:



Etapa 1a: El compuesto **8a** (0,5 g, 2,7 mmol) y TEA (0,326 g, 3,2 mmol) se combinaron en 5 ml de DCM. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,253 g, 3,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en AE y se lavó con una solución acuosa al 5 % de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó para proporcionar el compuesto en bruto **8b** (0,548 g, 90 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

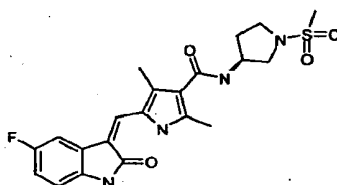
Etapa 1b: A una solución enfriada con un baño de hielo del compuesto en bruto **8a** (0,5 g, 2,7 mmol) y DIEA (1,6 g, 12,3 mmol) en 20 ml de THF se le añadió gota a gota cloruro de mesilo (0,54 g, 4,7 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con una solución ac. al 5 % de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el

filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto en bruto **9b** (0,654 g, 92 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

5 Etapa 2: El compuesto **8b** o **9b** (1,0 equiv.) se disolvió en DCM. Se añadió lentamente TFA (10 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto **8c** o **9c**.

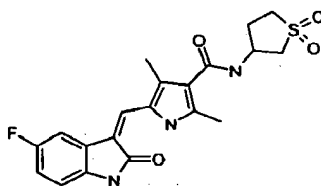
10 Etapa 3: A la solución de 5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de (Z)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo (**A4**) (1,0 equiv.) y DIEA (2,0 equiv.) en una solución de DMF se le añadió el compuesto **8c** (1,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó dos veces con metanol y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (136 mg, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,89(s, 1H), 7,72-7,92(m, 3H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,34-4,48(m, 1H), 3,25-3,75(m, 4H), 2,39-2,42(ds, 6H), 1,86-2,20(m, 6H). CL/EM: 409,3 [M-H]⁺.

Ejemplo 9: Preparación de ((S)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

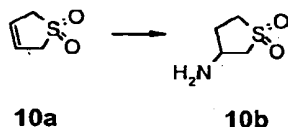


20 A la solución de 5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de (Z)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo (**A4**) (1,0 equiv.) y DIEA (2,0 equiv.) en una solución de DMF se le añadió el compuesto **9c** (1,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó dos veces con metanol y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (129 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,70(s, 1H), 10,90(s, 1H), 7,72-7,90(m, 3H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,42-4,48(m, 1H), 3,53-3,58(m, 1H), 3,36-3,42(m, 1H), 3,13-3,18(m, 1H), 2,93(s, 3H), 2,41-2,43(ds, 6H), 1,90-2,18(m, 3H). CL/EM: 445,4 [M-H]⁺.

Ejemplo 10: Preparación de (1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



35 Preparación de 1,1-Dioxo-tetrahidro-tiofen-3-ilamina:

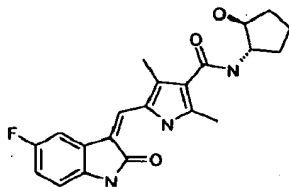


40 Una solución del compuesto **10a** (0,5 g, 4,2 mmol) en 10 ml de NH₄OH al 26 % se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo que se disolvió en 3 ml de EtOH y se trató con 1 ml de HCl concentrado. La mezcla se agitó durante 0,5 h y se añadió éter etílico para precipitar el clorhidrato cristalino. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **10b** (0,533 g, 74 %).

45 A la solución de 5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de (Z)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo (**A4**) (0,207 g, 0,5 mmol) y DIEA (0,296 g, 2,0 equiv.) en 25 ml de una solución de DMF se le añadió el compuesto **10b** (0,162 g, 0,94 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (10 ml) con sonicación. El sólido se

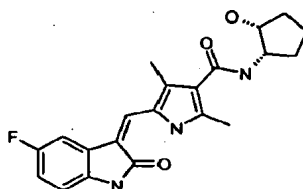
recogió por filtración, se lavó dos veces con metanol (5 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (181 mg, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,72(s, 1H), 10,91 (s, 1H), 7,97-7,80(d, 1H), 7,73-7,70(m, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 4,63-4,65(m, 1H), 3,44-3,51(m, 1H), 3,18-3,29(m, 1H), 3,03-3,10(m, 1H), 2,42-2,50(m, 8H), 2,16-2,23(d, 6H). CL/EM: 416,2 [M-H]⁺.

5 **Ejemplo 11: Preparación de ((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



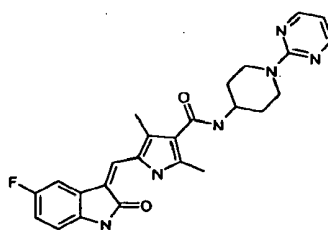
10 Siguiendo el procedimiento general, se obtuvo un sólido de color naranja (85 mg, rendimiento del 93 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,88(s, 1H), 7,52-7,78(m, 3H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,76-4,77(d, 1H), 3,92-3,97(m, 2H), 2,39-2,42(ds, 6H), 1,96-2,01 (m, 1H), 1,80-1,84(m, 1H), 1,60-1,69(m, 1H). CL/EM: 384,2 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 12: Preparación de ((1S,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**

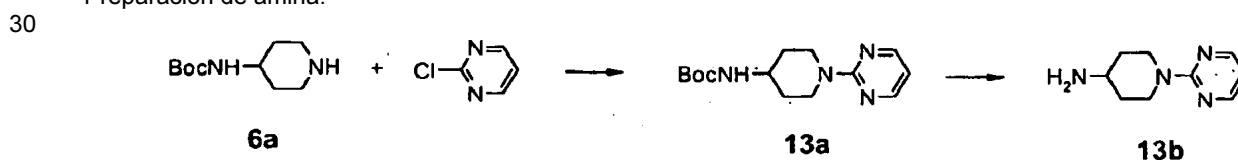


20 Siguiendo el procedimiento general, se obtuvo un sólido de color naranja (75 mg, rendimiento del 82 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,72(s, 1H), 10,90(s, 1H), 7,72-7,79(m, 2H), 6,82-7,01 (m, 3H), 4,81-4,83(d, 1H), 4,02-4,04(d, 2H), 2,44-2,47(ds, 6H), 1,47-1,90(m, 6H). CL/EM: 384,1 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 13: Preparación de (1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



Preparación de amina:



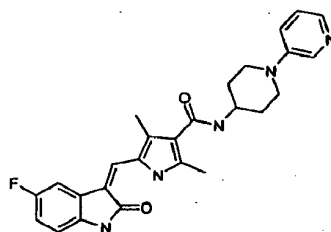
35 Etapa 1: Una mezcla del compuesto **6a** (0,5 g, 2,5 mmol), 2-cloropirimidina(0,86 g, 7,5 mmol) y K₂CO₃ (1,725 g, 12,5 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano se calentó a reflujo durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 1:4) para proporcionar el compuesto **13a** (0,61 g, 88 %).

40 Etapa 2: El compuesto **13a** (0,61 g, 2,2 mmol) se disolvió en 10 ml de DCM y se añadieron 3 ml de TFA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el compuesto en bruto **13b** (0,87 g, 98 %).

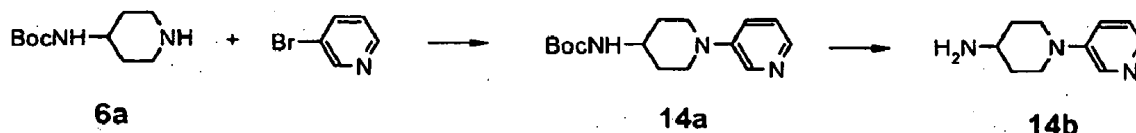
A la solución de 5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de (Z)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo (**A4**) (0,207 g, 0,5 mmol) y DIEA (0,15 g, 2,0 equiv.) en 25 ml de una solución de DMF se le añadió el compuesto **13b** (0,235 g, 0,58 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (10 ml) con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol (5 ml x 2) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (189 mg, 82 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,66(s, 1H), 10,87(s, 1H), 8,34-8,36(d, 2H), 7,71-7,77(m, 2H), 7,56-7,59(d, 1H), 6,82-6,95(m, 2H), 6,58-6,61(t, 1H), 4,56-4,60(d, 2H), 4,04-4,10(m, 1H), 3,06-3,13(m, 2H), 2,40-2,42(ds, 6H), 1,86-1,91(d, 2H), 1,40-1,52(m, 2H). CL/EM: 459,4 [M-H]⁺.

Ejemplo 14: Preparación de (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



Preparación de amina:

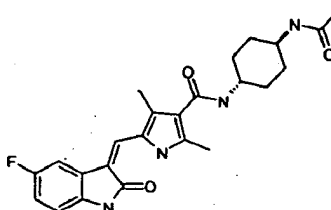


Etapa 1: Se añadieron Pd(dba)₃ (0,046 g, 0,05 mmol), Xantphos (0,087 g, 0,15 mmol) y Cs₂CO₃ (1,1 g, 3,37 mmol) a 20 ml de 1,4-dioxano en una atmósfera de N₂, y a esta mezcla se le añadieron el compuesto **6a** (0,5 g, 2,5 mmol) y 3-bromopiridina (0,513 g, 3,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente que se recogió en AE (50 ml), y se lavó con salmuera y agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (PE:AE = 1:2) para proporcionar el compuesto **14a** (0,51 g, 73,6 %).

Etapa 2: El compuesto **14a** (0,51 g, 1,84 mmol) se disolvió en 10 ml de DCM y se añadieron 3 ml de TFA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el compuesto en bruto **14b** (0,74 g, 99 %).

A la solución de 5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-ilideno) metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de (Z)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo (**A4**) (0,1 g, 0,24 mmol) y DIEA (0,074 g, 2,4 equiv.) en 10 ml de una solución de DMF se le añadió en bruto **14b** (0,12 g, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (10 ml) con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó dos veces con metanol (5 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (90 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,89(s, 1H), 8,32-8,33(d, 1H), 7,95-7,97(dd, 1H), 7,74-7,78(dd, 1H), 7,62-7,64(d, 1H), 7,32-7,36(m, 1H), 7,18-7,22(m, 1H), 6,82-6,96(m, 2H), 3,95-3,97(m, 1H), 3,74-3,78(m, 2H), 2,86-2,90(t, 2H), 2,40-2,42(ds, 6H), 1,89-1,93(d, 2H), 1,59-1,68(m, 2H). CL/EM: 460,1 [M+H]⁺.

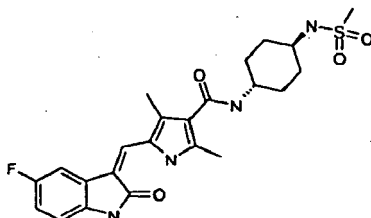
Ejemplo 15: Preparación de (4-acetilamino-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



A la solución del Ejemplo 4 (1,0 equiv.) y DIEA (2,0 equiv.) en una solución de DMF se le añadió el compuesto cloruro de acetilo (1,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó dos veces con metanol y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 27 %) en

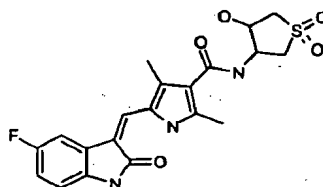
forma de un sólido de color naranja. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,66(s, 1H), 10,90(s, 1H), 7,71-7,78(m, 2H), 7,54-7,60(m, 1H), 6,84-6,95(m, 2H), 3,67-3,71(m, 1H), 3,45-3,51(m, 2H), 3,31(s, 3H), 2,38-2,40(ds, 6H), 1,84-2,00(m, 4H), 1,29-1,44(t, 6H). CL/EM: 437,4 $[\text{M-H}]^+$.

5 **Ejemplo 16: Preparación de (4-metanosulfonilamino-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**

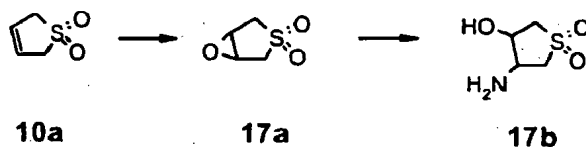


10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, se obtuvo el compuesto del título (21 mg, rendimiento del 84 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,66(s, 1H), 10,87(s, 1H), 7,71-7,77(m, 2H), 7,52-7,56(m, 1H), 6,82-7,02(m, 3H), 3,63-3,66(m, 1H), 3,07-3,12(m, 1H), 2,92(s, 3H), 2,36-2,38(ds, 6H), 1,87-2,01(m, 4H), 1,24-1,44(m, 4H). CL/EM: 473,3 $[\text{M-H}]^+$.

15 **Ejemplo 17: Preparación de (4-hidroxi-1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



20 Preparación de 4-Amino-1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-ol



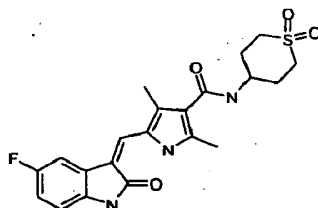
25 Etapa 1: A una solución enfriada del compuesto **10a** (2 g, 16,9 mmol) en 11 ml de ácido fórmico al 88 % se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno al 30 % (3 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó durante dos días a t.a. Se añadió exceso de sulfato de hierro (II) heptahidrato (10 g) para consumir el peróxido de hidrógeno restante. Después, la mezcla se evaporó a presión reducida para retirar la mayor parte del disolvente. El sólido resultante se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto **17a** (0,6 g, 26 %) en forma de agujas.

30 Etapa 2: Se añadió el compuesto **17a** (0,60 g, 4,48 mmol) a hidróxido de amoníaco acuoso al 26 % (15 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche a t.a. Una pequeña cantidad de sólido se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter, acetona y acetato de etilo, y se secó para proporcionar el compuesto **17b** en forma de un sólido de color blanco (205 mg, 30 %).

35 Etapa 3: A la solución de **A4** (150 mg, 0,36 mmol) en 20 ml de DMF se le añadieron el compuesto **17b** (110 mg, 0,73 mmol) y DIEA (96 mg, 0,73 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante varias horas. El análisis por CL/EM se aplicó para determinar la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con dietilamina al 5 %/metanol (25 ml) con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 71 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,74(s, 1H), 10,92(s, 1H), 7,76-7,79(m, 2H), 7,57-7,59(d, 1H), 6,82-6,97(m, 2H), 5,99-6,00(d, 1H), 4,67-4,72(m, 1H), 4,55(s, 1H), 3,42-3,52(m, 2H), 3,25-3,33(m, 2H), 2,45-2,48(ds, 6H). CL/EM: 432,0 $[\text{M-H}]^+$.

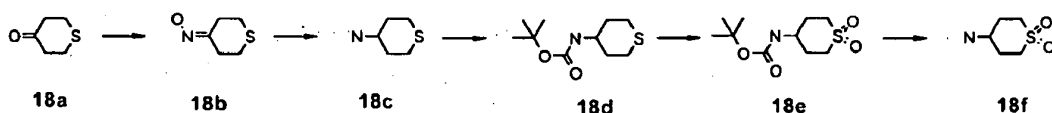
45

Ejemplo 18: Preparación de (1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



5

Preparación de 1,1-Dioxo-hexahidro-tiopiran-4-ilamina



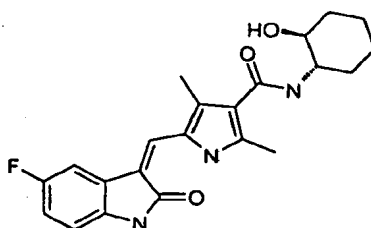
10 Etapa 1: A una solución de **18a** (2,96 g, 25,5 mmol) en 23 ml de etanol se le añadió $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3,64 g, 51 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió una solución de NaOH (2,08 g) en 8 ml de H_2O . Con la adición de una solución de NaOH , se formó un precipitado. La mezcla de reacción se calentó a t.a., se agitó durante 2 h más y se evaporó para retirar el etanol. La solución acuosa se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se evaporó a sequedad y el residuo se recrystalizó en hexano/éter para dar el compuesto **18b** (1,81 g, 54 %).

20 Etapa 2: A una mezcla de LAH (2,84 g, 75 mmol) en 215 ml de THF se le añadió una solución del compuesto **18b** (1,81 g, 13,8 mmol) en 15 ml de THF con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadieron 9 ml de NaOH ac. 2 N. El precipitado se retiró por filtración y se aclaró con THF varias veces. El filtrado se concentró hasta la mitad del volumen y se añadió gota a gota $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,8 g, 17,4 mmol) con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo sólido se recrystalizó en hexano/éter para dar el compuesto **18d** en forma de un sólido de color blanco (2,45 g, 81 %).

25 Etapa 3: A una solución del compuesto **18d** (509 mg, 2,34 mmol) en 5 ml de THF se le añadió mCPBA al 85 % (1,25 g, 6,15 mmol) con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 ac. saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se recrystalizó en AE/hexano para dar el compuesto **18e** en forma de un sólido de color blanco (0,551 g, 94 %). A una solución de **18e** en DCM (15 ml) se le añadió TFA (2,5 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h a t.a. y se evaporó para dar el compuesto en bruto **18f** (1,12 g) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa 4: A la solución de **A4** (107 mg, 0,256 mmol) en 10 ml de una solución de DMF se le añadieron el compuesto **18f** (238 mg) y DIEA (133 mg, 1,03 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante varias horas. El análisis por CL/EM se aplicó para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (25 ml) con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (102 mg, 92 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 13,68(\text{s}, 1\text{H}), 10,89(\text{s}, 1\text{H}), 7,72-7,78(\text{m}, 3\text{H}), 6,82-6,96(\text{m}, 2\text{H}), 4,13-4,15(\text{m}, 1\text{H}), 3,08-3,12(\text{d}, 2\text{H}), 2,40-2,42(\text{ds}, 6\text{H}), 1,97-2,16(\text{m}, 4\text{H})$. CL/EM: 430,3 $[\text{M-H}]^+$.

Ejemplo 19: Preparación de ((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

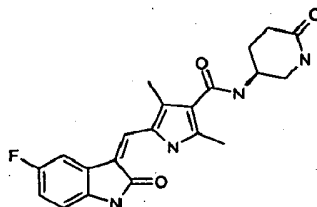


45

A la solución de **A4** (100 mg, 0,24 mmol) y DIEA (140 mg, 0,96 mmol) en 10 ml de DMF se le añadió ((1S,2S)-2-Amino-ciclohexanol (45 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. El análisis por CL/EM se aplicó para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión

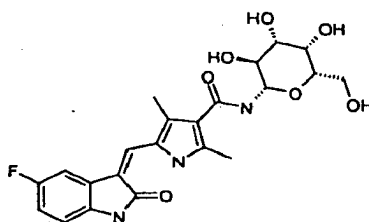
reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5%/metanol (25 ml) con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (70 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,62(s, 1H), 10,88(s, 1H), 7,71-7,77(m, 2H), 7,36-7,39(d, 1H), 6,81-6,95(m, 2H), 4,58-4,60(d, 1H), 3,48-3,60(m, 1H), 3,30-3,35(m, 1H), 2,41-2,44(ds, 6H), 1,88-1,90(t, 2H), 1,62(s, 2h), 1,23(s, 4H). CL/EM: 398,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: Preparación de ((S)-6-oxo-piperidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



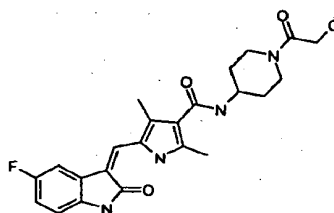
La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo 19 (rendimiento del 19,1 %): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,71(s, 1H), 10,92(s, 1H), 7,95-7,98(d, 1H), 7,72-7,79(m, 2H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,92-4,96(c, 1H), 4,53-4,89(t, 1H), 3,96-4,02(c, 1H), 2,39-2,43(ds, 6H), 1,88-1,90(t, 2H), 1,62(s, 2h), 1,23(s, 4H). CL/EM: 383,2 [M-H]⁺.

Ejemplo 21: Preparación de ((2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

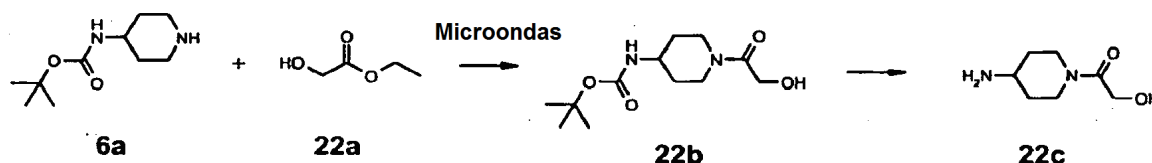


La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo 19 (rendimiento del 36,7 %): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,88(s, 1H), 7,95-7,97(d, 1H), 7,71-7,78(m, 2H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,84-4,90(t, 1H), 4,70-4,75(m, 2H), 4,56-4,57(m, 1H), 4,38-4,39(d, 1H), 3,71-3,73(t, 1H), 3,29-3,55(m, 5H), 2,44-2,47(ds, 6H). CL/EM: 462,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 22: Preparación de [1-(2-hidroxi-acetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



Preparación de 1-(4-Amino-piperidin-1-il)-2-hidroxi-etanona

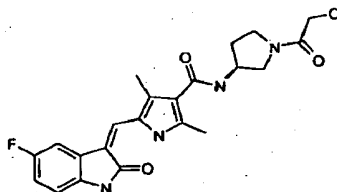


Etapa 1: El compuesto **6a** (2,12 g, 10,6 mmol) y el compuesto **22a** (1,0 g) se pusieron en un reactor para microondas. La mezcla resultante se hizo reaccionar a 160 °C durante 30 min. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 1:1) para proporcionar el compuesto **22b** (1,3 g).

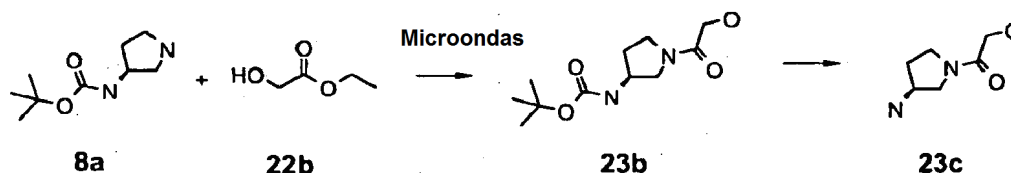
Etapa 2: A una solución del compuesto **22b** (1,3 g, 5 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (6 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante aproximadamente 1 h y se evaporó, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A la solución de **A4** (200 mg, 0,478 mmol) y DIEA (0,2 ml, 1,15 mmol) en 25 ml de DMF se le añadió el compuesto **22c** (91 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (10 ml) con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 86,9 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,88(s, 1H), 7,62-7,78(m, 3H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,48-4,52(t, 1H), 4,22-4,23(d, 1H), 3,97-4,10(m, 3H), 3,65-3,69(d, 1H), 3,03-3,12(t, 1H), 2,49-2,51 (t, 1H), 2,37-2,40(ds, 6H), 1,80-1,83 (t, 2h), 1,36-1,46(m, 2H). CL/EM: 439,3 [M-H]⁺.

10 **Ejemplo 23: Preparación de [(S)-1-(2-hidroxi-acetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**

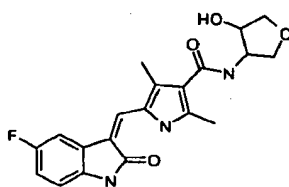


15 Preparación de 1-((S)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-2-hidroxi-etanona

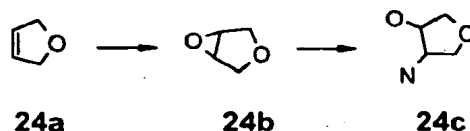


20 Siguiendo la preparación del Compuesto **22c** se preparó el compuesto **23c**. El compuesto del título se preparó siguiendo el Ejemplo **22** (rendimiento del 85,4 %): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,66(s, 1H), 10,86(s, 1H), 7,70-7,89(m, 3H), 6,80-6,94(m, 2H), 4,37-4,54(m, 2H), 3,95-4,00(t, 2H), 3,57-3,63(m, 1H), 3,35-3,50(m, 1H), 2,13-2,14(ds, 6H), 1,86-1,93(m, 4H). CL/EM: 425,4 [M-H]⁺.

25 **Ejemplo 24: Preparación de (4-hidroxi-tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



30 Preparación de 4-Amino-tetrahidro-furan-3-ol



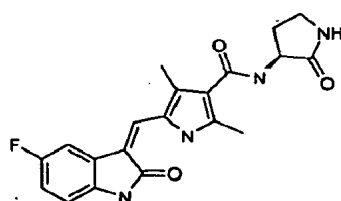
35 Etapa 1: A la solución de **24a** (5,04 g, 0,072 mol) en 150 ml de DCM se le añadió mCPBA al 85 % (18,86 g, 0,093 mol) a 0 °C usando un baño de hielo-agua. La mezcla se agitó durante el fin de semana a t.a. y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se lavó con éxito con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar una mezcla de un sólido de color blanco y aceite de color amarillo (5,24 g, 84,6 %).

40 Etapa 2: Una mezcla del producto en bruto **24b** (300 mg, 3,49 mmol) obtenida de la última etapa, i-PrOH (3 ml) y NH₄OH al 26 % (10 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 18 h. Una pequeña cantidad de sólido se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar el producto en bruto **24c** (0,348 g, 96,8 %).

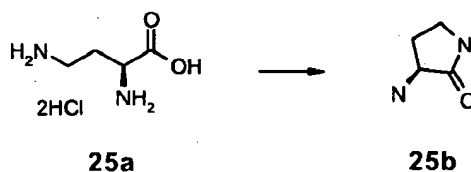
45 Etapa 3: A la solución de **A4** (199 mg, 0,476 mmol) en 20 ml de DMF se le añadió el compuesto **24c** (0,348 g, 3,378 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (10 ml). Después, la suspensión se puso en un refrigerador durante una noche y se

concentró para retirar la mayor parte de los disolventes. A la suspensión de color amarillo resultante se le añadió etanol y se concentró para retirar la mayor parte del disolvente. Después, la suspensión de color amarillo resultante se puso en un refrigerador durante una hora y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (170 mg, rendimiento del 93 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,88(s, 1H), 7,71-7,78(m, 3H), 6,82-6,96(m, 2H), 5,25-5,27(d, 1H), 4,14-4,19(m, 2H), 3,96-4,00(c, 1H), 3,86-3,90(c, 1H), 3,52-3,63(m, 2H), 2,39-2,41 (ds, 6H). CL/EM: 384,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 25: Preparación de ((S)-2-oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



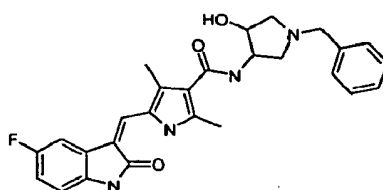
Preparación de (S)-3-Amino-pirrolidin-2-ona



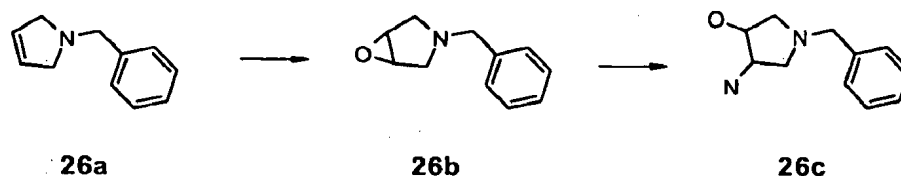
Etapa 1: Se añadió gota a gota HMDS (67 ml, 0,32 mol) en ACN (50 ml) a una solución de **25a** (5 g, 32 mmol) en ACN (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 48 h bajo la protección de N₂. Cuando la reacción se completó, la mezcla se enfrió, se vertió en metanol frío (50 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla obtenida se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con cloroformo (150 ml x 3) a reflujo. La solución de cloroformo combinada se evaporó para proporcionar el producto en bruto **25b** (3,1 g, 96 %).

Etapa 2: A la solución de **A4** (334 mg, 0,8 mmol) y DIEA (1 ml) en 20 ml de DMF se le añadió **25b** (120 mg, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. El análisis por CL/EM se aplicó para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (10 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (83 mg, rendimiento del 27 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,89(s, 1H), 7,71-7,82(m, 4H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,47-4,56(c, 1H), 3,18-3,25(m, 2H), 2,42-2,45(ds, 6H), 2,27-2,39(m, 1H), 1,92-2,00(c, 1H). CL/EM: 383,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 26: Preparación de (1-bencil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



Preparación de 4-Amino-1-bencil-pirrolidin-3-ol



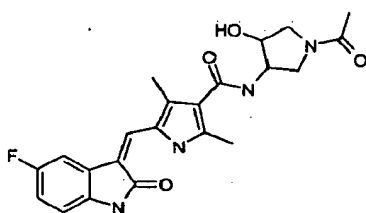
Etapa 1: A una solución enfriada con hielo de **26a** (4,77 g, 30 mmol), H₂SO₄ al 98 % (1,95 ml), H₂O (4,5 ml) y acetona (30 ml) se le añadió mCPBA al 85 % (7,91 g, 39 mmol) con agitación. La mezcla se dejó reaccionar durante 48 h a t.a. Se evaporó la acetona y la mezcla se neutralizó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con tolueno. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 1:4) para proporcionar **26b** (2,0 g, 38 %).

Etapa 2: Una mezcla de **26b** (618 mg, 3,53 mmol) en 10 ml de hidróxido de amonio al 26 % se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 24 h. Una pequeña cantidad de sólido se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar el producto en bruto **26c** (630 mg, rendimiento del 93 %).

5 Etapa 3: A la solución de **A4** (493 mg, 1,18 mmol) en 50 ml de DMF se le añadió el compuesto **26c** (0,455 mg, 2,37 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. El análisis por CL/EM se aplicó para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título (517 mg, rendimiento del 92,5 %) un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆):
 10 δ = 13,66(s, 1H), 10,87(s, 1H), 7,71-7,77(m, 3H), 7,22-7,32(m, 5H), 6,82-6,95(m, 2H), 5,03-5,05(d, 1H), 4,06-4,15(m, 2H), 3,50-3,64(c, 2H), 2,82-2,89(m, 2H), 2,35-2,41(m, 8H). CL/EM: 475,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 27: Preparación de (1-acetil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

15

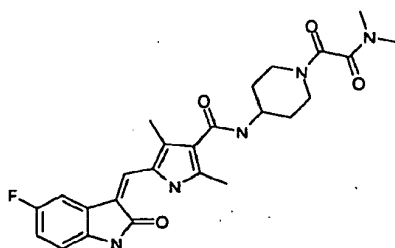


Una mezcla de Ejemplo **26** (283,7 mg, 0,59 mmol), Pd al 10 %/C (282 mg) y ácido acético (3 gotas) en 30 ml de [DMF:MeOH = 1:1] se agitó a t.a. en una atmósfera de H₂. Después de que la reacción se completase según se detectó por CL/EM, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con etanol para proporcionar (4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (178 mg, 67 %).

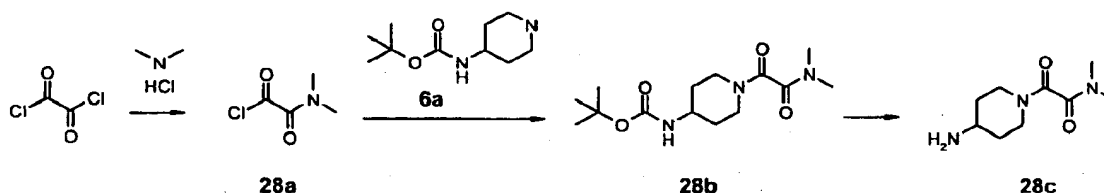
A la solución de (4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (150 mg, 0,39 mmol) y DIEA (89 mg, 0,69 mmol) se le añadió CH₃COCl (33,7 mg, 0,43 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Después de que la reacción se completase, se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se trituró con metanol, y el sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título (82 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,87(s, 1H), 8,07-8,10(d, 1H), 7,71-7,85(m, 3H), 6,82-6,92(m, 2H), 5,34-5,44(dd, 1H), 4,13-4,18(d, 2H), 3,67-3,81(m, 4H), 2,38-2,40(ds, 6H), 1,92-1,93(d, 3H). CL/EM: 427,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 28: Preparación de (1-dimetilaminoxalil- piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

35



Preparación de 2-(4-Amino-piperidin-1-il)-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida



40

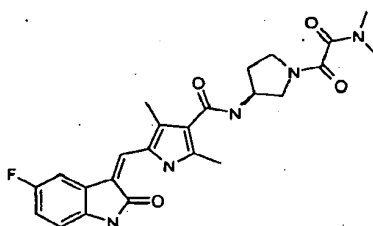
Etapa 1: Se añadió DIEA (0,87 ml, 5 mmol) a una solución enfriada con hielo de cloruro de oxalilo (0,22 ml, 2,5 mmol) y dimetilamina (0,204 g, 2,5 mmol) en 30 ml de THF. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, que se usó en la siguiente etapa directamente.

45

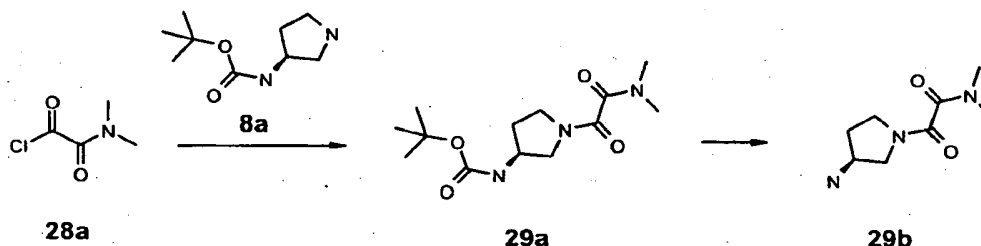
Etapa 2: El compuesto **6a** (0,5 g, 2,5 mmol) se añadió a la solución anterior seguido de DIEA (0,87 ml, 5 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante una noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **28b** (307 mg, 41 %).

5 Etapa 3: A una solución del compuesto **28b** (172 mg, 0,57 mmol) en 5 ml de DCM se le añadió TFA (0,66 ml, 8,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante aprox. 1 h y se evaporó. El residuo se añadió a una solución de **A4** (159 mg, 0,38 mmol) y DIEA (1 ml) en 20 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. El análisis por CL/EM se aplicó para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (10 ml). El precipitado se recogió por
10 filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío para dar un sólido de color naranja (169 mg, rendimiento del 92,5 %): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,89(s, 1H), 7,64-7,78(m, 3H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,03-4,23(m, 2H), 3,38-3,49(m, 1H), 3,16-3,29(m, 1H), 2,87-2,99(m, 7H), 2,39-2,42(ds, 6H), 1,87-1,90(m, 2H), 1,40-1,49(m, 2H). CL/EM: 482,1 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 29: Preparación de ((S)-1-dimetilaminoxalil- pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**

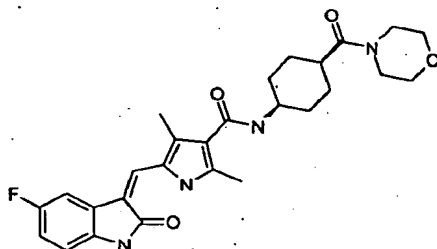


20 La preparación de 2-((S)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida (**29b**) es similar a la de **28c**:



25 La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo 28 (32 mg, rendimiento del 53,9 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67-13,68(d, 1H), 10,87(s, 1H), 7,71-7,92(m, 3H), 6,82-6,93(m, 2H), 4,40-4,47(m, 1H), 3,39-3,62(m, 4H), 2,86-2,92(dd, 6H), 2,39-2,41 (dd, 6H), 2,15-2,18(m, 1H), 1,94-2,13(m, 1H). CL/EM: 466,4 [M-H]⁺.

30 **Ejemplo 30: Preparación de [4-(morfolina-4-carbonil)-ciclohexil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**

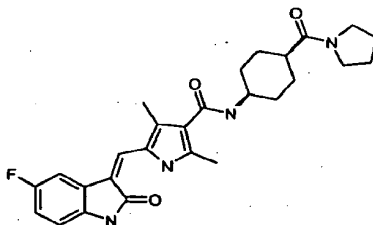


35 Etapa 1: Se añadió ácido 4-amino-ciclohexanocarboxílico (84 mg, 0,573 mmol) a una solución de **A4** (200 mg, 0,478 mmol) y DIEA (0,125 ml, 0,717 mmol) en 15 ml de DMF. La mezcla se agitó a t.a. Se usó CL-EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se trituró con ACN varias veces para proporcionar ácido 4-((5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-amino)-ciclohexanocarboxílico (180 mg, 88,5 %).

40 Etapa 2: A la solución de ácido 4-((5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-amino)-ciclohexanocarboxílico en 20 ml de DMF se le añadieron HATU (0,161 g, 0,424 mmol), DIEA (0,072 ml, 0,424 mmol) y morfolina (0,0737 g, 0,847 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. Se usó CL-EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (5 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó

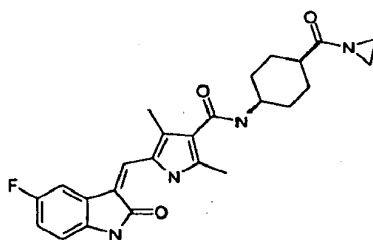
al vacío para dar el compuesto del título (69 mg, rendimiento del 32,9 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,66(s, 1H), 10,87(s,1H), 7,71-7,77(m, 2H),7,53-7,55(d, 1H), 6,81-6,92(m, 2H),3,95-3,96(m, 1H), 3,29-3,54(m, 8H),2,64-2,67(m, 1H), 2,39-2,41(ds,6H), 1,47-1,88(m, 8H). CL/EM: 495,1 [M+H]⁺.

- 5 **Ejemplo 31: Preparación de [4-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclohexil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



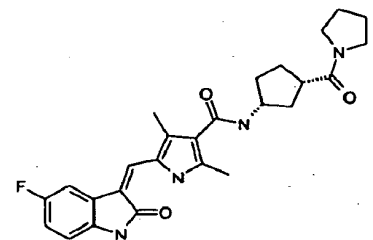
- 10 La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo 30 (92 mg, rendimiento del 67,8 %): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,64(s, 1H), 10,86(s, 1H), 7,70-7,76(m, 2H), 7,52-7,55(d, 1H), 6,80-6,94(m, 2H), 3,93-3,95(m, 1H), 3,41-3,46(m, 2H), 3,22-3,28(m, 3H), 2,40-2,42(ds, 6H), 1,68-1,90(m, 8H), 1,45-1,60(m, 4H). CL/EM: 479,1 [M+H]⁺.

- 15 **Ejemplo 32: Preparación de [4-(aziridina-1-carbonil)-ciclohexil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



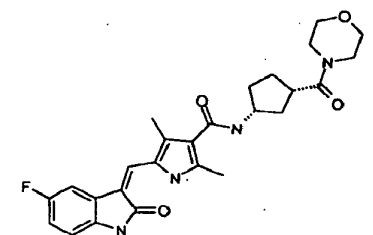
- 20 La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo 30: CL/EM: 449,3 [M-H]⁺.

Ejemplo 33: Preparación de [(1R,3S)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



- 25 La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo 30: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,88(s, 1H), 7,71-7,80(m, 3H), 6,81-6,95(m, 2H), 4,29-4,31(m, 1H), 3,38-3,0(m, 2H), 3,17-3,30(m, 2H), 3,01-3,06(m, 1H), 2,42-2,43(ds, 6H), 1,65-2,08(m, 10H). CL/EM: 465,2 [M+H]⁺.

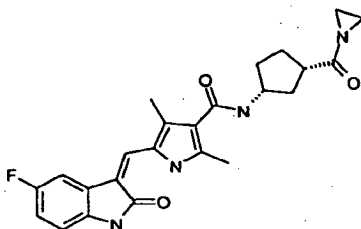
- 30 **Ejemplo 34: Preparación de [(1R,3S)-3-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



35

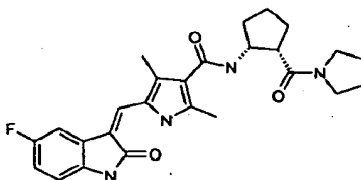
La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo 30: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,88(s, 1H), 7,64-7,78(m, 3H), 6,81-6,95(m, 2H), 4,25-4,31(m, 1H), 3,38-3,55(m, 8H), 3,14-3,19(m, 1H), 2,41-2,42(ds, 6H), 1,62-2,08(m, 10H). CL/EM: 481,2 [M+H]⁺.

- 5 **Ejemplo 35: Preparación de [(1R,3S)-3-(aziridina-1-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



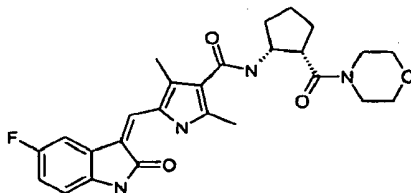
- 10 La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo 30: CL/EM: 435,2 [M-H]⁺.

- Ejemplo 36: Preparación de [(1R,2S)-2-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



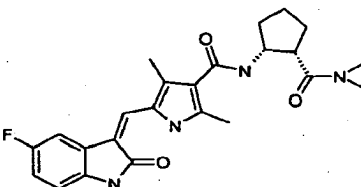
- 15 La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo 30: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,88(s, 1H), 7,70-7,77(m, 2H), 7,40-7,42(d, 2H), 6,82-6,93(m, 2H), 4,52-4,61(m, 1H), 3,62-3,70(m, 2H), 3,42-3,51(m, 1H), 3,09-3,30(m, 3H), 2,38-2,41(ds, 6H), 1,49-1,98(m, 10H). CL/EM: 465,1 [M+H]⁺.

- 20 **Ejemplo 37: Preparación de [(1R,2S)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



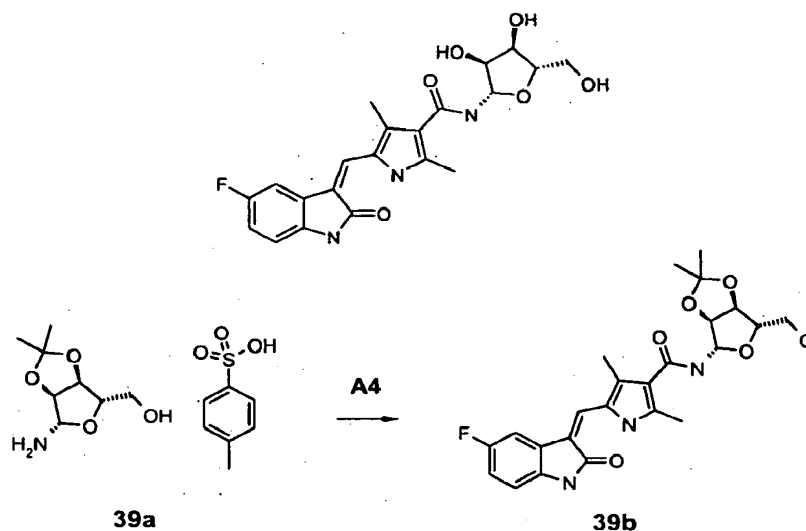
- 25 La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo 30: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,88(s, 1H), 7,70-7,77(m, 2H), 7,30-7,33(d, 1H), 6,81-6,93(m, 2H), 4,56-4,63(m, 1H), 3,37-3,60(m, 8H), 3,21-3,27(m, 1H), 2,38-2,42(ds, 6H), 1,45-2,06(m, 6H). CL/EM: 481,1 [M+H]⁺.

- 30 **Ejemplo 38: Preparación de [(1R,2S)-2-(aziridina-1-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



- 35 La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo 30: CL/EM: 435,3 [M-H]⁺.

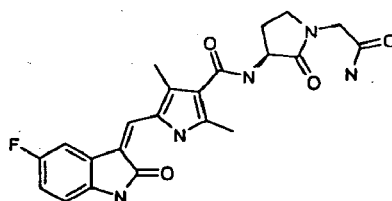
Ejemplo 39: Preparación de ((2S,3S,4R,5S)-3,4-dihidroxi-5-hidroxi-metil-tetrahydro-furan-2-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



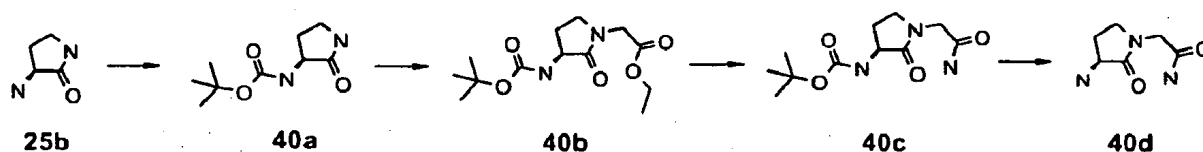
5

A la solución de **A4** (200 mg, 0,478 mmol) y DIEA (1 ml) en 20 ml de DMF se le añadió el compuesto **39a** (225 mg, 0,623 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (10 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío para dar en bruto **39b** que se disolvió en 5 ml de TFA al 95 % a t.a. durante 0,5 h. Después, la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con metanol varias veces para proporcionar el compuesto del título (89 mg, rendimiento del 43 %). CL/EM: 432,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 40: Preparación de ((S)-1-carbamoilmetil-2-oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



20 Preparación de 2-((S)-3-Amino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetamida



Etapa 1: A una solución de **25b** (3,1 g, 32 mmol) en metanol (130 ml) se le añadieron TEA (16 ml) y (Boc)₂O (7,7 g, 35,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AE) para proporcionar **40a** (5,0 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

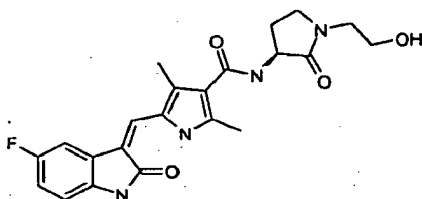
Etapa 2: A una solución de **40a** (700 mg, 3,5 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH al 60 % (560 mg, 14 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, se añadió bromoacetato de etilo (700 mg, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de que la reacción se completase, la mezcla se diluyó con AE (50 ml) y se inactivó con salmuera (50 ml). Las capas orgánicas y acuosas se separaron. La capa acuosa se extrajo por AE (50 ml x 3). La fase de AE combinada se secó por Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para proporcionar en bruto **40b** (1,0 g, 99 %).

Etapa 3: Se burbujeó gas NH₃ durante 1 h en una solución de **40b** (0,27 g, 0,94 mmol) en MeOH (20 ml). La solución se mantuvo en agitación a t.a. durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **40c** (170 mg, 70,3 %). A una solución del compuesto **40c** (160 mg, 0,62 mmol) en 5 ml

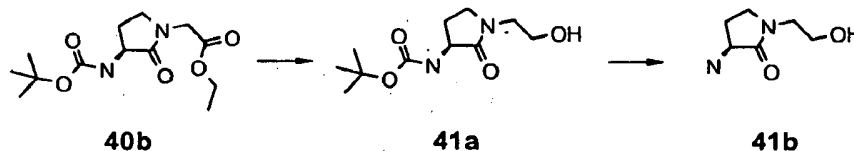
35

de DCM se le añadió TFA (0,66 ml, 8,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante aproximadamente 1 h y se evaporó. El residuo se añadió a una solución de **A4** (172 mg, 0,41 mmol) y DIEA (0,22 ml, 1,23 mmol) en 20 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. El análisis por CL/EM se aplicó para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (10 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (136 mg, rendimiento del 75,3 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,71(s, 1H), 10,92(s, 1H), 7,95-8,00(t, 1H), 7,73-7,79(m, 2H), 7,22-7,42(ds, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 4,53-4,62(c, 1H), 3,73-3,87(c,2H), 3,37-3,46(m, 2H), 2,39-2,40(ds,6H), 1,95-2,02(m, 1H). CL/EM: 440,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 41: Preparación de [(S)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

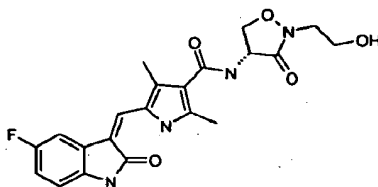


Preparación de (S)-3-Amino-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-ona

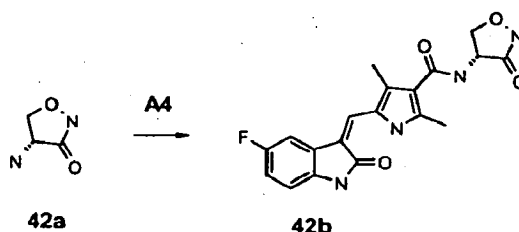


Se añadió NaBH₄ (85 mg, 2,24 mmol) a una solución de **40b** (160 mg, 0,56 mmol) en alcohol terc-butílico (5 ml). La temperatura se llevó a 80 °C y se añadió lentamente MeOH (0,6 ml). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 2 h. Después de enfriar en un baño de hielo, se añadió H₂O (20 ml) y los alcoholes se evaporaron al vacío. La fase acuosa se extrajo con AE varias veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar **41a** (38 mg). A una solución del compuesto **41a** (38 mg, 0,156 mmol) en 5 ml de DCM se le añadió TFA (0,18 ml, 2,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante aproximadamente 1 h y se evaporó. El residuo se añadió a una solución de **A4** (36 mg, 0,086 mmol) y DIEA (0,08 ml, 0,43 mmol) en 20 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (5 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para dar un sólido de color naranja (29 mg, rendimiento del 79,2 %): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,69(s, 1H), 10,91(s, 1H), 7,72-7,85(m, 3H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,58-4,74(m,2H), 3,37-3,54(m, 4H), 3,12-3,20(m, 1H), 1,87-2,45(m, 8H), 1,23-1,97(m, 1H). CL/EM: 427,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 42: Preparación de [(R)-2-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



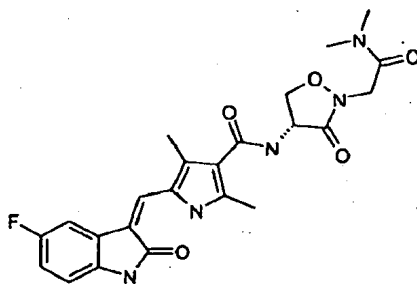
Preparación de ((R)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (**42b**)



A la solución de **A4** (1,75 g, 4,2 mmol) y DIEA (2,5 g, 17 mmol) en 150 ml de DMF se le añadió el compuesto **42a** (800 mg, 5,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. El análisis por CL/EM se aplicó para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (500 ml) con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío para proporcionar para proporcionar **42b** (1,41 g, rendimiento del 87,6 %): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,88(s,1H), 7,71-7,77(m, 3H), 7,41(s, 1H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,08-4,13(m, 1H), 3,06-3,13(m, 1H), 2,41-2,45(ds, 6H), 2,25-2,31(m, 2H), 1,79-1,98(m, 3H). CL/EM: 395,3 [M-H]⁺.

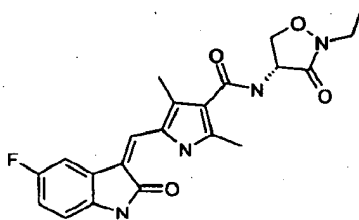
A la solución de **42b** (1,0 equiv.) enfrida en un baño de hielo se le añadió NaH (4,0 o 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante una hora y después se añadió 2-bromoetanol (3 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó dos veces con metanol, y se purificó adicionalmente por CL prep. para obtener el compuesto del título (18 mg, rendimiento del 11 %) en forma de sólidos de color naranja: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,70(s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,08-8,10(d, 1H), 7,72-7,79(m, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 5,01-5,10(c, 1H), 4,79-4,81(t, 1H), 4,56-4,62(t, 1H), 4,02-4,08(c, 1H), 3,49-3,63(m, 4H), 2,41-2,43(ds, 6H). CL/EM: 428,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 43: Preparación de ((R)-2-dimetilcarbamoilmetil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

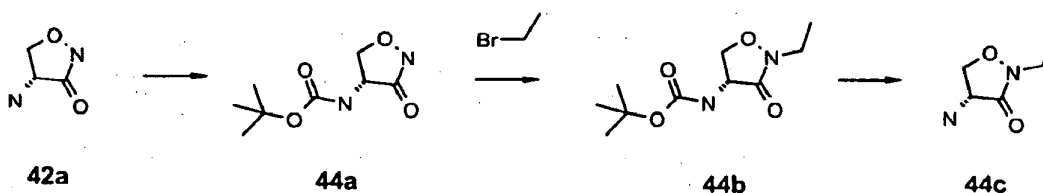


A la solución de **42b** (1,0 equiv.) enfrida en un baño de hielo se le añadió NaH (4,0 o 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante una hora y después se añadió 2-bromo-N,N-dimetilacetamida (1,0 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó dos veces con metanol, y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 13,6 %) en forma de sólidos de color naranja: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,73(s, 1H), 10,93(s, 1H), 8,05-8,08(d, 1H), 7,74-7,80(m, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 5,06-5,15(c, 1H), 4,39-4,58(m, 3H), 4,05-4,11 (c, 1H), 2,97(s, 3H), 2,84(s, 3H), 2,44-2,47(ds, 6H). CL/EM: 468,2 [M-H]⁺.

Ejemplo 44: Preparación de ((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



Preparación de (R)-4-Amino-2-etil-isoxazolidin-3-ona



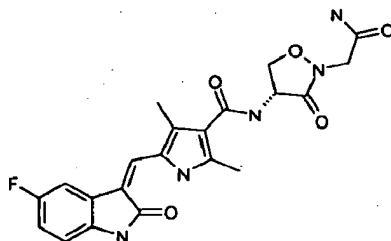
Etapa 1: El compuesto **42a** (500 mg, 4,9 mmol) y TEA (976 mg, 9,64 mmol) se disolvieron en una mezcla de THF/agua (85 ml, V/V 10:7). Se añadió gota a gota (Boc)₂O (1,17 g, 5,4 mmol) en refrigeración con hielo. Después

de que se completase la adición, la mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 5 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 3:1) para proporcionar el compuesto **44a** (600 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 Etapa 2: A la solución del compuesto **44a** (100 mg, 0,5 mmol) se le añadió NaH al 60 % (24 mg, 0,6 mmol) en refrigeración con hielo. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se añadió bromoetano (60 mg, 0,55 mmol). La mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante una noche y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 10:1) para proporcionar el compuesto **44b** (109 mg, 94,7 %).

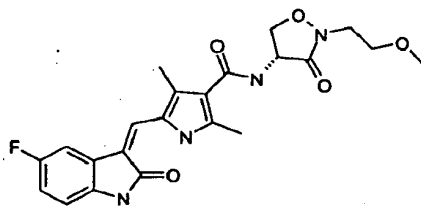
10 Etapa 3: A una solución del compuesto **44b** (109 mg, 0,47 mmol) en 5 ml de DCM se le añadió TFA (810 mg, 7,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante aproximadamente 1 h y se evaporó, que después se añadió a la solución de **A4** (160 mg, 0,38 mmol) y DIEA (196 mg, 1,52 mmol) en 18 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se aplicó detección por CL/EM para determinar la finalización de la reacción. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se precipitó con dietilamina al 5 %/metanol (10 ml) con sonicación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (123 mg, rendimiento del 77,8 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,71(s, 1H), 10,39(s, 1H), 8,07-8,10(d, 1H), 7,72-7,78(m, 2H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,97-5,06(c, 1H), 4,57-4,62(t, 1H), 4,02-4,08(c, 1H), 3,50-3,58(m, 2H), 2,43-2,45(ds, 6H), 1,13-1,18(t, 3H). CL/EM: 412,9 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 45: Preparación de ((R)-2-carbamoilmetil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



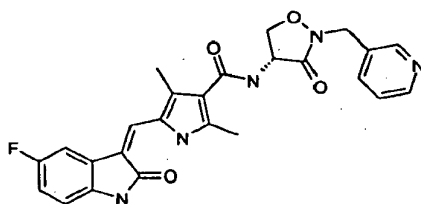
25 La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo **44** (rendimiento 71 %): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,73(s, 1H), 10,91(s, 1H), 8,09-8,11(d, 1H), 7,73-7,79(m, 2H), 7,33-7,53(ds, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 5,02-5,07(c, 1H), 4,55-4,60(t, 1H), 4,01-4,17(m, 3H), 2,44-2,46(ds, 6H). CL/EM: 441,9 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 46: Preparación de [(R)-2-(2-metoxi-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



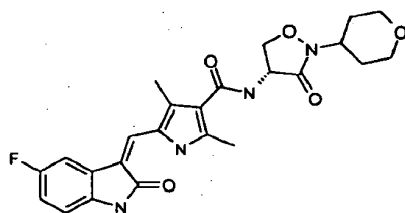
35 La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo **44** (rendimiento del 89,3 %): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,75(s, 1H), 10,91(s, 1H), 8,09-8,12(d, 1H), 7,72-7,79(m, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 4,99-5,08(c, 1H), 4,57-4,63(t, 1H), 4,01-4,07(c, 1H), 3,37-3,74(m, 4H), 3,22(s, 3H), 2,35-2,37(ds, 6H). CL/EM: 443,0 [M+H]⁺.

40 **Ejemplo 47: Preparación de ((R)-3-oxo-2-piridin-3-ilmetil-isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



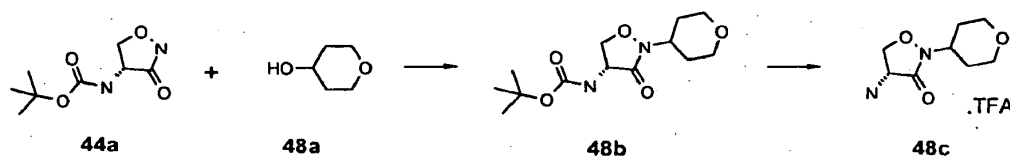
45 La síntesis del compuesto del título es similar a la del Ejemplo **44** (rendimiento del 73,8 %): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,73(s, 1H), 10,91(s, 1H), 8,52-8,57(m, 2H), 8,17-8,19(d, 1H), 7,73-7,79(m, 3H), 7,39-7,43(m, 1H), 6,82-6,97(m, 2H), 5,05-5,14(c, 1H), 4,63-4,85(c, 2H), 4,57-4,63(t, 1H), 4,06-4,13(c, 1H), 2,43-2,46(ds, 6H). CL/EM: 476,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 48: Preparación de [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



5

Preparación de (R)-4-Amino-2-(tetrahidro-piran-4-il)-isoxazolidin-3-ona (48c)

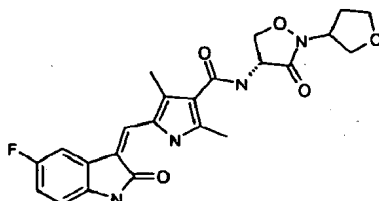


10 Etapa 1: A una solución de **44a** (150 mg, 0,74 mmol), **48a** (83 mg, 0,82 mmol) y PPh₃ (290 mg, 1,1 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota DEAD (206 mg, 1,2 mmol) en THF (2 ml) a -60 °C. Después de que se completase la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante 2 días. Después, la mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 4:1) para proporcionar un aceite transparente que aún contenía una pequeña cantidad de **44a**. El aceite obtenido se purificó de nuevo por TLC prep. para proporcionar una mezcla de **48b** y POPh₃ (131 mg).

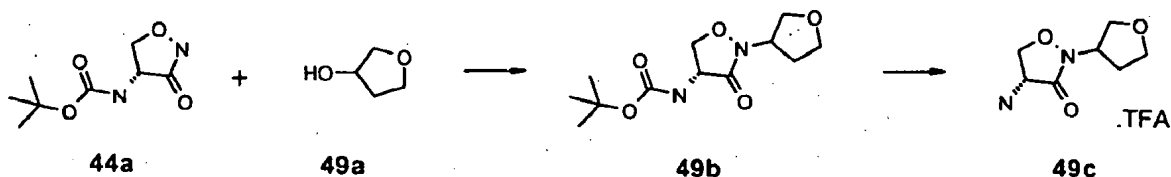
15 Etapa 2: A una solución de la mezcla obtenida de **48b** y POPh₃ (131 mg) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h y se evaporó para proporcionar **48c** en bruto que se usó en la siguiente etapa directamente.

20 Etapa 3: A una solución de **A4** (84 mg, 2 mmol) en 10 ml de DMF se le añadieron **48c** en bruto de la última etapa y DIEA (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CL/EM se aplicó para determinar la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con dietilamina al 5 %/metanol (25 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 62 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,73(s, 1H), 10,94(s, 1H), 8,12-8,15(d, 1H), 7,73-7,80(m, 2H), 6,82-6,87(m, 2H), 5,02-5,05(c, 1H), 4,58-4,64(t, 1H), 3,86-4,14(m, 4H), 3,38-3,44(m, 2H), 2,42-2,50(ds, 6H), 1,65-1,88(m, 4H). CL/EM: 469,0 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 49: Preparación de [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-furan-3-il)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**

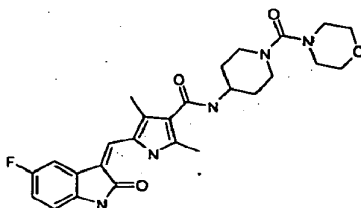


35 Preparación de (R)-4-Amino-2-(tetrahidro-furan-3-il)-isoxazolidin-3-ona (49c)



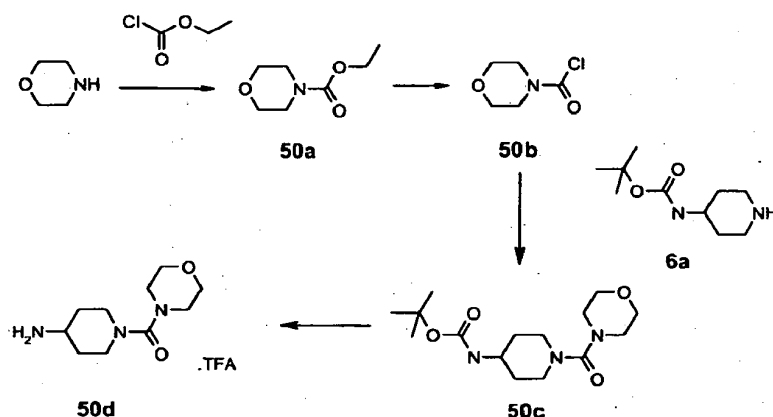
40 La síntesis fue similar a la del Ejemplo 48 excepto que se usó el compuesto **49a**. El compuesto del título (59 mg, 65 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,72(s, 1H), 10,94(s, 1H), 8,12-8,15(d, 1H), 7,73-7,80(m, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 4,99-5,05(c, 1H), 4,58-4,78(m, 2H), 4,03-4,10(m, 1H), 3,69-3,88(m, 4H), 2,13-2,40(ds, 6H), 2,03-2,13(m, 4H). CL/EM: 454,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: Preparación de [1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



5

Preparación de (4-Amino-piperidin-1-il)-morfolin-4-il-metanona (50d):



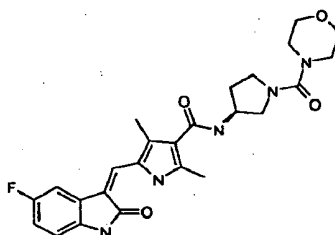
10 Etapa 1: A una solución de morfolina (20 g, 0,23 mol), piridina (31 ml, 0,38 mol) en DCM (100 ml) se le añadió gota a gota cloroacetato de etilo (27,4 g, 0,253 mol) a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para proporcionar **50a** en bruto (36 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15 Etapa 2: Una mezcla de **50a** (20 g, 0,126 mol) y POCl₃ (97 g, 0,63 mol) en ACN seco (200 ml) se calentó a reflujo durante 18 h con agitación. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (80 ml) y se vertió en hielo picado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo por DCM (200 ml x 3). La fase DCM combinada se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por destilación. El compuesto **50b** se obtuvo recogiendo el destilado de 82 °C-84 °C (1 mmHg) (13 g, 69 %).

20 Etapa 3: A una solución de **6a** (20 g, 0,23 mol), TEA (31 ml, 0,38 mol) en DCM (100 ml) se le añadió gota a gota **50b** (27,4 g, 0,253 mol) en DCM a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para proporcionar **50c** en bruto (77 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo.

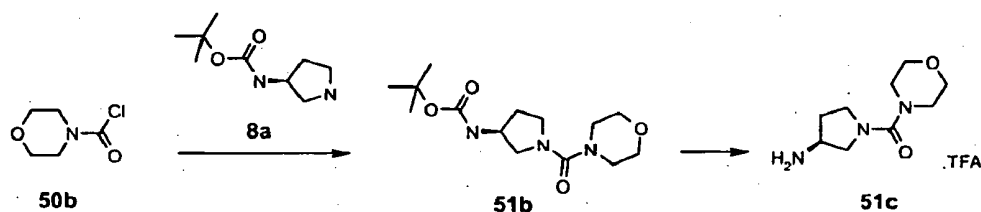
25 La etapa de-Boc y el acoplamiento final a **A4** fueron similares a los del ejemplo **48** para obtener el compuesto del título (45 mg, 60 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,90(s, 1H), 7,59-7,78(m, 3H), 6,81-6,93(m, 2H), 3,91-3,94(m, 1H), 3,56-3,60(m, 6H), 3,11-3,13(m, 4H), 2,83-2,91(t, 2H), 2,39-2,41(ds, 6H), 1,79-1,1,83(m, 2H), 1,44-1,51(m, 2H). CL/EM: 496,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 51: Preparación de [(S)-1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



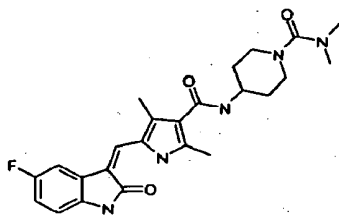
35

Preparación de ((R)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-morfolin-4-il-metanona (51c):



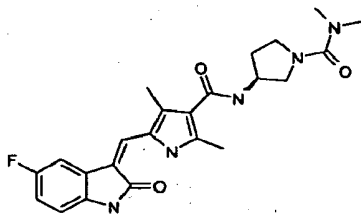
- 5 La síntesis fue similar a la del Ejemplo 50 excepto que se usó el compuesto 51a. El compuesto del título (83 mg, 79 %) se obtuvo finalmente en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,90(s, 1H), 7,72-7,84(m, 3H), 6,82-6,93(m, 2H), 4,31-4,33(m, 1H), 3,48-3,58(m, 6H), 3,24-3,34(m, 2H), 3,13-3,16(m, 4H), 2,38-2,40(ds, 6H), 1,87-2,03(m, 2H). CL/EM: 480,3 [M-H]⁺.

- 10 **Ejemplo 52: Preparación de dimetilamida del ácido 4-((5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-amino)-piperidina-1-carboxílico**



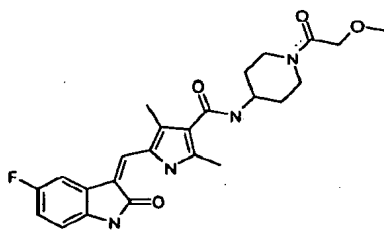
- 15 El compuesto del título (35 mg, 56 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 50. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,91(s, 1H), 7,60-7,79(m, 3H), 6,81-6,96(m, 2H), 3,90-3,92(m, 1H), 3,50-3,54(d, 2H), 2,77-2,84(t, 2H), 3,13-3,16(m, 4H), 2,73(s, 6H), 2,39-2,41(ds, 6H), 1,78-1,82(m, 2H), 1,45-1,52(m, 2H). CL/EM: 452,3 [M-H]⁺.

- 20 **Ejemplo 53: Preparación de ((S)-1-dimetilcarbamoyl-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**

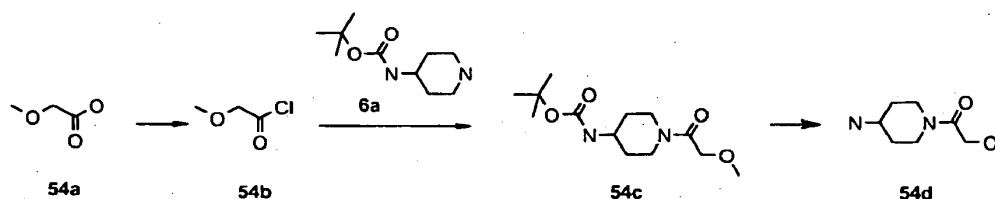


- 25 El compuesto del título (20 mg, 55 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 51. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,91(s, 1H), 7,72-7,83(m, 3H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,28-4,36(m, 1H), 3,21-3,53(m, 4H), 2,73(s, 6H), 2,38-2,40(ds, 6H), 1,85-2,04(m, 2H). CL/EM: 438,3 [M-H]⁺.

- 30 **Ejemplo 54: Preparación de [1-(2-metoxiacetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



Preparación de 1-(4-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-etanona (54d):

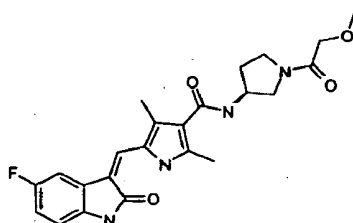


5 Etapa 1: A una solución del compuesto **54a** (20 ml, 0,26 mol) en DCM (170 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (30 ml, 0,34 mol) y unas gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se evaporó. El residuo se destiló para proporcionar **54b** (25,4 g, 90 %).

10 Etapa 2: A una solución de **6a** (100 mg, 0,5 mmol) y TEA (0,16 ml, 2 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota **54b** (60 mg, 0,55 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para proporcionar **54c** en bruto (129 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo.

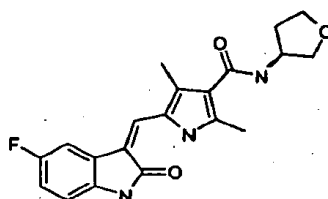
15 La etapa de-Boc y el acoplamiento final a **A4** fueron similares a los del Ejemplo **48**. El compuesto del título (65 mg, 41 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,65(s, 1H), 10,87(s, 1H), 7,59-7,76(m, 3H), 6,80-7,94(m, 2H), 3,96-4,23(m, 4H), 3:70-3,76(m, 2H), 3,26(s, 3H), 3,08-3,16(m, 1H), 2,71-2,87(m, 1H), 2,37-2,40(ds, 6H), 1,83-1,85(m, 2H), 1,33-1,45(m, 2H). CL/EM: 454,9 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 55: Preparación de [(S)-1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



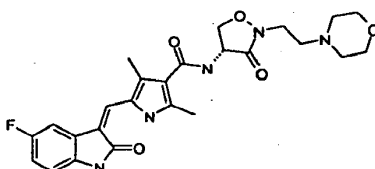
25 El compuesto del título (51 mg, 31 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja siguiendo el procedimiento para el Ejemplo **54**. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,88(s, 1H), 7,70-7,89(m, 3H), 6,80-6,94(m, 2H), 4,35-4,43(m, 1H), 3,97-3,99(d, 2H), 3,33-3,67(m, 4H), 3,23(s, 3H), 2,37-2,39(ds, 6H), 1,85-2,15(m, 2H). CL/EM: 440,9 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 56: Preparación de N-((3R)oxolan-3-il){5-[(5-fluoro-2-oxo(1H-benzo[d]azolin-3-ilideno))metil]-2,4-dimetilpirrol-3-il}carboxamida**



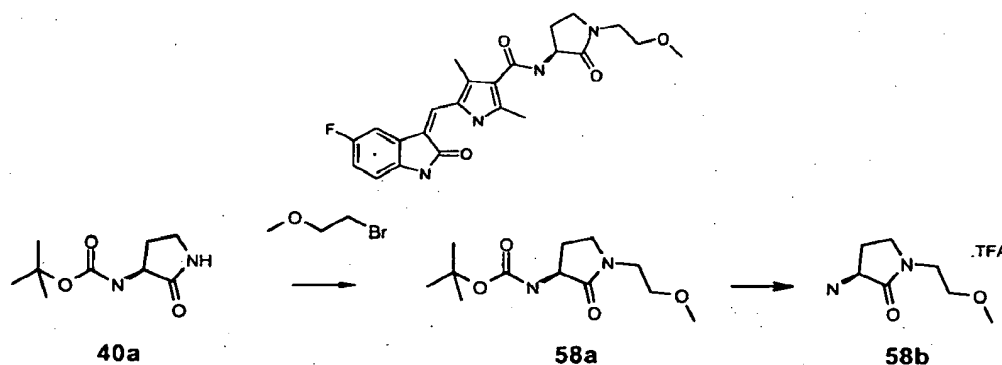
35 La síntesis fue similar a la etapa final del Ejemplo **48** usando (S)-(Tetrahydro-furan-3-il)amina como material de partida. El compuesto del título (82 mg, 93 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,91 (s, 1H), 7,72-7,88(m, 3H), 6,83-6,93(m, 2H), 4,21-4,25(m, 1H), 3,53-3,87(m, 4H), 2,39-2,41 (ds, 6H), 2,39-2,41(m, 1H), 2,09-2,12(m, 1H). CL/EM: 370,1 [M+H]⁺.

40 **Ejemplo 57: Preparación de [(R)-2-(2-morfolin-4-il-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



A una solución de **42b** (200 mg, 0,52 mmol), NaI (78 mg, 0,52 mmol) y DIEA (134 mg, 1,04 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió NaH al 60 % (125 mg, 3,13 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, a la mezcla se le añadió cloruro de 4-(2-cloroetil)-morfolina (194 mg, 1,05 mmol). La mezcla obtenida se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Se usó análisis por CL-EM para detectar la finalización de la reacción. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con dietilamina al 5 %/metanol (25 ml). El sólido se recogió por filtración que se purificó de nuevo por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 23 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,59(s, 1H), 11,53(s, 1H), 7,79-8,13(m, 3H), 7,04-7,12(m, 2H), 5,00-5,06(c, 1H), 4,57-4,62(t, 1H), 3,97-4,10(m, 3H), 3,44-3,58(m, 4H), 2,78-2,94(m, 1H), 2,47-2,50(ds, 6H). CL/EM: 498,2 [M+H]⁺.

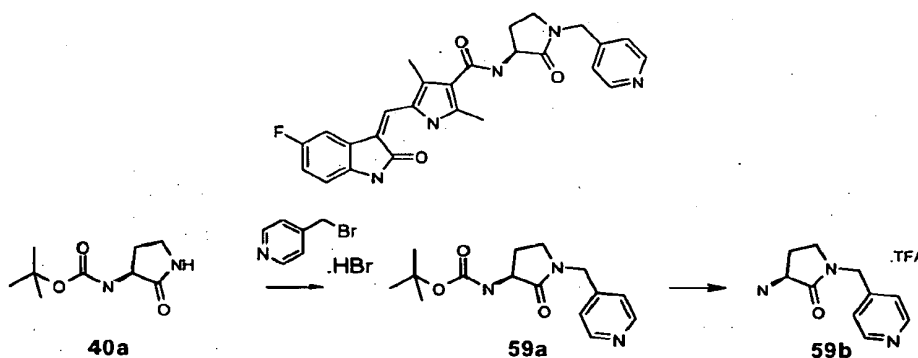
Ejemplo 58: Preparación de [(S)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



Etapa 1: A una solución de **40a** (100 mg, 0,5 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH al 60 % (21 mg, 0,53 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, a la mezcla se le añadió el compuesto 1-Bromo-2-metoxi-etano (67,5 mg, 0,49 mmol). La mezcla obtenida se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 1:1) para proporcionar **58a** (68 mg, 54 %).

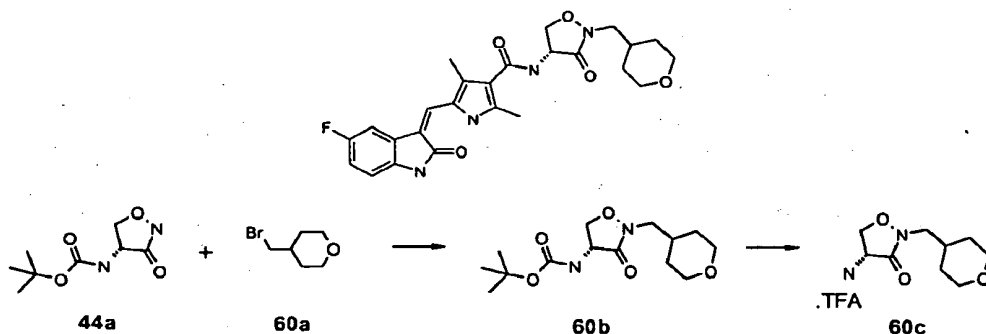
Etapa 2: La etapa de-Boc y el acoplamiento final a A4 fueron similares a los del Ejemplo 48. El compuesto del título (54 mg, 77 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,68(s, 1H), 10,91(s, 1H), 7,72-7,87(m, 3H), 6,82-6,93(m, 2H), 4,59-4,62(c, 2H), 3,38-3,49(m, 6H), 3,30(s, 3H), 2,42-2,45(ds, 6H), 2,15-2,20(m, 1H), 1,90-2,00(m, 1H). CL/EM: 439,3 [M-H]⁺.

Ejemplo 59: Preparación de ((S)-2-oxo-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



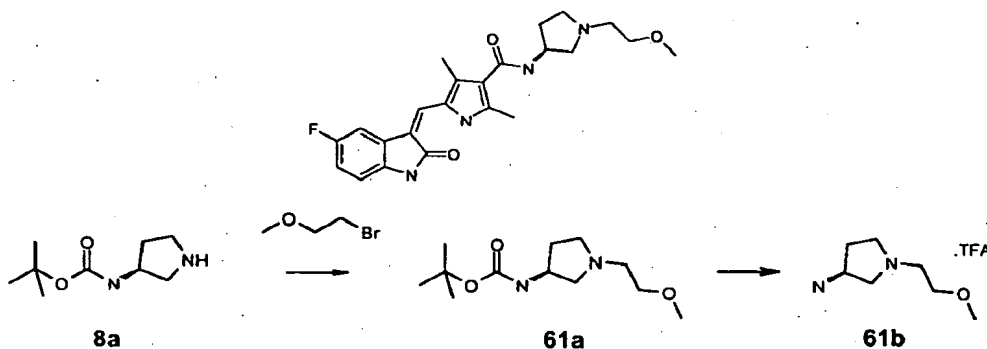
La síntesis fue similar a la del Ejemplo 58. El compuesto del título (24 mg, 66 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,71(s, 1H), 10,93(s, 1H), 8,53-8,55(m, 1H), 8,00-8,02(d, 1H), 7,73-7,80(m, 2H), 7,30-7,32(d, 2H), 6,82-6,95(m, 2H), 4,40-4,69(m, 3H), 3,28-3,34(m, 2H), 2,44-2,47(ds, 6H). CL/EM: 472,2 [M-H]⁺.

Ejemplo 60: Preparación de [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



5 La síntesis fue similar a la del Ejemplo 58. El compuesto del título (51 mg, 79 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,72(s, 1H), 10,94(s, 1H), 8,14-8,16(d, 1H), 7,73-7,80(m, 2H), 6,82-6,94(m, 2H), 5,06-5,10(c, 1H), 4,57-4,63(t, 1H), 4,03-4,12(m, 2H), 3,82-3,87(m, 2H), 3,40-3,42(m, 1H), 3,15-3,42(m, 4H), 2,42-2,45(ds, 6H), 1,80-1,95(m, 1H), 1,53-1,64(m, 2H), 1,18-1,26(m, 2H). CL/EM: 481,2 [M-H]⁺.

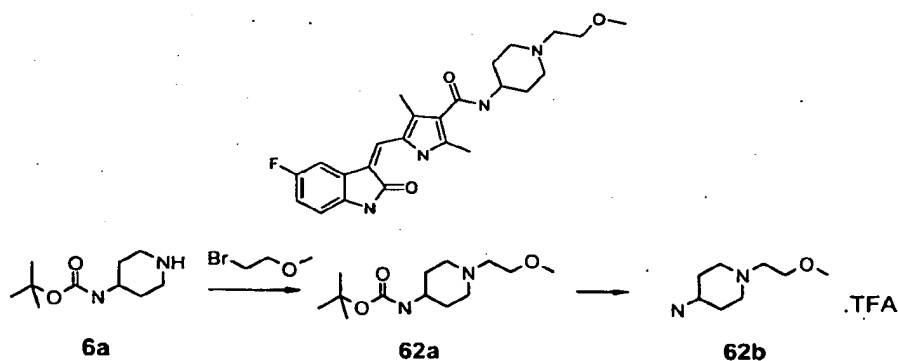
Ejemplo 61: Preparación de [(S)-1-(2-metoxietil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



15 Etapa 1: Una solución de **8a** (100 mg, 0,54 mmol), 1-bromo-2-metoxi-etano (89,5 mg, 0,64 mmol), KI (94 mg, 0,56 mmol) y K₂CO₃ (370 mg, 2,69 mmol) en 15 ml de acetonitrilo se agitaron a reflujo durante 48 h. Después de enfriarse, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:MeOH = 10:1) para dar **61a** (102 mg, 78 %) en forma de un aceite de color amarillo.

20 Etapa 2: La etapa de-Boc y el acoplamiento final a **A4** fueron similares a los del Ejemplo 48. El compuesto del título (73 mg, 84 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,65(s, 1H), 10,91(s, 1H), 7,71-7,79(m, 3H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,31-4,33(m, 1H), 3,40-3,44(t, 2H), 3,24(s, 3H), 2,82-2,88(m, 1H), 2,53-2,60(m, 5H), 3,39-3,41 (ds, 6H), 2,09-2,12(m, 1H), 1,67-1,71(m, 1H). CL/EM: 427,1 [M+H]⁺.

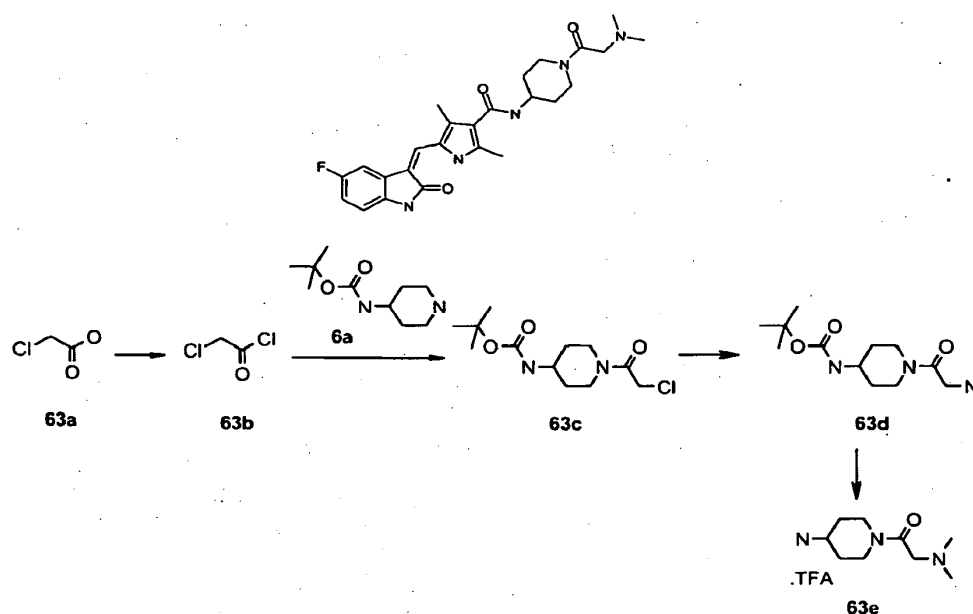
Ejemplo 62: Preparación de [1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



30 La síntesis fue similar a la del Ejemplo 61. El compuesto del título (71 mg, 76 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,66(s, 1H), 10,90(s, 1H), 7,54-7,78(m, 3H), 6,81-6,96(m, 2H),

3,68-3,72(m, 1H), 3,40-3,44(t, 2H), 3,23(s, 3H), 2,83-2,92(m, 2H), 2,45-2,50(m, 2H), 2,39-2,41(ds, 6H), 2,04-2,11(t, 2H), 1,76-1,79(m, 2H), 1,46-1,57(m, 2H). CL/EM: 441,1 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 63: Preparación de [1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**

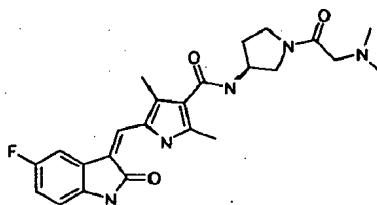


10 Etapa 1: El compuesto **63c** (125 mg, 60 %) se sintetizó siguiendo el procedimiento en la preparación de **54c** en el Ejemplo **54**.

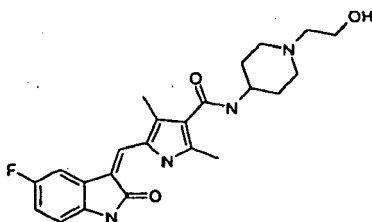
15 Etapa 2: A una solución de **63c** (125 mg, 0,45 mmol) en 15 ml de acetonitrilo se le añadieron NH(CH₃)₂·HCl (110 mg, 1,36 mmol) y DIEA (232 mg, 1,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó durante una noche y se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se lavó con salmuera. La fase de DCM se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para proporcionar **63d** en bruto que se usó directamente para la siguiente etapa de síntesis (118 mg, 92 %).

20 Etapa 3: La etapa de-Boc y el acoplamiento final a **A4** fueron similares a los del Ejemplo **48**. El compuesto del título (49 mg, 51 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,66(s, 1H), 10,89(s, 1H), 7,61-7,77(m, 3H), 6,80-6,91 (m, 2H), 4,21-4,25(d, 1H), 3,95-3,99(d, 2H), 3,07-3,18(m, 4H), 2,70-2,79(m, 2H), 2,38-2,40(ds, 6H), 2,15(s, 6H), 1,79-1,83(m, 2H). CL/EM: 466,3 [M-H]⁺.

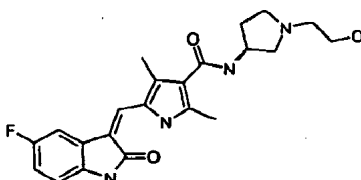
25 **Ejemplo 64: Preparación de [(S)-1-(2-dimetilamino-acetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



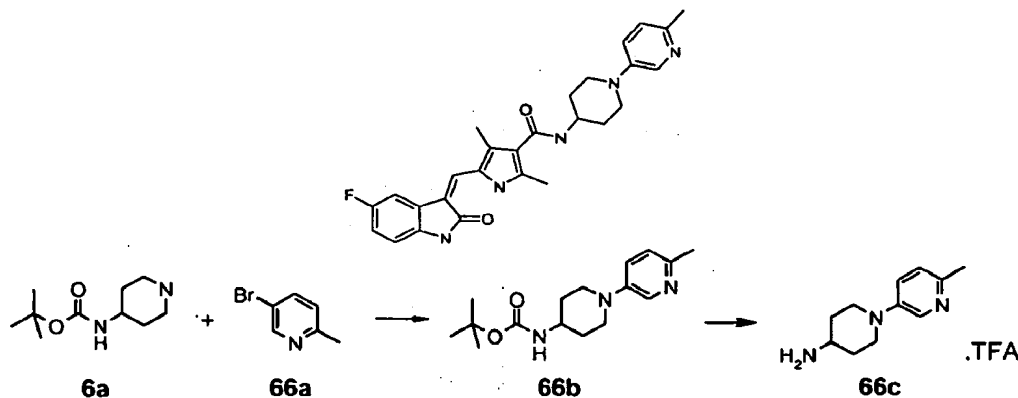
30 El compuesto del título (44 mg, 47 %) se sintetizó en forma de un sólido de color naranja siguiendo el procedimiento del Ejemplo **63**. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,72(s, 1H), 10,91(s, 1H), 7,71-7,89(m, 3H), 6,81-6,95(m, 2H), 4,35-4,44(m, 1H), 3,57-3,78(m, 4H), 2,99-3,01(d, 2H), 2,38-2,40(ds, 6H), 2,08-2,13(ds, 6H), 1,85-2,04(m, 2H). CL/EM: 452,3 [M-H]⁺.

Ejemplo 65: Preparación de [1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

5 El compuesto del título (31 mg, 39 %) se sintetizó en forma de un sólido de color naranja siguiendo el procedimiento del Ejemplo 62. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,66(s, 1H), 10,90(s, 1H), 7,56-7,78(m, 3H), 6,81-6,95(m, 2H), 4,40-4,46(m, 1H), 3,69-3,73(m, 1H), 3,45-3,50(m, 2H), 2,72-2,84(d, 2H), 2,38-2,40(m, 8H), 1,90-2,20(m, 2H), 1,76-1,80(m, 2H), 1,24-1,44(m, 2H). CL/EM: 427,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 66: Preparación de [(S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

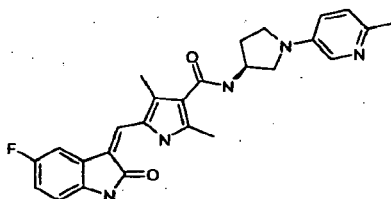
15 El compuesto del título (29 mg, 35 %) se sintetizó en forma de un sólido de color naranja siguiendo el procedimiento del Ejemplo 61. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,66(s, 1H), 10,87(s, 1H), 7,70-7,77(m, 3H), 6,81-6,95(m, 2H), 4,32-4,40(m, 2H), 3,44-3,50(c, 2H), 2,77-2,83(t, 1H), 2,52-2,66(m, 2H), 2,39-2,46(m, 8H), 2,07-2,13(m, 1H), 1,62-1,69(m, 2H), 0,88-0,97-1,44(m, 1H). CL/EM: 413,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 67: Preparación de (6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

25 Etapa 1: Se añadieron Pd(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol), Xantphos (35 mg, 0,06 mmol) y Cs₂CO₃ (456 g, 1,4 mmol) a 10 ml de 1,4-dioxano bajo la protección de N₂, y a esta mezcla se le añadieron los compuestos **6a** (200 mg, 1 mmol) y **66a** (224 mg, 1,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente que se recogió en AE (50 ml) y se lavó con salmuera y agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (PE:AE = 1:1) para proporcionar el compuesto **66b** (159 mg, 55 %).

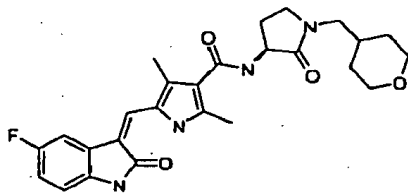
35 Etapa 2: Las siguientes etapas de-Boc y de acoplamiento final fueron similares a las del Ejemplo 48. El compuesto del título (61 mg, 71 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,89(s, 1H), 8,16-8,17(d, 1H), 7,62-7,78(m, 3H), 7,24-7,28(dd, 1H), 7,05-7,07(d, 1H), 6,81-6,95(m, 2H), 3,88-3,93(m, 1H), 3,65-3,69(d, 2H), 3,17-3,26(m, 2H), 2,79-2,88(m, 2H), 2,40-2,42(ds, 6H), 2,34(s, 3H), 1,84-1,92(m, 2H), 1,56-1,67(m, 2H). CL/EM: 474,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 68: Preparación de [(S)-1-(6-metil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



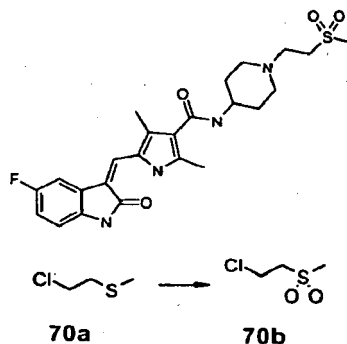
5 El compuesto del título (64 mg, 65 %) se sintetizó en forma de un sólido de color naranja siguiendo el procedimiento del Ejemplo 67. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,89(s, 1H), 7,92-7,95(d, 1H), 7,71-7,82(m, 3H), 7,00-7,03(d, 1H), 6,81-6,95(m, 3H), 4,54-4,58(m, 1H), 3,54-3,59(m, 1H), 3,37-3,42(m, 1H), 3,28-3,30(m, 3H), 3,15-3,20(c, 1H), 2,38-2,40(ds, 6H), 2,29(s, 3H), 2,22-2,27(m, 1H), 1,99-2,05(m, 1H). CL/EM: 460,2 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 69: Preparación de [(S)-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



15 El compuesto del título (30 mg, 50 %) se sintetizó en forma de un sólido de color naranja siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,91(s, 1H), 7,71-7,88(m, 3H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,60-4,62(c, 1H), 3,82-3,85(d, 2H), 2,29-3,31(m, 6H), 2,42-2,44(ds, 6H), 2,31-2,35(m, 1H), 1,84-1,98(m, 2H), 1,49-1,58(m, 2H), 1,05-1,19(m, 2H). CL/EM: 481,0 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 70: Preparación de [1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**

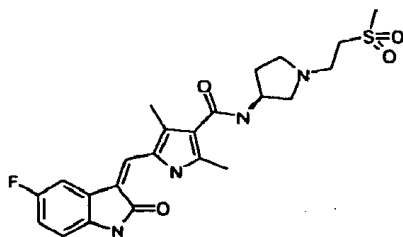


25 Etapa 1: Se añadió una solución acuosa al 30 % de H₂O₂ (5 ml) a una solución de **70a** (900 mg, 8,2 mmol) en ácido acético (5 ml) a temperatura ambiente. Durante la adición, se desprendió calor. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 1:4) para proporcionar **70b** (538 mg, 46 %) en forma de un aceite incoloro.

30 Las etapas posteriores son similares a las del Ejemplo 62. El compuesto del título (97 mg, 84 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,66(s, 1H), 10,90(s, 1H), 7,55-7,79(m, 3H), 6,81-6,96(m, 2H), 3,71-3,74(m, 1H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,04(s, 3H), 2,85-2,89(m, 2H), 2,68-2,72(t, 2H), 2,39-2,41 (ds, 6H), 2,04-2,12(t, 2H), 1,76-1,82(m, 2H), 1,49-1,56(m, 2H). CL/EM: 487,2 [M-H]⁺.

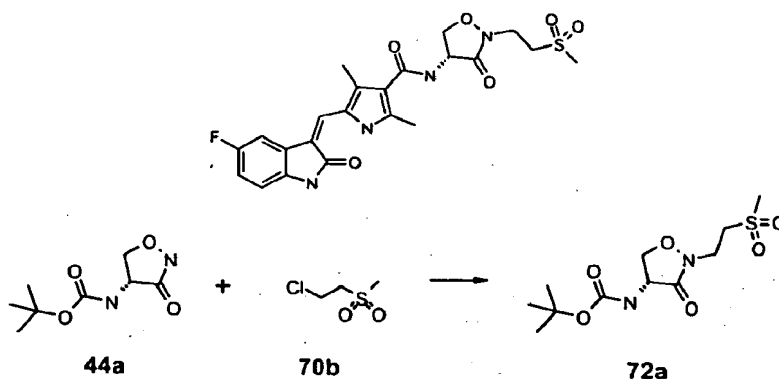
35

Ejemplo 71: Preparación de [(S)-1-(2-metanosulfonil-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



5 El compuesto del título (96 mg, 84 %) se sintetizó en forma de un sólido de color naranja siguiendo el procedimiento del Ejemplo 70. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,67(s, 1H), 10,90(s, 1H), 7,71-7,80(m, 3H), 6,81-6,96(m, 2H), 4,35-4,37(m, 1H), 3,27-3,34(m, 4H), 3,04(s, 3H), 2,68-2,81(m, 4H), 2,39-2,41(ds, 6H), 2,11-2,18(m, 1H), 1,68-1,74(m, 1H). CL/EM: 473,2 [M-H]⁺.

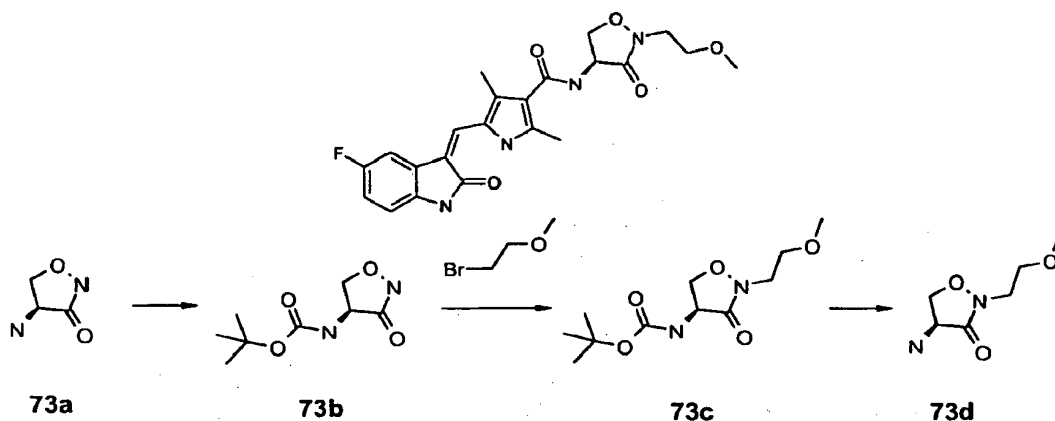
10 **Ejemplo 72: Preparación de [(R)-2-(2-metanosulfonil-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



15 Etapa 1: El compuesto **44a** (100 mg, 0,5 mmol), **70b** (86 mg, 0,61 mmol), KI (86 mg, 0,52 mmol), K₂CO₃ (342 mg, 2,48 mmol) y acetonitrilo (20 ml) se mezclaron en un vial para microondas. La mezcla resultante se hizo reaccionar en condiciones de microondas a 140 °C durante 1 h. Después de enfriarse, la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AE) para proporcionar **72a** (82 mg, 49 %).

20 Las etapas posteriores son similares a las del Ejemplo 48. El compuesto del título (71 mg, 81 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,73(s, 1H), 10,93(s, 1H), 8,13-8,16(d, 1H), 7,73-7,80(m, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 4,96-5,05(c, 1H), 4,59-4,64(t, 1H), 4,08-4,14(t, 1H), 3,91-3,96(t, 2H), 3,44-3,49(t, 2H), 3,06(s, 3H), 2,43-2,45(ds, 6H). CL/EM: 491,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 73: Preparación de [(S)-2-(2-metoxietil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



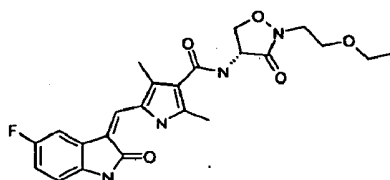
30 Etapa 1: El compuesto **73a** (500 mg, 4,9 mmol) y TEA (990 mg, 9,8 mmol) se disolvieron en una mezcla de THF/agua (75 ml, VN 2:1). Se añadió gota a gota (Boc)₂O (1,18 g, 5,4 mmol) en refrigeración con hielo. Después de

que se completase la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 1:3) para proporcionar el compuesto **73b** (406 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 Etapa 2: El compuesto **73b** (200 mg, 0,935 mmol), 1-bromo-2-metoxi-etano (156 mg, 1,12 mmol), KI (163 mg, 0,98 mmol), K₂CO₃ (645 mg, 4,68 mmol) y acetonitrilo (20 ml) se mezclaron en un vial para microondas. La mezcla resultante se hizo reaccionar en condiciones de microondas a 140 °C durante 1 h. Después de enfriarse, la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 1:3) para proporcionar **73c** (138 mg, 54 %).

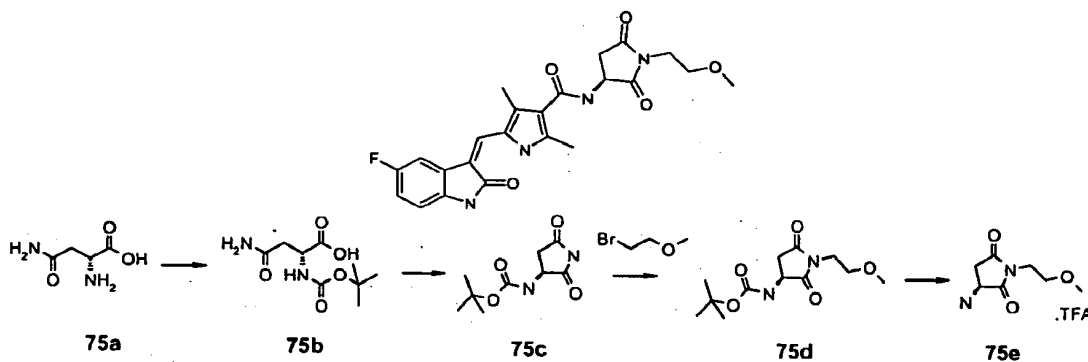
10 Etapa 3: Las siguientes etapas de de-Boc y de acoplamiento final fueron similares a los del Ejemplo 48. El compuesto del título (83 mg, 83 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,72(s, 1H), 10,94(s, 1H), 8,12-8,15(d, 1H), 7,73-7,80(m, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 5,00-5,06(c, 1H), 4,57-4,63(t, 1H), 4,01-4,07(m, 1H), 3,45-3,71(m, 4H), 3,27(s, 3H), 2,43-2,45(ds, 6H). CL/EM: 442,9 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 74: Preparación de [(R)-2-(2-etoxietil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44, el compuesto del título (42 mg, 91 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,73(s, 1H), 10,94(s, 1H), 8,11-8,14(d, 1H), 7,73-7,80(m, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 5,02-5,05(c, 1H), 4,37-4,63(t, 1H), 4,01-4,07(m, 1H), 3,40-3,70(m, 6H), 2,43-2,45(ds, 6H), 1,03-1,17(m, 3H). CL/EM: 457,2 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 75: Preparación de [(S)-1-(2-metoxietil)-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico**



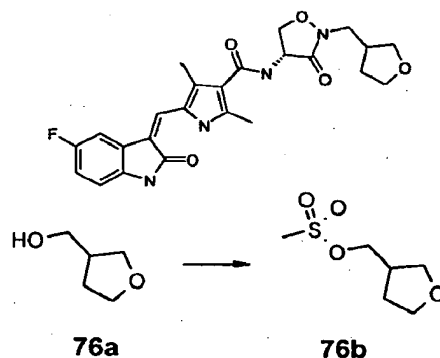
30 Etapa 1: A una solución de **75a** (2,0 g 15 mmol), Na₂CO₃ (1,6 g, 15 mmol) en H₂O/1,4-dioxano (30 ml/30 ml) se le añadió gota a gota (Boc)₂O (3,96 g, 18,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche y se evaporó para retirar 1,4-dioxano. La solución acuosa obtenida se ajustó a pH = 2 con HCl al 37 %. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar **75b** (2,97 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 Etapa 2: A una solución agitada de **75b** (2,0 g, 8,62 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron DCC (1,775 g, 8,62 mmol) y HOSu (0,99 g, 8,62 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C con agitación durante 6 h. Se evaporó DMF y el residuo se disolvió en AE (25 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó por Na₂SO₄. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 1:1) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido que se recrystalizó en AE para dar **75c** (0,83 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco.

40 Etapa 3: Las etapas posteriores son similares a las del Ejemplo 73 para obtener el compuesto del título (83 mg, 90 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,73(s, 1H), 10,92(s, 1H), 8,17-8,19(d, 1H), 7,72-7,79(m, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 4,63-4,71(m, 1H), 3,58-3,63(c, 2H), 3,43-3,47(t, 2H), 3,30(s, 3H), 3,00-3,09(c, 1H), 2,63-2,70(dd, 1H), 2,43-2,44(ds, 6H). CL/EM: 455,0 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 76: Preparación de [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



5

Etapa 1: A una solución de **76a** (250 mg, 2,45 mmol), TEA (273 mg, 2,7 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metano sulfonilo (298 mg, 2,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que la reacción se completase, la mezcla se lavó con una solución de Na₂CO₃. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para proporcionar **76b** (387 mg, 88 %) en forma de un aceite.

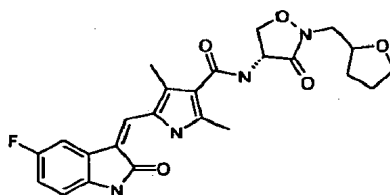
10

Las etapas posteriores son similares a las del Ejemplo 72 para obtener el compuesto del título (33 mg, 78 %) obtenido en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,72(s, 1H), 10,92(s, 1H), 8,13-8,16(d, 1H), 7,73-7,79(m, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 5,01-5,10(c, 1H), 4,58-4,63(t, 2H), 4,04-4,11(m, 1H), 3,40-3,76(m, 6H), 2,72-2,88(m, 1H), 2,43-2,45(ds, 6H), 1,95-2,01 (m, 1H), 1,59-1,63(m, 1H). CL/EM: 469,2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 77: Preparación de [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

20

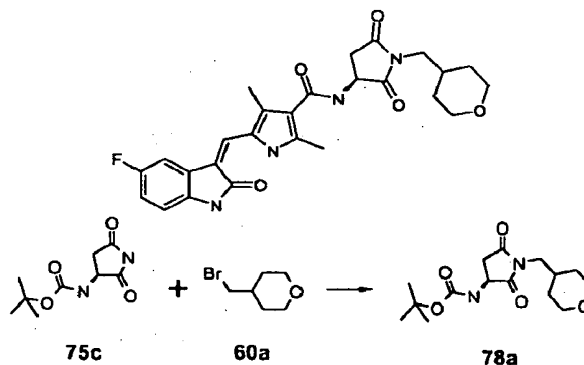


Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 76, el compuesto del título (20 mg, 72 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,72(s, 1H), 10,92(s, 1H), 8,10-8,14(m, 1H), 7,73-7,79(m, 2H), 6,82-6,94(m, 2H), 5,00-5,10(m, 1H), 4,57-4,62(t, 1H), 4,02-4,08(m, 2H), 3,57-3,77(m, 3H), 2,42-2,48(m, 1H), 2,40-2,49(ds, 6H), 1,60-1,93(m, 4H). CL/EM: 468,9 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 78: Preparación de [(S)-2,5-dioxo-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

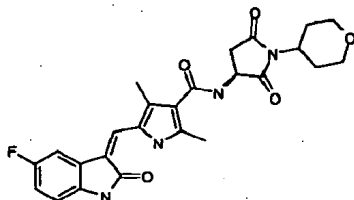


Etapa 1: El compuesto **75c** (200 mg, 0,93 mmol), **60a** (201 mg, 1,12 mmol), KI (163 mg, 0,98 mmol), K₂CO₃ (644 mg, 4,67 mmol) y acetonitrilo (20 ml) se mezclaron en un vial para microondas. La mezcla resultante se hizo reaccionar en condiciones de microondas a 140 °C durante 1 h. Después de enfriarse, la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 1:3) para proporcionar **78a** (224 mg, 77 %).

35

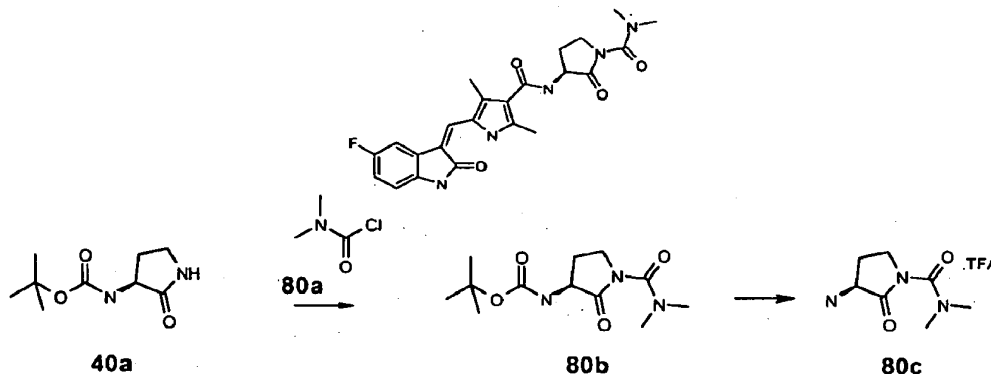
Las etapas posteriores son similares a las del Ejemplo 48 para obtener el compuesto del título (60 mg, 72 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,72(s, 1H), 10,93(s, 1H), 8,22-8,24(d, 1H), 7,72-7,79(m, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 4,58-4,65(m, 1H), 3,81-3,85(m, 1H), 3,20-3,32(m, 4H), 2,97-3,06(c, 1H), 2,65-2,72(dd, 1H), 2,42-2,43(ds, 6H), 1,84-1,89(m, 1H), 1,58-1,64(m, 2H), 1,15-1,23(m, 2H). CL/EM: 495,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 79: Preparación de [(S)-2,5-dioxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 48, el compuesto del título (71 mg, 62 %) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,73(s, 1H), 10,92(s, 1H), 8,17-8,20(d, 1H), 7,73-7,79(m, 2H), 6,82-6,97(m, 2H), 4,55-4,62(m, 1H), 4,10-4,18(m, 1H), 3,90-3,95(dd, 2H), 3,32-3,39(m, 2H), 2,93-3,02(c, 1H), 2,59-2,67(dd, 1H), 2,38-2,43(ds, 6H), 2,26-2,37(m, 2H), 1,48-1,51(d, 2H). CL/EM: 481,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 80: Preparación de ((S)-1-dimetilcarbamoyl-2-oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



A una solución de **40a** (200 mg, 1,0 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaH al 60 % (80 mg, 2,0 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h más a temperatura ambiente, a la mezcla se le añadió el compuesto **80a** (118 mg, 1,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (AE:PE = 1:1) para proporcionar **80b** (98 mg, 36 %).

Las etapas posteriores son similares a las del Ejemplo 48 para obtener el compuesto del título (83 mg, 76 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,70(s, 1H), 10,90(s, 1H), 8,04-8,07(m, 1H), 7,72-7,78(m, 2H), 6,82-6,96(m, 2H), 4,36-4,53(m, 1H), 3,57-3,62(m, 2H), 2,92(s,6H), 2,42-2,45(ds, 6H), 2,30-2,34(m,2H),2,12-2,19(m, 2H). CL/EM: 453,8 [M+H]⁺.

Los compuestos de las tablas en el presente documento se preparan de una manera similar como se ha descrito anteriormente y en los esquemas generales.

Ejemplo 81: Evaluación de actividad biológica

Ensayo bioquímico de VEGFR2 (KDR)

Los compuestos se ensayan para la actividad bioquímica esencialmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó KDR (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, 0,33 mg/ml de proteína básica de mielina, MgAcetato 10 mM y [(γ-33P-ATP)] (actividad específica aproximada 500 cpm/pmol, concentración según la necesaria). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican puntualmente 10 µl de la reacción sobre una malla de filtro P30 y se lavan tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

Ensayo bioquímico de PDGFR β

5 Los compuestos se ensayan para la actividad bioquímica esencialmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. En un volumen de reacción final de 25 μ l, se incuba PDGFR β (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, 0,1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1, MgCl₂ 10 mM, MgAcetato 10 mM y [(γ -33P-ATP)] (actividad específica aproximada 500 cpm/pmol, concentración según la necesaria). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 μ l de una solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican puntualmente 10 μ l de la reacción sobre una malla de filtro A y se lavan tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

10

Ensayo bioquímico de AMPK

15 Los compuestos se ensayan para la actividad bioquímica esencialmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. En un volumen de reacción final de 25 μ l, se incuba AMPK (r) (5-10 mU) con HEPES 32 mM pH 7,4, DTT 0,65 mM, Brij-35 al 0,012 %, AMP 200 μ M, AMARAASAAALARRR 200 μ M, MgAcetato 10 mM y [(γ -33P-ATP)] (actividad específica aproximada 500 cpm/pmol, concentración según la necesaria). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 μ l de una solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican puntualmente 10 μ l de la reacción sobre una malla de filtroP30A y se lavan tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

20

Algunos compuestos mostraron actividades inhibitoras de AMPK significativamente menores que Sunitinib. Incluyen, aunque sin limitación, los Ejemplos 17, 22, 25, 29, 30, 31, 36, y 48.

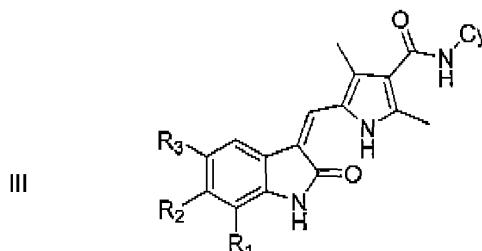
25

Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito con la descripción detallada de la misma, se pretende que la descripción anterior ilustre y no limite el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (III), o sal, solvato o hidrato farmacéuticos del mismo:



5

en la que Cy es una estructura cíclica que puede ser cicloalquilo o heterocíclico no aromático, cada uno opcionalmente sustituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 ;

- 10 R_1 es H;
 R_2 es H;
 R_3 es flúor;
 cada uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 es independientemente:
- 15 (1) hidrógeno o Z_6 , donde Z_6 es (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que está a sí mismo sustituido con uno o más del mismo o diferentes grupos (i); o (iii) un grupo (i) o (ii) que está sustituido con uno o más de los siguientes grupos (2) a (13);
 (2) -OR o -O Z_{16} ;
 (3) -SH o -S Z_{16} ;
 (4) -C(O) $_2$ H, C(O) $_q$ Z_{16} , -C(O)NZ $_{17}$ Z $_{18}$, -C(O)C(O)NZ $_{17}$ Z $_{18}$ o -O-C(O) $_q$ Z_{16} , donde q es 1 o 2;
 (5) -SO $_3$ H, -S(O) $_q$ Z_{16} o -S(O) $_q$ NZ $_{17}$ Z $_{18}$;
 (6) halo;
 (7) ciano;
 (8) nitro;
 (9) -Z $_4$ -NZ $_{17}$ Z $_{18}$;
 (10) -Z $_4$ -N(Z $_{18}$)-Z $_5$ -NZ $_{19}$ Z $_{20}$;
 (11) oxo;
 (12) -O-C(O)-Z $_{16}$;
 (13) dos de Z_1 , Z_2 y Z_3 cualesquiera pueden ser juntos alquileno, alquenileno, arilo, heteroarilo o heterociclo completando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos;

cada uno de Z_4 y Z_5 es independientemente

- 35 (1) un enlace sencillo;
 (2) -Z $_{11}$ -S(O) $_q$ -Z $_{12}$ -;
 (3) -Z $_{11}$ -C(O)-Z $_{12}$ -;
 (4) -Z $_{11}$ -O-Z $_{12}$ -;
 (5) -Z $_{11}$ -S-Z $_{12}$ -;
 (6) -Z $_{11}$ -O-C(O)-Z $_{12}$ -; o
 (7) -Z $_{11}$ -C(O)-O-Z $_{12}$;

cada uno de Z_{11} y Z_{12} es independientemente

- 45 (1) un enlace sencillo;
 (2) alquileno;
 (3) alquenileno; o
 (4) alquinileno;
 cada Z_{16} es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos:
 (2) -OH o -O Z_{21} ;
 (3) -SH o -S Z_{21} ;
 (4) -C(O) $_2$ H, C(O) $_q$ Z_{21} , -C(O)NZ $_{17}$ Z $_{18}$, -C(O)C(O)NZ $_{17}$ Z $_{18}$ o -O-C(O) $_q$ Z_{21} , donde q es 1 o 2;
 (5) -SO $_3$ H, -S(O) $_q$ Z_{21} o -S(O) $_q$ NZ $_{17}$ Z $_{18}$;
 (6) halo;
 (7) ciano;

55

- (8) nitro;
 (9) $-Z_4-NZ_{17}Z_{18}$;
 (10) $-Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$;
 (11) oxo;
 (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;
- 5 cada Z_{17} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- 10 cada Z_{18} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- 15 cada Z_{19} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
- 20 cada Z_{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; cada Z_{21} es independientemente, (2) $-OH$ o $-OZ_{21}$;
- 25 (3) $-SH$ o $-SZ_{21}$;
 (4) $-C(O)_2H$, $C(O)_qZ_{21}$, $-C(O)NZ_{21}Z_{21}$, $-C(O)C(O)NZ_{21}Z_{21}$ o $-O-C(O)_qZ_{21}$, donde q es 1 o 2;
 (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_{21}$ o $-S(O)_qNZ_{21}Z_{21}$;
- 30 (6) halo;
 (7) ciano;
 (8) nitro;
 (9) $-Z_4-NZ_{21}Z_{21}$;
 (10) $-Z_4-N(Z_{21})-Z_5-NZ_{21}Z_{21}$;
 (11) oxo;
 (12) $-O-C(O)-Z_{21}$;
- 35 donde Z_{17} y Z_{18} , o Z_{19} y Z_{20} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclo que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 Z_{22} independientes; y
- 40 donde dos de Z_{18} , Z_{19} o Z_{20} cualesquiera, junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos pueden ser un anillo saturado o insaturado mono, bi o tri-heterocíclico de 3 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 Z_{22} independientes.
- 45 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Cy es una estructura heterocíclica no aromática que está opcionalmente sustituida con Z_1 , Z_2 y Z_3 .
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Cy es un anillo opcionalmente sustituido de 5 miembros no aromático y heterocíclico.
- 45 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Cy es un anillo opcionalmente sustituido de 6 miembros no aromático heterocíclico.
5. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre:
- 50 (1-acetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-[3Z]-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 (1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 N-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il){5-[(5-fluoro-2-oxo(1H-benzo[d]azolin-3-ilideno))metil]-2,4-dimetilpirrol-3-il}carboxamida,
- 55 piperidin-4-ilamida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ((S)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ((S)-1-metanosulfonyl-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 60 (1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 (1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 65 (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,

- (4-hidroxi-1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 (1,1-dioxohexahidro-tiopiran-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 5 ((S)-6-oxo-piperidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ((2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 10 [1-(2-hidroxi-acetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(S)-1-(2-hidroxi-acetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 (4-hidroxi-tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 5-[5-1-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 15 ((S)-2-oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 (1-bencil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 (1-acetil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 20 (1-dimetilaminoxalil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ((S)-1-dimetilaminoxalil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 25 ((2S,3S,4R,5S)-3,4-dihidroxi-5-hidroxi-metil-tetrahidro-furan-2-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ((S)-1-carbamoilmetil-2-oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(S)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 30 [(R)-2-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ((R)-2-dimetilcarbamoilmetil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 35 ((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ((R)-2-carbamoilmetil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(R)-2-(2-metoxi-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 40 ((R)-3-oxo-2-piridin-3-ilmetil-isoxazolidin-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 45 [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-furan-3-il)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(S)-1-(morfolina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 50 dimetilamida del ácido 4-{{5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxílico,
 ((S)-1-dimetilcarbamoil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 55 [1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(S)-1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 N-((3R)oxolan-3-il){5-[5-fluoro-2-oxo(1H-benzo[d]azolin-3-ilideno)metil]-2,4-dimetilpirrol-3-il}carboxamida,
 60 [(R)-2-(2-morfolin-4-il-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(S)-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ((S)-2-oxo-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 65 [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,

- ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(S)-1-(2-metoxi-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 5 [1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(S)-1-(2-dimetilamino-acetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 10 [1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 15 (6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(S)-1-(6-metil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(S)-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 20 [1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(S)-1-(2-metanosulfonil-etil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(R)-2-(2-metanosulfonil-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 25 [(S)-2-(2-metoxi-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(R)-2-(2-etoxi-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 30 [(S)-1-(2-metoxi-etil)-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(R)-3-oxo-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-isoxazolidin-4-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 35 [(S)-2,5-dioxo-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(S)-2,5-dioxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, y
 40 ((S)-1-dimetilcarbamoil-2-oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

6. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre:

- 45 (4-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 (4-amino-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 (4-oxo-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 50 ((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ((1S,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 55 (4-acetilamino-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 (4-metanosulfonilamino-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 60 [4-(morfolina-4-carbonil)-ciclohexil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [4-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclohexil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 65 [4-(aziridina-1-carbonil)-ciclohexil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,

- 5 [(1R,3S)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(1R,3S)-3-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 5 [(1R,3S)-3-(aziridina-1-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 [(1R,2S)-2-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 10 [(1R,2S)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, y
 [(1R,2S)-2-(aziridina-1-carbonil)-ciclopentil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.
- 15 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o sal, solvato o hidrato farmacéuticos del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un síntoma de enfermedad.
8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad o el síntoma de enfermedad son modulados por una enzima quinasa.
- 20 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad o el síntoma de enfermedad son modulados por una cualquiera o cualquier combinación de las quinasas seleccionadas entre VEGFR, PDEGFR, KIT, Flt-1, Flt-3, Flt-4 y RET.
- 25 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad o el síntoma de enfermedad son cáncer, tumor o un trastorno proliferativo.
11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto inhibe selectivamente una diana quinasa preferentemente sobre la inhibición de AMPK.
- 30 12. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un síntoma de enfermedad en un sujeto que lo necesite.
13. Una composición que comprende un compuesto de fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.