

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 467**

51 Int. Cl.:

A61K 31/522	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01)
C07D 409/06	(2006.01)
C07D 473/32	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2013 PCT/US2013/035177**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13158373**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2013 E 13777764 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2838531**

54 Título: **Derivados de indolin-2-ona como inhibidores de proteína cinasa**

30 Prioridad:

20.04.2012 US 201261635931 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2017

73 Titular/es:

**ANNJI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5F., No.25-1, Sec.4, Ren-ai Rd., Da-an Dist.
Taipei City 10685, Taiwan, CN**

72 Inventor/es:

**CHERN, JI-WANG;
JAGTAP, AJIT DHANANJAY;
WANG, HSIAO-CHUN y
CHEN, GRACE SHIAHUY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 600 467 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indolin-2-ona como inhibidores de proteína cinasa

5 Campo de la invención

La invención se refiere generalmente a derivados de indolin-2-ona novedosos como inhibidores de proteína cinasa, especialmente los inhibidores Aurora-B y FLT-3, útiles para tratar enfermedades hiperproliferativa, tales como

10

Antecedentes de la invención

La patente de Estados Unidos n.º 6.573.293 desvela inhibidores de proteína cinasa de 2-indolina sustituida por pirrol. Las publicaciones de patente de Estados Unidos n.º 20050090541 y 20120270859 desvelan derivados de indolinona y su uso en el tratamiento de patologías tal como cáncer. Las publicaciones de patente de Estados Unidos n.º 20080221192, WO/2008/073480 y WO2006052936 desvelan compuestos y composiciones como inhibidores de

15

cinasa. El documento WO/2007/038251 desvela inhibidores de proteína cinasa a base de alcoxi indolina. El documento US 2010/0298376 desvela indolin-2-onas 3-sustituidas opcionalmente sustituidas para proteger contra la neurodegeneración, incluyendo enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, o

20

enfermedad de Huntington, y afecciones tales como ictus isquémico. El documento WO 2012/025726 desvela compuestos híbridos novedosos cuya estructura comprende un resto de inhibición de histona desacetilasa y su uso como agentes terapéuticos y agentes de diagnóstico.

25

El documento US 7119090 desvela compuestos de 2-indolinona sustituida con pirrol novedosos y sales fisiológicamente aceptables que modulan la actividad de las proteína cinasas y se espera que sean útiles en la prevención y tratamiento de trastornos celulares relacionados con la proteína cinasa tales como cáncer.

30

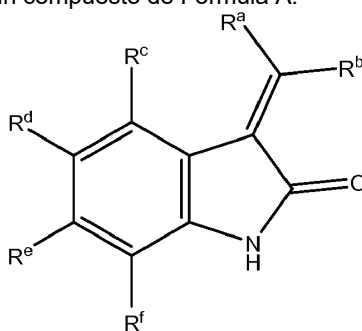
El documento US 20090264494 desvela un compuesto de indolin-2-ona 3-sustituida para proteger contra la neurodegeneración, incluyendo enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, o enfermedad de Huntington, y afecciones tales como ictus isquémico.

35

Khanwelkar et al. desvelan "synthesis and structure-activity relationship of 6-aryureido-3-pyrrol-2-ylmethylideneindolin-2-one derivatives as potent receptor tyrosine kinase inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry 2010, vol. 18, n.º 13, páginas 4674-4686.

Sumario de la invención

40 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula A:



Fórmula A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(I) en la que

45

R^a es hidrógeno, arilo (C₆-C₁₈), halo-arilo (C₆-C₁₈), o alcoxi (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₈);
 R^b es hidrógeno, heteroarilo (C₃-C₁₈), alcoxi (C₁-C₆)-heteroarilo (C₃-C₁₈); alquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₃-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆)-heteroarilo (C₃-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-carboxialquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₃-C₁₈); alquil (C₁-C₆)-(alquilamino (C₁-C₆)-alquilcarbamoil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₁-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilo (C₃-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-alcoxycarbonil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₃-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆)-oxialquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₃-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-heterociclicarbonil (C₃-C₆)-heteroarilo (C₃-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-heterociclicil (C₃-C₆)-oxialquil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₃-C₁₈), o alquil (C₁-C₆)-(heterociclicil (C₃-C₆)-alquilcarbamoil (C₁-C₆)-heteroarilo (C₃-C₁₈);
 R^c es hidrógeno, alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈);

50

R^d es hidrógeno, halógeno, alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈);
 R^e es hidrógeno, benzoilureido, halobenzoilureido, halo-alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), alquilaminobenzoilureido (C₁-C₆), alquilbenzoilureido (C₁-C₆), nitrobenzoilureido, haloalquilbenzoilureido (C₁-C₆), haloalquilhalobenzoilureido (C₁-C₆), halo-arilcarbamoilacetamido (C₆-C₁₈), alcoxi (C₁-C₆)-arilcarbamoilacetamido (C₆-C₁₈), alcoxi (C₁-C₆)-arilcarbamoil (C₆-C₁₈)-cicloalquilamido (C₃-C₆), halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), cicloalquil (C₃-C₆)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), alquilamino (C₁-C₆)-aril (C₁-C₁₈)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), halo-alcoxi (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), alcoxi (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), aril-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), haloalquil (C₁-C₆)-halo-aril (C₆-C₁₈)-heterociclicarbonilamino (C₃-C₆), haloalquil (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈), oxialquil (C₁-C₆)-heterocicliclamido (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquil (C₁-C₆)-heteroarilamido (C₃-C₁₈), aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈), haloalquil (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-heteroarilamido (C₃-C₁₈), o alcoxi (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈);
 R^f es hidrógeno, alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈);

o
 (II) en la que:

20 cada uno de R^a, R^b, R^d y R^f es como se ha definido en el punto (I) anterior;
 R^c es alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈); y
 R^e es hidrógeno, benzoilureido, halobenzoilureido, halo-alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), alquilaminobenzoilureido (C₁-C₆), alquilbenzoilureido (C₁-C₆), nitrobenzoilureido, haloalquilbenzoilureido (C₁-C₆), haloalquilhalobenzoilureido (C₁-C₆), halo-arilcarbamoilacetamido (C₆-C₁₈), alcoxi (C₁-C₆)-arilcarbamoilacetamido (C₆-C₁₈), alcoxi (C₁-C₆)-arilcarbamoil (C₆-C₁₈)-cicloalquilamido (C₃-C₆), halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), cicloalquil (C₃-C₆)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), alquilamino (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), halo-alcoxi (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), alcoxi (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), aril-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), haloalquil (C₁-C₆)-halo-aril (C₆-C₁₈)-heterociclicarbonilamino (C₃-C₆), haloalquil (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilcarbonilamino (C₃-C₁₈), halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈), oxialquil (C₁-C₆)-heterocicliclamido (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquil (C₁-C₆)-heteroarilamido (C₃-C₁₈), aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈), haloalquil (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈), alquil (C₁-C₆)-heteroarilamido (C₃-C₁₈), o alcoxi (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈);

o
 (III) en la que:

40 cada uno de R^a, R^b, R^c y R^f es como se ha definido en el punto (I) anterior;
 R^d es alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈); y
 R^e es como se ha definido en el punto (II) anterior;

o
 (IV) en la que:

45 cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d es como se ha definido en el punto (I) anterior;
 R^e es como se ha definido en el punto (II) anterior; y
 R^f es alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈); y
 en la que acetamido, amido, amino, benzoilureido, carbamoilo, alquilo (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₈), carboxialquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heteroarilo (C₃-C₁₈), heterociclicarbonilo (C₃-C₆), o oxialquilo (C₁-C₆) están cada uno independientemente sustituidos opcionalmente sobre carbono o nitrógeno con uno o más alquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heterociclico, oxo, hidroxilo, halógeno, nitro, alcoxi o trifluorometilo.

55 En una realización de la invención, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f son como se indica a continuación:

(1) en la que:

60 R^a es hidrógeno, fenilo, 4-clorofenilo o 4-metoxifenilo;
 R^b es hidrógeno, furan-2-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, 5-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboximetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-([2-(dimetilamino)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-fenil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-etoxicarbonil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-etoxi-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-3-oxopropil))-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-2-oxoetil))-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-metoxi-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-morfolin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-morfolino-2-oxoetil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-

morfolino-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-([2-(pirrolidin-1-il)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-([2-(pirrolidin-1-il)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo; pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, o tiofen-2-ilo;

R^c es hidrógeno, N³-(4-metoxibenzoil)ureido, o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido;

R^d es hidrógeno, flúor, N³-(4-metoxibenzoil)ureido, o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido;

R^e es hidrógeno, N³-benzoilureido, N³-(4-clorobenzoil)ureido, N³-(3,4-diclorobenzoil)ureido, N³-(2,4-difluorobenzoil)ureido, N³-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(3,5-dimetoxibenzoil)ureido, N³-((4-dimetilaminobenzoil)ureido, N³-(2-fluorobenzoil)ureido, N³-(4-fluorobenzoil)ureido, N³-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(3-metilbenzoil)ureido, N³-(4-metilbenzoil)ureido, N³-(4-metoxibenzoil)ureido, N³-(4-nitrobenzoil)ureido, N³-(4-trifluorometilbenzoil)ureido, N³-(3-trifluorometil-4-clorobenzoil)ureido, 2-[(4-fluorofenil)carbamoil]acetamido, 2-[(4-metoxifenil)carbamoil]acetamido, 1-[(4-metoxifenil)carbamoil]ciclopropanoamido, 3-(4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3,4-diclorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-dimetilaminofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-metil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-fenil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-trifluorometilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 1-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(2-hidroxietil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-metil-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-fenil-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 5-(3-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(2,4-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(3,5-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido; 5-(2-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 1-metil-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-metil-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-metilfenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-metoxifenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-fenil-4-oxopiridin-3-amido, o 5-(4-trifluorometilfenil)-4-oxopiridin-3-amido; y

R^f es hidrógeno, N³-(4-metoxibenzoil)ureido, o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido;

o
(2) en la que:

cada uno de R^a, R^b, R^d y R^f es como se ha definido en el punto (1) anterior;

R^c es N³-(4-metoxibenzoil)ureido, o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido; y

R^e es hidrógeno, N³-benzoilureido, N³-(4-clorobenzoil)ureido, N³-(3,4-diclorobenzoil)ureido, N³-(2,4-difluorobenzoil)ureido, N³-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(3,5-dimetoxibenzoil)ureido, N³-((4-dimetilaminobenzoil)ureido, N³-(2-fluorobenzoil)ureido, N³-(4-fluorobenzoil)ureido, N³-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(3-metilbenzoil)ureido, N³-(4-metilbenzoil)ureido, N³-(4-metoxibenzoil)ureido, N³-(4-nitrobenzoil)ureido, N³-(4-trifluorometilbenzoil)ureido, N³-(3-trifluorometil-4-clorobenzoil)ureido, 2-[(4-fluorofenil)carbamoil]acetamido, 2-[(4-metoxifenil)carbamoil]acetamido, 1-[(4-metoxifenil)carbamoil]ciclopropanoamido, 3-(4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3,4-diclorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-dimetilaminofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-metil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-fenil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-trifluorometilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 1-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(2-hidroxietil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-metil-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-fenil-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 5-(3-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(2,4-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(3,5-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido; 5-(2-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 1-metil-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-metil-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-metilfenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-metoxifenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-fenil-4-oxopiridin-3-amido, o 5-(4-trifluorometilfenil)-4-oxopiridin-3-amido;

o
(3) en la que:

cada uno de R^a, R^b, R^c y R^f es como se ha definido en el punto (1) anterior;

R^d es N³-(4-metoxibenzoil)ureido, o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido; y

R^e es como se ha definido en el punto (2) anterior;

o

(4) en la que:

cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d es como se ha definido en el punto (1) anterior;

R^e es como se ha definido en el punto (2) anterior; y

R^f es N³-(4-metoxibenzoil)ureido, o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido.

En otra realización de la invención, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f son como se indica a continuación:

(A) en la que:

R^a es hidrógeno, fenilo, 4-clorofenilo, o 4-metoxifenilo;

R^b es hidrógeno, furan-2-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, 5-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboximetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-([2-(dimetilamino)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-fenil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-etoxicarbonil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-etoxi-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-3-oxopropil))-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-2-oxoetil))-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(morfolin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-morfolino-2-oxoetil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-morfolino-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-([2-(pirrolidin-1-il)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-([2-(pirrolidin-1-il)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo; pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, o tiofen-2-ilo;

R^c es hidrógeno o N³-(4-metoxibenzoil)ureido;

R^d es hidrógeno, flúor, o N³-(4-metoxibenzoil)ureido;

R^e es hidrógeno, N³-benzoilureido, N³-(4-clorobenzoil)ureido, N³-(3,4-diclorobenzoil)ureido, N³-(2,4-difluorobenzoil)ureido, N³-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(3,5-dimetoxibenzoil)ureido, N³-((4-dimetilaminobenzoil)ureido, N³-(2-fluorobenzoil)ureido, N³-(4-fluorobenzoil)ureido, N³-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(3-metilbenzoil)ureido, N³-(4-metilbenzoil)ureido, N³-(4-metoxibenzoil)ureido, N³-(4-nitrobenzoil)ureido, N³-(4-trifluorometilbenzoil)ureido, o N³-(3-trifluorometil-4-clorobenzoil)ureido; y

R^f es hidrógeno o N³-(4-metoxibenzoil)ureido;

o
(B) en la que:

cada uno de R^a, R^b, R^d y R^f es como se ha definido en el punto (A) anterior;

R^c es N³-(4-metoxibenzoil)ureido; y

R^e es hidrógeno, N³-benzoilureido, N³-(4-clorobenzoil)ureido, N³-(3,4-diclorobenzoil)ureido, N³-(2,4-difluorobenzoil)ureido, N³-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(3,5-dimetoxibenzoil)ureido, N³-((4-dimetilaminobenzoil)ureido, N³-(2-fluorobenzoil)ureido, N³-(4-fluorobenzoil)ureido, N³-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(3-metilbenzoil)ureido, N³-(4-metilbenzoil)ureido, N³-(4-metoxibenzoil)ureido, N³-(4-nitrobenzoil)ureido, N³-(4-trifluorometilbenzoil)ureido, o N³-(3-trifluorometil-4-clorobenzoil)ureido;

o
(C) en la que:

cada uno de R^a, R^b, R^c y R^f es como se ha definido en el punto (A) anterior;

R^d es N³-(4-metoxibenzoil)ureido; y

R^e es como se ha definido en el punto (B) anterior;

o
(D) en la que:

cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d es como se ha definido en el punto (A) anterior;

R^e es como se ha definido en el punto (B) anterior; y

R^f es N³-(4-metoxibenzoil)ureido.

En otra realización de la invención, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f son como se indica a continuación:

cada uno de R^a, R^c, R^d y R^f es independientemente hidrógeno;

R^b es 1*H*-pirrol-2-ilo; y

R^e es 2-[(4-metoxifenil)carbamoil]acetamido o 1-[(4-metoxifenil)carbamoil]ciclopropanoamido}.

Adicionalmente en otra realización de la invención, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f son como se indica a continuación:

cada uno de R^a, R^c, R^d y R^f es independientemente hidrógeno;

R^b es 1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboximetil-1*H*-pirrol-2-ilo, o 3,5-dimetil-4-

(2-carboxietil)-1*H*-pirrol-2-ilo; y

R^e es 3-metil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-fenil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3,4-diclorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-trifluorometilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-dimetilaminofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, o 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino.

En otra realización de la invención,

(i) en la que:

R^a es hidrógeno;

R^b es 1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboximetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-metoxi-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, o 3,5-dimetil-4-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo;

R^c es hidrógeno o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido;

R^d es 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido;

R^e es hidrógeno, 1-fenil-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-metil-2-oxopiridin-3-amido, 1-(2-hidroxietil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, o 1-metil-2-oxopiridin-3-amido; y

R^f es hidrógeno o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido;

o

(ii) en la que:

cada uno de R^a, R^b, R^e, R^f es como se ha definido en el punto (i) anterior;

R^c es 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido; y

R^d es hidrógeno o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido.

Adicionalmente, en otra realización de la invención, en la que:

cada uno de R^a, R^c, R^d y R^f es independientemente hidrógeno;

R^b es 1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboximetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3-metil-5-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-2-oxoetil))-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-3-oxopropil))-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(morfolin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-morfolino-2-oxoetil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, o 3,5-dimetil-4-([2-(pirrolidin-1-il)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo; y

R^e es 5-metil-4-oxopiridin-3-amido, 5-fenil-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-metoxifenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-metilfenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(3-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-trifluorometilfenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(2-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(2,4-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(3,5-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, o 1-metil-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido.

En otra realización de la invención, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-4-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-5-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-7-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida, (E)-*N*-(3-benciliden-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida, (E)-*N*-(3-(4-clorobencilideno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida, (E)-4-metoxi-*N*-(3-(4-metoxibencilideno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)benzamida, (Z)-4-metoxi-*N*-(2-oxo-3-(piridin-2-ilmetileno)indolin-6-ilcarbamoil)benzamida, (Z)-4-metoxi-*N*-(2-oxo-3-(piridin-4-ilmetileno)indolin-6-ilcarbamoil)benzamida, (Z)-4-metoxi-*N*-(2-oxo-3-(tiefen-2-ilmetileno)indolin-6-ilcarbamoil)benzamida, (E)-*N*-(3-(furan-2-ilmetileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)benzamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-clorobenzamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-3,4-diclorobenzamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-cloro-3-(trifluorometil)-benzamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metilbenzamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-3,5-dimetoxibenzamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-

oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-(dimetilamino)-benzamida, ácido (Z)-5-((6-(3-benzoilureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-5-((6-(3-(4-clorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-5-((6-(3-(3,4-diclorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-2,4-dimetil-5-((2-oxo-6-(3-(4-(trifluorometil)benzoil)ureido)indolin-3-iliden)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-5-((6-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)benzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-3-5-((6-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)benzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, ácido (Z)-2,4-dimetil-5-((6-(3-(4-nitrobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-2,4-dimetil-5-((6-(3-(4-metilbenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-3-2,4-dimetil-5-((6-(3-(3-metilbenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, ácido (Z)-5-((6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-5-((6-(3-(3,5-dimetoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-fenil-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida, ácido (Z)-5-((6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico, ácido (Z)-2-5-((6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)acético, ácido (Z)-3-5-((6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-3-pirrol-3-il)propanoico, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-5-fluoro-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida, ácido (Z)-5-((5-fluoro-6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-2-5-((5-fluoro-6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)acético, ácido (Z)-3-5-((5-fluoro-6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluorobenzamida, ácido (Z)-5-((6-(3-(2-fluorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-3-5-((6-(3-(2-fluorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, ácido (Z)-3-5-((6-(3-(4-fluorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, ácido (Z)-3-5-((6-(3-(2,4-difluorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, ácido (Z)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-3-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, ácido (Z)-5-((5-fluoro-6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-3-5-((5-fluoro-6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, ácido (Z)-5-((6-(3-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-5-fluoro-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, 5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de (Z)-etilo, (Z)-etil-3-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(3-morfolino-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida, (Z)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida, (Z)-*N*-(2-(dietilamino)etil)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida, (Z)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida, y sal del ácido málico de (Z)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida.

En otra realización de la invención, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en (Z)-*N*¹-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida, (Z)-*N*³-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-*N*³-(4-metoxifenil)malonamida, y (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-*N*-(4-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

En otra realización de la invención, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-5-fluoro-2-oxoindolin-6-il)-3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(3-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(3,4-diclorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-cloro-3-(trifluoro-metil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)imidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-(1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-3-*p*-tolilimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-(dimetilamino)-fenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida, ácido (Z)-5-((6-(3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-5-((6-(3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-2-5-((6-(3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)acético, ácido (Z)-3-5-((6-(3-ciclopropil-2-

oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, ácido (Z)-3-((6-(3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, y ácido (Z)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico.

5 En otra realización de la invención, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-4-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-5-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-cloro-(3-trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-1-(*p*-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(3-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1,2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-7-il)-3-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, ácido (Z)-5-((6-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-2-5-((6-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)acético, ácido (Z)-3-5-((6-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, 3-5-((6-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoato de (Z)-metilo, y ácido (Z)-2,4-dimetil-5-((6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico.

30 En otra realización de la invención, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-*p*-tolil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(3-clorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-(4-(trifluoro-metil)fenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-(2-fluorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-(3,5-difluorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-fluoro-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, ácido (Z)-5-((6-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-5-((6-(5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-2,4-dimetil-5-((6-(5-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico, ácido (Z)-2-5-(6-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)acético, ácido (Z)-3-5-((6-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, ácido (Z)-3-5-((6-(5-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(morfolin-4-carbonil)-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(2-morfolino-2-oxoetil)-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(morfolin-4-carbonil)-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, y (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-1*H*-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha mencionado anteriormente, para su uso como un agente anti-tumoral para el tratamiento de cáncer.

En una realización de la invención, el cáncer es al menos un seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de hígado y leucemia mielomonocítica aguda.

- 10 Estos y otros aspectos serán evidentes a partir de la siguiente descripción de la realización preferida tomada junto con los siguientes dibujos.

- 15 Los dibujos adjuntos ilustran una o más realizaciones de la invención y, junto con la descripción escrita, sirven para explicar los principios de la invención. Cuando sea posible, se usan los mismos números de referencia a lo largo de los dibujos para referirse a los mismos o similares elementos de una realización.

Breve descripción de los dibujos

- 20 Las figuras 1A-B muestran los efectos del compuesto D70 (10 μ M) a nivel de ARNm de *p*-Aur B (A) y *p*-histona H3 (B) en células A549 (cáncer de pulmón), HCT116 (cáncer colon), HepG2 (cáncer de hígado) y PANCI (cáncer de páncreas). Después de 4 h, el tratamiento se evaluó por análisis Dot blot. Estándar de preferencia AZD1152-HQPA (10 μ M).
La figura 2 muestra que el compuesto D134 suprimió el tamaño tumoral en ratones.

- 25 Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 30 El término "amino" se refiere a $-NH_2$. El grupo amino puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento por el término "sustituido". El término "alquilamino" se refiere a $-NR_2$, en la que al menos un R es alquilo y el segundo R es alquilo o hidrógeno. El término "acilamino" se refiere a $N(R)C(=O)R$, en la que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo o arilo.

- 35 El término grupo "acilo" se refiere a un grupo que contiene un resto carbonilo en el que el grupo está unido a través del átomo de carbono carbonilo. El átomo de carbono carbonilo también está unido a otro átomo de carbono, que puede ser parte de un grupo alquilo, arilo, aralquilo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o similar. En el caso especial en el que el átomo de carbono carbonilo está unido a un átomo de hidrógeno, el grupo es un grupo "formilo", un grupo acilo como el término se define en el presente
40 documento. Otros ejemplos incluyen grupos acetilo, benzóilo, fenilacetilo, piridilacetilo, cinnamoilo y acrilóilo y similares. Cuando el grupo que contiene el átomo de carbono que está unido al átomo de carbono carbonilo contiene un halógeno, el grupo se denomina un grupo "haloacilo". Un ejemplo es un grupo trifluoroacetilo.

- 45 El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo C_1-C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Los ejemplos son metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo 2-metil-1-propilo (isobutilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (sec-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (terc-butilo), $-C(CH_3)_3$, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo.

- 50 El alquilo puede ser un radical hidrocarburo monovalente, como se ha descrito e ilustrado anteriormente, o puede ser un radical hidrocarburo divalente (es decir, alquileno).

- 55 El alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo, amino, imino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonyl ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfinilo, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzóilo, benzóilamino, benzóiloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltio, carbamoilo, carbamato, isocianato, sulfamoilo, sulfinamoilo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y y/o $COOR^x$, en las que cada R^x y R^y es independientemente H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o hidroxilo. El alquilo puede interrumpirse opcionalmente con uno o más oxo no peróxido ($-O-$), tio ($-S-$), amino ($-N(H)-$), metileno dioxo ($-OCH_2O-$), carbonilo ($-C(=O)-$), carboxi ($-C(=O)O-$), carbonildioxo ($-OC(=O)O-$), carboxilato ($-OC(=O)-$), imino ($C=NH$), sulfinilo (SO) o sulfonilo (SO₂). Además, el alquilo puede estar opcionalmente al menos parcialmente insaturado, proporcionando de esta manera un alquenilo.

- 65

El término "alcoxi" se refiere al grupo alquil-O-, donde alquilo se define en el presente documento. Los grupos alcoxi preferidos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

5 El alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo, amino, imino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfino, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoílo, benzoilamino, benzoíloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltio, carbamoílo, carbamato, isocianato, sulfamoílo, sulfinamoílo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y y/o COOR^x, en las que cada R^x y R^y es independientemente H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o hidroxilo.

15 El término "alcoxicarbonilo" se refiere a -C(=O)OR (o "COOR"), en la que R es un grupo alquilo como se ha definido previamente.

Las expresiones "amida" (o "amido") se refiere a grupos C y N-amida, es decir, -C(O)NR₂, y grupos -NRC(O)R, respectivamente. Por lo tanto, los grupos amida incluyen, pero sin limitación, grupos carbamoílo (-C(O)NH₂) y grupos formamida (-NHC(O)H).

20 Las expresiones "amidina" o "amidino" se refieren a grupos de la fórmula -C(NR)NR₂. Típicamente, un grupo amidino es -C(NH)NH₂.

25 El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico insaturado aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados), en el que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, naftilo, dihidrofenantrenilo, fluorenilo o antrilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo, naftilo y similares. El arilo puede ser opcionalmente un radical divalente, proporcionando de esta manera un arileno.

30 El arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, alqueno, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo, amino, imino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfino, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoílo, benzoilamino, benzoíloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltio, carbamoílo, carbamato, isocianato, sulfamoílo, sulfamoílo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y y/o COOR^x, en las que cada R^x y R^y son independientemente H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o hidroxilo.

35 Las expresiones "ariloxi" y "arilalcoxi" se refieren a, respectivamente, un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno y un grupo aralquilo unido al átomo de oxígeno en el resto alquilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fenoxi, naftiloxi y benciloxi.

40 El término "carbociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que tiene de 3 a 8 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 30 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de carbociclos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo y naftilo. El carbociclo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente por grupos alquilo.

45 El término "carboxilo" se refiere a -COOH.

50 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un anillo cíclico sencillo o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo sencillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o múltiples estructuras anulares tales como adamantanilo, y similares.

55 El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, alqueno, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo, amino, amino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfino, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoílo, benzoilamino, benzoíloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltio, carbamoílo, carbamato, isocianato, sulfamoílo, sulfinamoílo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y y/o COOR^x, en las que R^x y R^y son independientemente H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o hidroxilo.

El cicloalquilo puede estar opcionalmente al menos parcialmente insaturado, proporcionando de esta manera un cicloalqueno. Además, el cicloalquilo puede ser opcionalmente un radical divalente, proporcionando de esta manera un cicloalqueno.

- 5 La expresión "una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para realizar resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones. La determinación de una cantidad eficaz para una administración dada está ya dentro de la capacidad en las técnicas farmacéuticas.
- 10 El término "intercambiado" pretende indicar que entre dos o más átomos de carbono adyacentes, y los átomos de hidrógeno a los que están unidos (por ejemplo, metilo (CH₃), metileno (CH₂), o metino (CH)), indicados en la expresión usando "interrumpido" se inserta con una selección del grupo o grupos indicados, con la condición de que cada una de la valencia normal de los átomos indicados no se exceda, y que la interrupción dé como resultado un compuesto estable. Dichos grupos indicados adecuados incluyen, por ejemplo, con uno o más oxígeno no peróxido (-O-),
- 15 tio (-S-), amino (-N(H)-), metileno dioxi (-OCH₂O-), carbonilo (-C(=O)-), carboxi (-C(=O)O-), carbonildioxi (-OC(=O)O-), carboxilato (-OC(=O)-), imino (C=NH), sulfino (SO) y sulfonilo (SO₂).

- El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo. El término "haloalquilo" se refiere a alquilo como se define en el presente documento sustituido por 1-4 grupos halo como se define en el presente documento, que pueden ser iguales o diferentes. Los grupos haloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, trifluorometilo, 3-fluorododecilo, 12,12,12-trifluorododecilo, 2-bromooctilo, 3-bromo-6-cloroheptilo, y similares.
- 20

- El término "heteroarilo" se define en el presente documento como un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene uno, dos o tres anillos aromáticos y que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático, y que puede estar sin sustituir o sustituido. El heteroarilo puede ser opcionalmente un radical divalente, proporcionando así un heteroarileno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4H-quinolizino, 4H-carbazolilo, acridinilo, benzo[*b*]tienilo, benzotiazolilo, β-carbolinilo, carbazolilo, cromenilo, cinnaolinilo, dibenzo[*b,d*]furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolisino, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, nafto[2,3-*b*], oxazolilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y xantenilo. En una realización, el término "heteroarilo" representa un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos en el anillo que contienen
- 25
- 30 carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo oxígeno no peróxido, azufre, y N(Z), en el que Z está ausente o es H, O, alquilo, fenilo o bencilo. En otra realización, heteroarilo representa un heterociclo bicíclico orto-condensado de aproximadamente ocho a diez átomos en el anillo derivados del mismo, particularmente un derivado benz o un derivado fusionando un diradical propileno o tetrametileno al mismo.

- 40 El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo alqueno, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo, amino, amino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfino, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoílo, benzoilamino, benzoíloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltio, carbamoílo, carbamato, isocianato, sulfamoílo, sulfinamoílo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y y/o COOR^x, en las que cada R^x y R^y son independientemente H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o hidroxilo.
- 45

- El término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema anular saturado o parcialmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, y opcionalmente sustituido con alquilo, o C(=O)OR^b, en la que R^b es hidrógeno o alquilo. Típicamente, el heterociclo es un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo oxígeno, nitrógeno y azufre. Un grupo heterociclo también puede contener un grupo oxo (=O) unido al anillo. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclo incluyen 1,3-dihidrobenzofurano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, 2H-pirano, 2-pirazolina, 4H-pirano, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, morfolina, piperazinilo, piperidina, piperidilo, pirazolidina, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidina, pirrolina, quinuclidina y tiomorfolina. El heterociclo puede ser opcionalmente un radical divalente, proporcionando de esta manera un heterociclilo.
- 50
- 55

- El heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, alqueno, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo, amino, imino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfino, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoílo, benzoilamino, benzoíloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltio, carbamoílo, carbamato, isocianato, sulfamoílo, sulfinamoílo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y y/o COOR^x, en las que cada R^x y R^y son independientemente H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo,
- 60
- 65

cicloalquilo o hidroxilo.

Los ejemplos de heterociclos de nitrógeno y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, morfolino, piperidinilo, tetrahidrofuranóilo, y similares, así como heterociclos que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

10 El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

El término "imino" se refiere a $-C=NH$. El imino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, alquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclo, o cicloalquilo.

15 Como se usa en el presente documento, el término "metabolito" se refiere a cualquier compuesto de la Fórmula (A) producido *in vivo* o *in vitro* a partir del fármaco precursor, o sus profármacos.

El término "oxo" se refiere a $=O$.

20 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a compuestos iónicos, en los que un compuesto no iónico precursor se modifica haciendo sales de ácidos o bases del mismo.

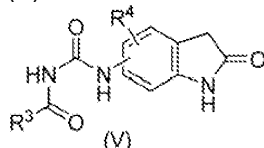
25 El término "profármaco" se refiere a cualquier forma farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula (A), que, tras la administración a un paciente, proporciona un compuesto de la Fórmula (A). Los profármacos farmacéuticamente aceptables se refieren a un compuesto que se metaboliza, por ejemplo, se hidroliza o se oxida, en el huésped para formar un compuesto de la Fórmula (A). Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente inestables en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que pueden oxidarse, reducirse, aminarse, desaminarse, hidroxilarse, deshidroxilarse, hidrolizarse, deshidrolizarse, alquilarse, desalquilarse, acilarse, desacilarse, fosforilarse, desfosforilarse para producir el compuesto activo. El profármaco puede prepararse fácilmente a partir de los compuestos de Fórmula (A) usando métodos conocidos en la técnica.

35 El término "sustituido" pretende indicar que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" se reemplaza con una selección del grupo o grupos indicados, con la condición de que la valencia normal del átomo indicado no se exceda, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los grupos indicados adecuado incluyen, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquilidenilo, alquenilidenilo, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, aciloxi, alcoxycarbonilo, amino, imino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoílo, benzoilamino, benzoíloxi, bencilo, benciloxi, benciloxycarbonilo, benciltio, carbamoílo, carbamato, isocianato, sulfamoílo, sulfinamoílo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y y/o $COOR^x$, en las que cada R^x y R^y son independientemente H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o hidroxilo. Cuando un sustituyente es un grupo oxo (es decir, $=O$) o tioxo (es decir, $=S$), entonces se reemplazan dos hidrógenos en el átomo.

45 Un solvato es una composición formada por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto). Un hidrato es un compuesto formado por la incorporación de agua. Un conformero es una estructura que es un isómero conformacional. La isomería conformacional es el fenómeno de moléculas con la misma fórmula estructural pero diferente conformación (conformeros) de átomos en torno a un enlace giratorio. Las sales de compuestos pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar la base o ácido apropiado con un equivalente estequiométrico del compuesto.

55 Preparación de compuestos de Fórmula (I), (II), (III) y (IV):

Los compuestos de esta invención pueden hacerse mediante una diversidad de métodos, incluyendo la química estándar. Los compuestos de fórmula (I), en la que Y es oxígeno, Z es $-NH-$, V es un enlace, y R^1 es hidrógeno, R^2 es arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido, R^3 es arilo opcionalmente sustituido y R^4 es hidrógeno o flúor, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V):



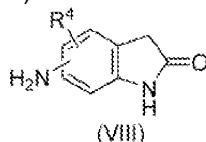
60 en la que, R^3 es arilo opcionalmente sustituido, y R^4 es hidrógeno o flúor, por tratamiento con compuestos de

aldehído de arilo/heteroarilo de fórmula (VI): $R^1R^2C=O$, en la que, R^1 es hidrógeno y R^2 es arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido.

5 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (V) y fórmula (VI) en un disolvente adecuado tal como etanol, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura de reflujo del disolvente en presencia de una base adecuada, tal como pirrolidina, durante 4-72 h.

Como alternativa, el proceso puede realizarse en irradiación por microondas (CEM, Discover), a 100 °C, durante 10-15 minutos.

10 Los compuestos de fórmula (V), en la que R^3 es arilo opcionalmente sustituido y R^4 es hidrógeno o flúor, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII):



15 en la que, R^4 es hidrógeno o flúor, por tratamiento con compuestos de isocianato de arilo de fórmula (VII): R^3CONCO , en la que R^3 es arilo opcionalmente sustituido.

20 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (VIII) y fórmula (VII) en una atmósfera de argón, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, a una temperatura adecuada, tal como 70-80 °C durante 3-12 h.

Los compuestos de fórmula (VI), en la que R^1 es hidrógeno y R^2 es arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido, se sabe que son compuestos que están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica.

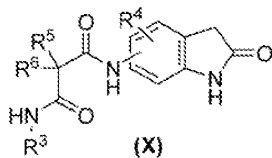
25 Los compuestos de fórmula (VIII), en la que R^4 es hidrógeno o flúor, se sabe que son compuestos que están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica.

30 Los compuestos de fórmula (VII), en la que R^3 es arilo opcionalmente sustituido, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IX): R^3CONH_2 , en la que R^3 es arilo opcionalmente sustituido, por tratamiento con cloruro de oxalilo.

35 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (IX) y cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano en una atmósfera de argón, a una temperatura adecuada, tal como 40 °C durante 20-40 h.

Los compuestos de fórmula (IX), en la que R^3 es arilo opcionalmente sustituido se sabe que son compuestos que están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica.

40 Los compuestos de fórmula (I), en la que Y es oxígeno, Z es $-CR^5R^6-$, V es $-NH-$, y R^1 es hidrógeno, R^2 es arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido, R^3 es arilo opcionalmente sustituido y R^4 es hidrógeno o flúor, R^5 y R^6 son hidrógeno o se toman juntos para formar un anillo de ciclopropano, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (X):



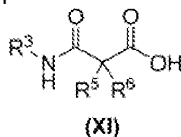
45 en la que, R^3 es arilo opcionalmente sustituido, R^4 es hidrógeno o flúor y R^5 y R^6 son hidrógeno o se toman juntos para formar un anillo de ciclopropano, por tratamiento con compuestos de aldehído de arilo/heteroarilo de fórmula (VI): $R^1R^2C=O$, en la que, R^1 es hidrógeno y R^2 es arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido.

50 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (V) y fórmula (VI) en un disolvente adecuado tal como etanol, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura de reflujo del disolvente en presencia de una base adecuada, tal como pirrolidona, durante 4-72 h.

55 Como alternativa, el proceso puede realizarse en irradiación por microondas (CEM, Discover), a 100 °C, durante 10-15 minutos.

Los compuestos de fórmula (X), en la que R^3 es arilo opcionalmente sustituido, R^4 es hidrógeno o flúor y R^5 y R^6 son hidrógeno o se toman juntos para formar un anillo de ciclopropano, pueden prepararse a partir de compuestos de

Fórmula (VIII) en la que, R^4 es hidrógeno o flúor, por tratamiento con compuestos de fórmula (XI):



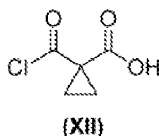
en la que R^3 es arilo opcionalmente sustituido y R^5 y R^6 son hidrógeno o se toman juntos para formar un anillo de ciclopropano.

5 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (VIII) y fórmula (XI) en una atmósfera de argón, en un disolvente adecuado tal como mezcla de dimetilformamida seca y acetonitrilo (1:3) en una atmósfera de argón, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente del disolvente en presencia de reactivos de acoplamiento tales como tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) y trietilamina (TEA) durante 2-4 h.

10 Los compuestos de fórmula (XI), en la que R^3 es arilo opcionalmente sustituido y R^5 y R^6 son hidrógeno, pueden prepararse por hidrólisis del compuesto intermedio de éster preparado a partir de compuestos de arilamina disponibles en el mercado de fórmula (XV): R^3NH_2 , en la que R^3 es arilo opcionalmente sustituido, por tratamiento con 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo disponible en el mercado (XIV).

15 Las condiciones adecuadas para el proceso posterior incluyen la agitación de 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (XIV) y el compuesto de arilamina de fórmula (XV) en un disolvente adecuado tal como diclorometano seco en una atmósfera de argón, a una temperatura adecuada, tal como 0 °C a temperatura ambiente, durante 4 h en presencia de trietilamina, y las condiciones adecuadas para la hidrólisis del éster incluyen la agitación del intermedio éster en un disolvente adecuado, tal como etanol, a la temperatura adecuada tal como la temperatura de reflujo del disolvente durante 1,5 h, en presencia de hidróxido sódico al 10 %.

20 Los compuestos de fórmula (XI), en la que R^3 es arilo opcionalmente sustituido y R^5 y R^6 se toman juntos para formar un anillo de ciclopropano, pueden prepararse a partir de compuestos de arilamina disponibles en el mercado de fórmula (XV): R^3NH_2 , en la que R^3 es arilo opcionalmente sustituido, por tratamiento con compuestos de fórmula (XII):

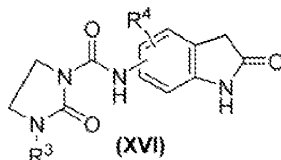


30 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (XII) y compuestos de arilamina de fórmula (XV) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano seco en una atmósfera de argón, a una temperatura adecuada, tal como 0 °C a temperatura ambiente, durante 4 h en presencia de trietilamina.

35 Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse a partir de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico disponible en el mercado (XIII) por tratamiento con cloruro de tionilo disponible en el mercado.

40 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (XIII) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano seco en una atmósfera de argón, a una temperatura adecuada, tal como 0 °C, durante 30 min en presencia de trietilamina y cloruro de tionilo.

Los compuestos de fórmula (II), en la que --- es un enlace sencillo, Y es oxígeno, Z es nitrógeno, V es nitrógeno, X es metano y R^1 es hidrógeno, R^2 es arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido, R^{2a} es hidrógeno, R^{2b} es hidrógenos, R^3 es arilo opcionalmente sustituido y R^4 es hidrógeno o flúor, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVI):

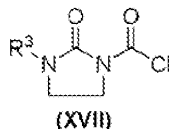


45 en la que, R^3 es arilo opcionalmente sustituido y R^4 es hidrógeno o flúor, por tratamiento con compuestos de aldehído de arilo/heteroarilo de fórmula (VI): $R^1R^2C=O$, en la que, R^1 es hidrógeno y R^2 es arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido.

50 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (XVI) y fórmula (VI) en un disolvente adecuado tal como metanol, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura de reflujo del disolvente en presencia de una base adecuada, tal como pirrolidina, durante 4-72 h.

Como alternativa, el proceso puede realizarse en irradiación por microondas (CEM, Discover), a 100 °C, durante 10-15 minutos.

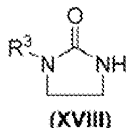
- 5 Los compuestos de fórmula (XVI), en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido y R⁴ es hidrógeno o flúor, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII) en la que R⁴ es hidrógeno o flúor, por tratamiento con compuestos de fórmula (XVII):



en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido.

- 10 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (VIII) y de fórmula (XVII) en una atmósfera de argón, en un disolvente adecuado tal como diclorometano en una atmósfera de argón, a una temperatura adecuada, la temperatura de reflujo del disolvente durante 4-12 h.

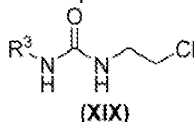
- 15 Los compuestos de fórmula (XVII), en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVIII):



en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido, por tratamiento con cloruro de oxalilo.

- 20 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (XVIII) y trifosgeno en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano en una atmósfera de argón, a una temperatura adecuada, tal como 60 °C durante 5-10 h.

Los compuestos de fórmula (XVIII), en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido se sabe que son compuestos que están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de compuestos de urea de fórmula (XIX):



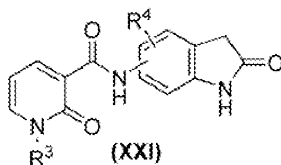
- 25 en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido por tratamiento con hidróxido de amonio.

- 30 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (XIX) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano en una atmósfera de argón, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico, durante 20-40 h.

- 35 Los compuestos de fórmula (XIX), en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido pueden prepararse a partir de compuestos arilamino disponibles el mercado de fórmula (XV): R²NH₂, en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido, por tratamiento con isocianatos de 2-cloroetilo disponibles en el mercado (XX).

- Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (XV) e isocianatos de 2-cloroetilo (XX) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano en una atmósfera de argón, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente, durante 18-36 h.

- 40 Los compuestos de fórmula (III), en la que Y es oxígeno, R¹ es hidrógeno, R² es arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido, R³ es arilo opcionalmente sustituido y R⁴ es hidrógeno o flúor, pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (XXI):



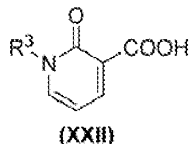
- 45 en la que, R³ es arilo opcionalmente sustituido y R⁴ es hidrógeno o flúor, por tratamiento con compuestos de aldehído de arilo/heteroarilo de fórmula (VI): R¹R²C=O, en la que, R¹ es hidrógeno y R² es arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido.

Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (XXI) y fórmula (VI) en un disolvente adecuado tal como etanol, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura de reflujo del

disolvente en presencia de una base adecuada, tal como pirrolidona, durante 4-72 h.

Como alternativa, el proceso puede realizarse en irradiación por microondas (CEM, Discover), a 100 °C, durante 10-15 minutos.

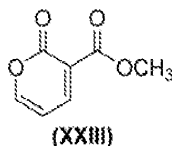
5 Los compuestos de fórmula (XXI), en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido y R⁴ es hidrógeno o flúor, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII) en la que R⁴ es hidrógeno o flúor, por tratamiento con compuestos de fórmula (XXII):



10 en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido.

15 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (VIII) y fórmula (XXII) en una atmósfera de argón, en un disolvente adecuado tal como mezcla de *N,N*-dimetilformamida y acetonitrilo, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilamonio) y trietilamina durante 4-12 h.

Los compuestos de fórmula (XXII), en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIII):

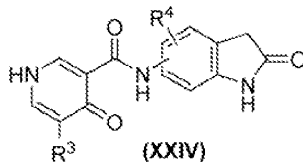


20 por tratamiento con compuestos aril amina disponibles en el mercado de fórmula (XV): R³NH₂, en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido.

25 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (XXIII) y compuestos de fórmula (XV) en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida en una atmósfera de argón, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente durante 6-12 h. seguido de la adición de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y después la agitación de la mezcla de reacción durante una noche para dar el compuesto del intermedio éster que se somete adicionalmente a saponificación.

30 En un procedimiento alternativo, el compuesto de fórmula (XXII) puede prepararse por reacción de ácido 2-hidroxinicotínico y los compuestos de haluros aromáticos de fórmula, donde el halógeno es un grupo saliente tal como bromo o yodo.

35 Los compuestos de fórmula (IV), en la que Y es oxígeno, X es NM⁸, R¹ es hidrógeno, R² es arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido, R³ es arilo opcionalmente sustituido y R⁴ es hidrógeno o flúor, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIV):

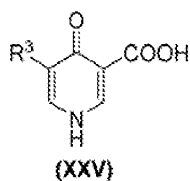


40 en la que, R³ es arilo opcionalmente sustituido y R⁴ es hidrógeno o flúor, por tratamiento con compuestos de aldehído de arilo/heteroarilo de fórmula (VI): R¹R²C=O, en la que, R¹ es hidrógeno y R² es arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido.

45 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (XXIV) y fórmula (VI) en un disolvente adecuado tal como etanol, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura de reflujo del disolvente en presencia de una base adecuada, tal como pirrolidina, durante 4-72 h.

Como alternativa, el proceso puede realizarse en irradiación por microondas (CEM, Discover), a 100 °C, durante 10-15 minutos.

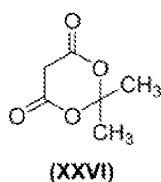
50 Los compuestos de fórmula (XXIV), en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido y R⁴ es hidrógeno o flúor, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII) en la que, R⁴ es hidrógeno o flúor, por tratamiento con compuestos de fórmula (XXV):



en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido.

5 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (VIII) y fórmula (XXV) en una atmósfera de argón, en un disolvente adecuado tal como mezcla de *N,N*-dimetilformamida y acetonitrilo, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente en presencia de un reactivo de acoplamiento (tal como tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio) y trietilamina durante 4-12 h.

10 Los compuestos de fórmula (XXV), en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVI):



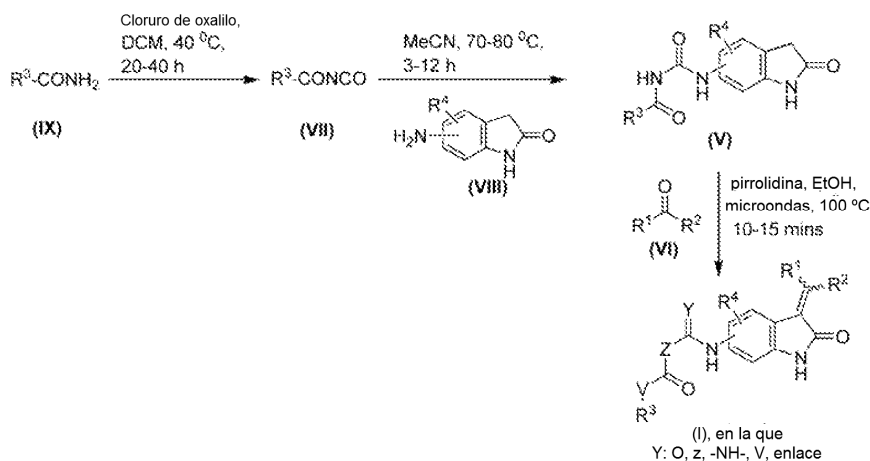
por tratamiento con compuestos disponibles en el mercado de fórmula (XXVII): R³CH₂COCl, en la que R³ es arilo opcionalmente sustituido.

15 Las condiciones adecuadas para el proceso incluyen la agitación de los compuestos de fórmula (XXVI) y los compuestos de fórmula (XXVII) en un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM) a una temperatura adecuada, tal como 0 °C, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina para dar el compuesto intermedio, que en un calentamiento posterior en un disolvente adecuado, tal como etanol a la temperatura adecuada, tal como la temperatura de reflujo proporciona el compuesto β-cetoéster. Este compuesto β-cetoéster puede ciclarse agitándolo en un disolvente adecuado, tal como xileno a la temperatura adecuada tal como 140 °C, en presencia de *N,N*-dimetilformamida-*N,N*-dimetilalanilina durante 3-6 h seguido de la adición de acetato amónico en metanol y calentando a reflujo la mezcla de reacción durante 3-6 h. El compuesto ciclado se somete adicionalmente a saponificación.

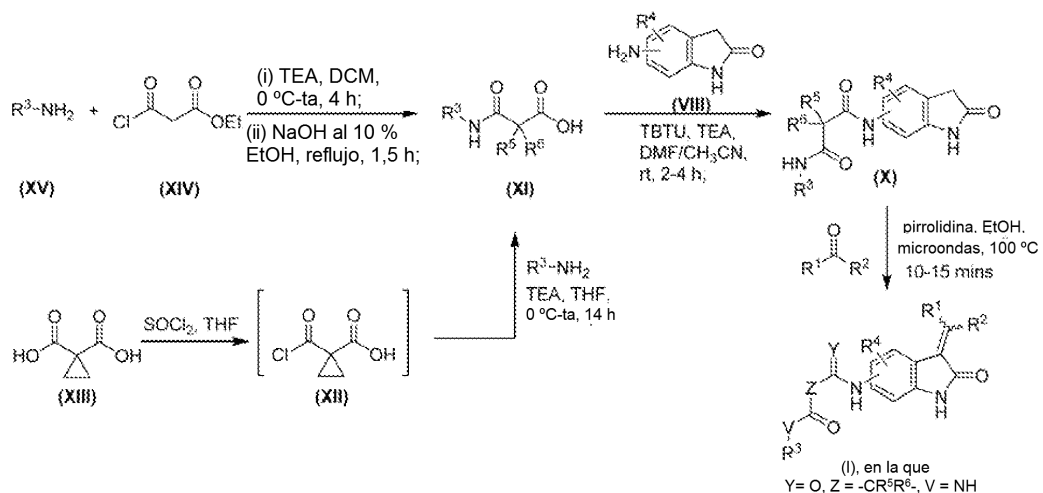
20

25

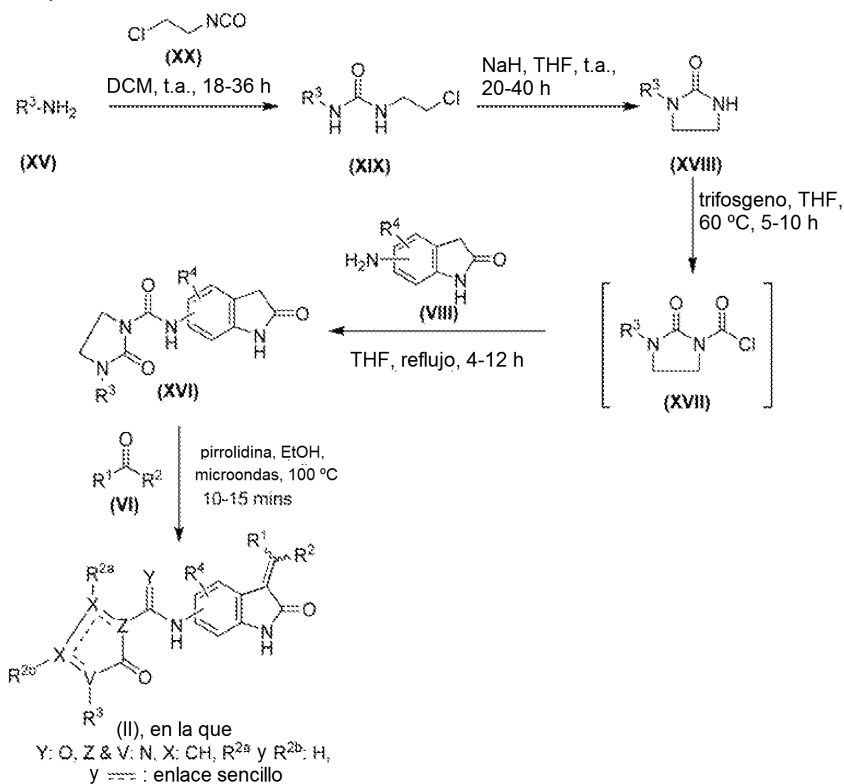
ESQUEMA 1:



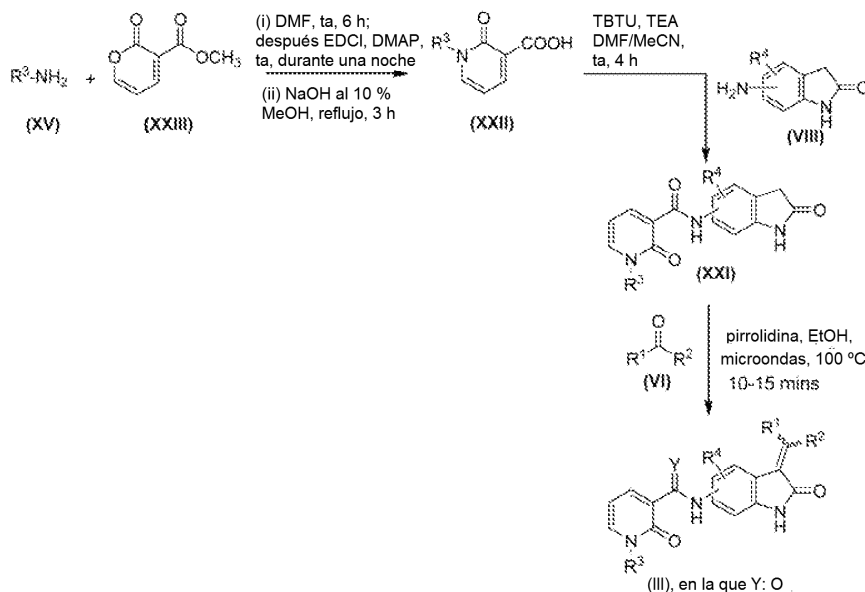
ESQUEMA 2:



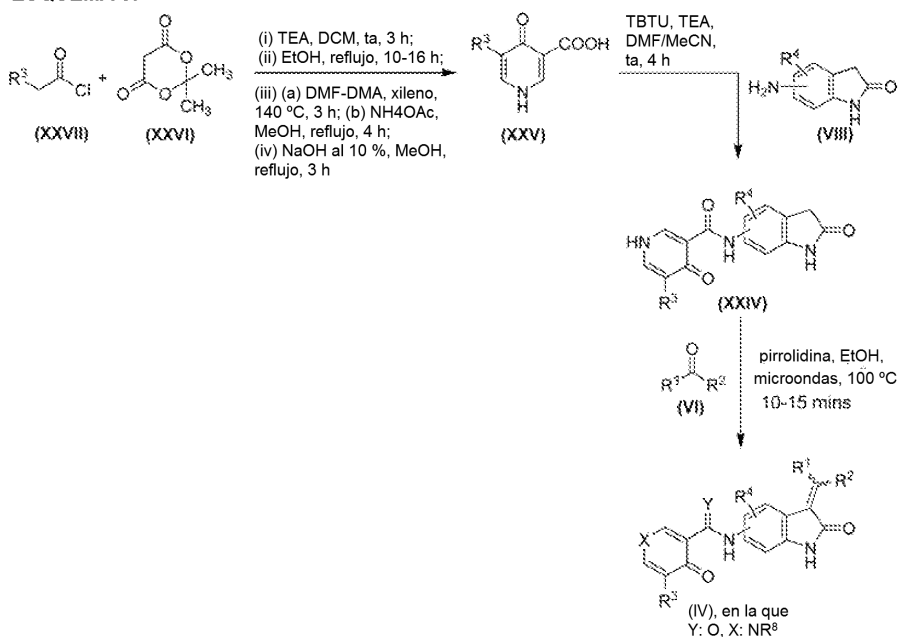
ESQUEMA 3:



ESQUEMA 4:



ESQUEMA 5:



Síntesis de los compuestos de Fórmula (VIII)

5

A. Síntesis de 4-aminoindolin-2-ona (D3)

3-(Metiltio)-4-nitroindolin-2-ona (D1): A diclorometano (150 ml) enfriado a -78 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió (metiltio)acetato de etilo (2,91 g), y después cloruro de sulfurilo (1,75 ml, 21,72 mmol), y la mezcla se agitó durante 35 min. A la mezcla anterior se le añadieron *m*-nitroanilina (3 g) y una esponja de protones (4,65 g) en diclorometano (100 ml) durante 1 h. La mezcla resultante se agitó durante 2 h y se añadió gota a gota trietilamina (3,01 ml) en diclorometano (10 ml), la mezcla se mantuvo agitada durante 1 h a la misma temperatura, y después se dejó calentar a TA. Esta mezcla de reacción se lavó con H₂O. Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con diclorometano (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir 2-(2-amino-6-nitrofenil)-2-(metiltio)-acetato de etilo (sólido de color pardo). El material en bruto se recogió en ácido acético glacial (200 ml) y se agitó durante 5 h. El ácido acético se retiró mediante un evaporador rotatorio para producir un sólido pegajoso de color pardo, que se lavó con bicarbonato potásico saturado y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título D1; RD: 52,00 %. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 1,885 (s, 3H), 4,834 (s, 1H), 7,219 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,503 (dd, J = 8,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,694 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,991 (s, 1H). MS (ESI): *m/z* 222,8 [M-H]⁻.

20

4-Amino-3-(metiltio)indolin-2-ona (D2): Una mezcla del compuesto D1 (1 g), cloruro estannoso dihidrato (5,03 g) en 36 ml de etanol y ácido acético (EtOH:AcOH:5:1) se calentó a 70 °C en una atmósfera de argón. La reacción se controló usando TLC y terminó después de 7 h con la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió, el disolvente se evaporó para dar un sólido pegajoso, se añadió agua, después se extrajo con cloroformo. Se añadió en etapas bicarbonato sódico saturado a la capa de agua, y se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron para dar el producto en bruto, que se lavó con tolueno para dar el compuesto del título D2; RD; 95,85 %. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 1,888 (s, 3H), 4,303 (s, 1H), 5,121 (s, 2H), 6,050 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,250 (d, J = 8,4, 1H), 6,889 (dd, J = 7,6 y 8,0 Hz, 1H), 10,231 (s, 1H). MS (ESI): *m/z* 217,0 [M + Na]⁺.

4-aminoindolin-2-ona (D3): En una atmósfera de N₂, el Compuesto D2 (0,8 g) se disolvió en etanol (10 ml), y se trató con un exceso de níquel Raney. La suspensión se calentó a reflujo durante 2 h. El análisis (TLC) mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para dar el compuesto del título en bruto D3 RD: 39,35 %. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ 3,152 (s, 2H), 5,011 (s, 2H), 6,052 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,211 (d, J = 8,0, 1H), 6,831 (dd, J = 7,6 y 8,0 Hz, 1H), 10,088 (s, 1H). MS (ESI): *m/z* 146,8 [M - H]⁻.

B. Síntesis de 6-aminoindolin-2-ona (D4)

A ácido 2,4-dinitrofenilacético (1,2 g) en metanol (60 ml) le añadió Pd/C (80 mg, 10 % en peso). El entorno de gas H₂ se mantuvo con presión usando un globo de gas hidrógeno y la solución se agitó durante 6 horas a TA. El catalizador se retiró por filtración sobre celite. El filtrado se concentró al vacío para dar ácido 2,4-diaminofenilacético sin purificación adicional y se calentó a reflujo inmediatamente con 16 ml de HCl 1 N durante 6 h. La reacción se controló con TLC. La solución se neutralizó con hidróxido sódico al 1 %, se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro o sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto del título D4; RD: 67,85 %; p.f.: 193-195 °C; F_r 0,358 (AE:Hx: 7,0:3,0). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 200 MHz, δ: 3,227 (s, 2H), 5,004 (s, 2H)-NH₂, 6,094 (dd, J = 2,2 y 6,2 Hz, 1H), 6,098 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 6,786 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,088 (s, 1H). MS (ESI): *m/z* 146,8 [M - H]⁻.

C. Síntesis de 7-aminoindolin-2-ona (D5)

A una solución de 7-nitroindolin-2-ona en metanol (1,0 g/60 ml), se le añadió Pd/C (300 mg, 30 % en peso). El gas H₂ se mantuvo con presión usando un globo de gas hidrógeno, la solución se agitó durante 4 horas a TA. El catalizador se retiró por filtración sobre celite. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto 7-aminoindolin-2-ona; RD: 76,77 %; p.f.: 248-251 °C; F_r 0,6 (CHCl₃:MeOH: 9,0:1,0) ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 200 MHz, δ: 3,382 (s, 2H), 4,794 (s, 2H), 6,453-6,498 (m, 2H), 6,673 (t, J = 8,0 Hz, 1H) 9,906 (s, 1H). MS (ESI): *m/z* 146,8 [M - H]⁻.

D. Síntesis de 6-amino-5-fluoroindolin-2-ona (D7)

(5-Fluoro-2,4-dinitrofenil)acetato de metilo (D6): Síntesis de 2-(5-fluoro-2,4-dinitrofenil)acetato de metilo: Se disolvió ácido *m*-fluorofenilo acético (15,00 g) en ácido sulfúrico concentrado (30 ml). Se añadió gota a gota una solución que consistía en ácido nítrico al 90 % (18 ml) y ácido sulfúrico concentrado (22,5 ml) durante 1 hora mientras se mantuvo la temperatura interna entre 20-35 °C. Después de la adición, la solución se agitó durante 20 horas más a 35 °C y la suspensión de color amarillo resultante se vertió sobre hielo y se filtró para dar 21 g de un sólido de color blanquecino. Este sólido obtenido (mezcla de ácidos nitro) se disolvió en metanol (250 ml). Se añadió ácido sulfúrico (1 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 5 horas y después se enfrió en un baño de hielo. El pH se llevó a aprox. 5 mediante la adición gota a gota de hidróxido sódico 2,5 N. La mayor parte del metanol se retiró mediante un evaporador rotatorio y la solución restante se repartió con acetato de etilo y agua. Después de eliminar la fase acuosa, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro o sulfato de magnesio, se filtró sobre celite y se concentró para dar un aceite de color pardo claro compuesto por los tres compuestos siguientes (enumerados en orden de polaridad creciente por tlc): (3-fluoro-2,6-dinitrofenil) acetato de metilo, (5-fluoro-2,4-dinitrofenil) acetato de metilo y (5-metoxi-2,4-dinitrofenil) acetato de metilo. Los compuestos se separaron por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano al 15-50 %). (1) (3-Fluoro-2,6-dinitrofenil) acetato de metilo; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,645 (s, 3H), 4,056 (s, 2H), 7,909 (dd, J = 8,8 y 9,2 Hz, 1H), 8,490 (dd, J = 7,6 y 8,0 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 256,8 [M - H]⁻. (2) (5-Fluoro-2,4-dinitrofenil) acetato de metilo; RD: 32 %, F_r: 0,39 (AE:Hx: 3,0:7,0). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,637 (s, 3H), 4,223 (s, 2H), 7,923 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 8,832 (d, J = 6,8 Hz, 1H). (C₉H₇FN₂O₆ · 1/9 CH₃COOC₂H₅) C, H, N. MS (ESI): *m/z* 256,8 [M-H]⁻. (3) (5-Metoxi-2,4-dinitrofenil) acetato de metilo; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,635 (s, 3H), 4,051 (s, 3H), 4,214 (s, 2H), 7,628 (s, 1H), 8,714 (s, 1H). MS (ESI): *m/z* 268,9 [M - H]⁻.

6-amino-5-fluoroindolin-2-ona (D7): Se disolvió (5-fluoro-2,4-dinitrofenil) acetato de metilo (6,0 g, 23,25 mmol) en etanol (200 ml) y a éste se le añadió Pd al 10 %/C (500 mg, 10 % en peso). La reacción se hidrogenó a temperatura ambiente usando un globo de gas hidrógeno hasta que la captación de hidrógeno se detuvo. Además, la mezcla de reacción en bruto se filtró para retirar el catalizador. El disolvente se concentró para dar el diamino éster saliente en forma de un aceite. El aceite se recogió en HCl 1 M (50 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la solución se neutralizó con hidróxido sódico 2,5 M (aproximadamente 20 ml) y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sulfato sódico anhidro o

sulfato de magnesio y se concentraron para producir un sólido de color verdusco pardo (3,075 g) de 6-amino-5-fluorindolin-2-ona. RD: 78,94 %; p.f.: 185-187 °C; F_r: 0,45(CHCl₃:MeOH: 9,0:1,0). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,269 (s, 2H), 5,023 (s, 2H), 6,282 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,837 (d, J = 10,8 Hz, 1H). (C₈H₇FN₂O · 1/7 CH₃COOC₂H₅) C, H, N. MS (ESI): *m/z* 164,8 [M - H]⁻.

5

Síntesis de los compuestos de Fórmula (IX)

4-(dimetilamino)benzamida (D8)

10 A ácido 4-(dimetilamino)benzoico (30 mmol) en diclorometano seco (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (50 mmol) seguido de dimetilformamida (2-3 gotas). El baño de hielo se eliminó, la reacción se calentó a reflujo durante 4-5 h, se enfrió, y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite de color pardo claro. Se puso a presión reducida para retirar cloruro de oxalilo. residual El cloruro de ácido se recogió en acetato de etilo seco (50 ml), se añadió gota a gota a acetato de etilo enfriado con hielo (250 ml) que
15 contenía hidróxido de amonio concentrado al 30 % (50 ml). La mezcla de reacción se agitó fría durante 30 min y las capas se separaron. La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con agua (100 ml), dos veces con salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro o sulfato de magnesio, y se evaporó para proporcionar el compuesto del título D8; RD: 59,09 %. p.f.: 218-220 °C; F_r: 0,34 (AE:Hx: 7,0:3,0). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,942 (s, 6H), 6,665 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,906 (s, 1H), 7,612 (s, 1H), 7,725 (d, J = 8,0 Hz, 2H). (C₉H₁₂N₂O) C, H, N. MS (ESI): *m/z* 165,0 [M + H]⁺.

20

2-Fluoro-4-metoxibenzamida (D9): RD: 50,30 %; p.f.: 152-155 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,762 (s, 3H), 6,792-6,819 (m, 2H), 7,414 (s, 1H), 7,455 (s, 1H), 7,657 (dd, J = 8,4 y 8,8 Hz, 1H). (C₉H₁₂N₂O) C, H, N. MS (ESI): *m/z* 170,0 [M + H]⁺.

25

2,6-difluoro-4-metoxibenzamida (D10): RD: 56,34 %; p.f.: 165-168 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,787 (s, 3H), 6,728-6,782 (m, 2H), 7,672 (s, 1H), 7,930 (s, 1H). (C₉H₁₂N₂O) C, H, N. MS (ESI): *m/z* 188,0 [M + H]⁺.

30

Síntesis de los compuestos de Fórmula (I)

30

Isocianato de 4-metoxibenzoilo (D11): A 4-metoxibenzamida (2,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo al 98 % (6,61 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. La finalización de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró al vacío (40 °C, 760 mmHg) para obtener el compuesto del título D11, que se usó inmediatamente sin purificación.

35

Otros compuestos intermedios se hicieron usando materiales de partida apropiados y un proceso similar que se ha descrito anteriormente.

4-Metoxi-*N*-(2-oxoindolin-4-ilcarbamoil)benzamida (D12): A 4-aminoindolin-2-ona (D3) (2,8 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) se le añadió el compuesto D11 (2,8 mmol). La mezcla se calentó a 70-80 °C durante 2-3 h. El precipitado sólido del compuesto del título D12 se eliminó por separación, se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó al aire. RD: 75,90 %; p.f.: 276-279 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 200 MHz, δ: 3,450 (s, 2H), 3,838 (s, 3H), 6,609 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,055 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,172 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,540 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,054 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,442 (s, 1H), 10,840 (s, 1H), 10,928 (s, 1H). (C₁₇H₁₅N₃O₄ · 1/2 H₂O) C, H, N. MS (ESI): *m/z* 324,0 [M - H]⁻.

45

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-4-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida (D13): Se añadió una cantidad catalítica de pirrolidina (0,001 mmol) a una solución de 4-metoxi-*N*-(2-oxoindolin-4-ilcarbamoil)benzamida (1 mmol) y pirrol-2-carbaldehído (1,2 mmol) en etanol (5 ml). La reacción se realizó usando microondas (CEM, Discover) a 100 °C (200 W: Modo estándar) durante 15 min. El producto en bruto se precipitó después del enfriamiento a TA, que se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al aire. RD: 63,57 %; p.f.: Carbonizado a 290-295 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 200 MHz, δ: 3,859 (s, 3H), 6,342-6,363 (m, 1H), 6,722-6,731 (m, 1H), 6,748 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,101 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,160 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,3,54 (a, 1H), 7,436 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,043 (s, 1H), 8,126 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,894 (s, 1H), 11,028 (s, 2H), 13,376 (s, 1H). (C₂₂H₁₈N₄O₄ · 1/2 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 400,9 [M - H]⁻.

50

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-5-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida (D14): RD: 74,37 %; p.f.: 285-290 °C (carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,540 (s, 3H), 6,356 (a, 1H), 6,869 (a, 1H), 6,858 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,059 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,357 (a, 1H), 7,405 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,769 (s, 1H), 7,794 (a, 1H), 8,056 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,827 (s, 1H), 10,856 (s, 1H), 10,885 (s, 1H), 1,3,433 (s, 1H). (C₂₂H₁₈N₄O₄ · 1/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 401,0 [M - H]⁻.

55

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida (D15): RD: 79,78 %; p.f.: 278-283 °C (carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,830 (s, 3H), 6,320-6,340 (m, 1H), 6,782- 6,791 (m, 1H), 6,994 (dd, J = 1,6 y 8,2 Hz, 1H), 7,046 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,316 (a, 1H), 7,450 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,564 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,629 (s, 1H), 8,043 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,866 (s, 1H), 10,894 (s, 1H), 11,029 (s, 1H), 13,227 (s, 1H). (C₂₂H₁₈N₄O₄) C, R, N. ESI-MS: *m/z* 401,0 [M - H]⁻.

60

65

- 5 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-7-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida (D16): RD: 54,16 %; p.f.: 253-258 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,845 (s, 3H), 6,361 (a, 1H), 6,857 (a, 1H), 7,005 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,069 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,165 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,358 (a, 1H), 7,533 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,782 (s, 1H), 8,065 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,286 (s, 1H), 10,826 (s, 1H), 10,892 (s, 1H), 13,323 (s, 1H). (C₂₂H₁₈N₄O₄ · 1/8 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 401,0 [M - H]⁻.
- 10 (E)-N-(3-benciliden-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida (D17): RD: 70 82 %; p.f.: 277-282 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,834 (s, 3H), 6,826 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz, 1H), 7,048 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,439-7,535 (m, 6H), 7,691 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,032 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,617 (s, 1H), 10,879 (s, 1H), 11,045 (s, 1H). (C₂₄H₁₉N₃O₄ · 1/3H₂O) C, H, N, ESI-MS: *m/z* 412,0 [M - H]⁻.
- 15 (E)-N-(3-(4-clorobencilideno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida (D18): RD: 48,00 %; p.f.: 278-283 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,838 (s, 3H), 6,842 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,055 (d, J = 84 Hz, 2H), 7,457-774 (m, 3H), 7,574 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,721 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,035 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,640 (s, 1H), 10,916 (s, 1H), 11,050 (s, 1H). (C₂₄H₁₈ClN₃O₄ H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 445,9 [M - H]⁻.
- 20 (E)-4-metoxi-N-(3-(4-metoxibencilideno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)benzamida (D19): RD: 68,48 %; p.f.: 274-279 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,811 (s, 6H), 7,055 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,669 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,585 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,829 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1H), 7,443 (s, 2H), 7,028 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,011 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,543 (s, 1H), 10,860 (s, 1H), 11,016 (s, 1H). (C₂₅H₂₁N₃O₅ 1/2 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 442,0 [M - H]⁻.
- 25 (Z)-4-metoxi-N-(2-oxo-3-(piridin-2-ilmetileno)indolin-6-ilcarbamoil)benzamida (D20): RD: 73,27 %; p.f.: 268-273 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,842, (s, 3H), 6,948 (dd, J = 1,6 y 8,8 Hz, 1H), 7,061 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,425-7,444 (m, 1H), 7,455 (s, 1H), 7,481 (s, 1H), 7,831 (d, j = 8,0 Hz, 1H), 7,910-7,948 (m, 1H), 8,050 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,873 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,984 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,630 (s, 1H), 10,922 (s, 1H), 11,108 (s, 1H). (C₂₃H₁₈N₄O₄ · 1/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 413,1 [M - H]⁻.
- 30 (Z)-4-metoxi-N-(2-oxo-3-(piridin-4-ilmetileno)indolin-6-ilcarbamoil)benzamida (D21): RD: 69,47 %; p.f.: 270-275 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,835 (s, 3H), 6,836 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz, 1H), 7,051 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,375 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,424 (s, 1H), 7,478 (a, 1H), 7,618 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,028 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,704 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 10,702 (s, 1H), 10,871 (s, 1H), 11,058 (s, 1H). (C₂₃H₁₈N₄O₄ 4/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 413,1 [M - H]⁻.
- 35 (Z)-4-metoxi-N-(2-oxo-3-(tiofen-2-ilmetileno)indolin-6-ilcarbamoil)benzamida (D22): RD: 44,96 %; p.f.: 262-267 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,847 (s, 3H), 7,011 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,067 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,296 (m, 1H), 7,522 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,684 (s, 1H), 7,775 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,952 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,054 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,118 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,636 (s, 1H), 10,932 (s, 1H), 11,109 (s, 1H). ESI-MS: *m/z* 417,9 [M - H]⁻.
- 40 (E)-N-(3-(furan-2-ilmetileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida (D23): RD: 89,25 %; p.f.: 278-283 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,838 (s, 3H), 6,775 (dd, J = 2,0 y 3,2 Hz, 1H), 6,983 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1H), 7,056 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,194 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,231 (s, 1H), 7,476 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,047 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,121 (a, 1H), 8,293 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,574 (s, 1H), 10,912 (s, 1H), 11,081 (s, 1H). (C₂₂H₁₇N₃O₅ · H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 402,0 [M - H]⁻.
- 45 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)benzamida (D24); RD: 78,24 %, p.f.: 290-295 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 6,334 (a, 1H), 6,792 (a, 1H), 7,016 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz, 1H), 7,320 (a, 1H), 7,452 (a, 1H), 7,533 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,579 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,646 (m, 2H), 8,022 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 10,902 (s, 1H), 10,921 (s, 1H), 11,037 (s, 1H), 13,226 (s, 1H). (C₂₁H₁₆N₄O₃ · 1/5 H₂O) C, H, N.
- 50 (Z)-N-(3-((1H-pirrolo-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-clorobenzamida (D25): RD: 81,00 %; p.f.: 280-285 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 6,332 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,791 (s, 1H), 7,006 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,320 (s, 1H), 7,437 (s, 1H), 7,576 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,609 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,647 (s, 1H), 8,022 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,822 (s, 1H), 10,896 (s, 1H), 11,107 (s, 1H), 13,217 (s, 1H). (C₂₁H₁₅ClN₄O₃) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 405,1 [M - H]⁻.
- 55 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-3,4-diclorobenzamida (D26): RD: 73,45 %; p.f.: 295-300 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 6,334 (a, 1H), 6,787 (a, 1H), 6,998 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,318 (a, 1H), 7,426 (s, 1H), 7,571 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,639 (a, 1H), 7,808 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,951 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,253 (s, 1H), 10,717 (s, 1H), 10,890 (s, 1H), 13,227 (s, 1H). ESI-MS: *m/z* 438,9 [M - H]⁻.
- 60 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-(trifluorometil)-benzamida (D27): RD: 66,00 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 6,334 (a, 1H), 6,792 (a, 1H), 7,021 (dd, J = 1,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,323 (a, 1H), 7,446 (s, 1H), 7,582 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,649 (s, 1H), 7,907 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,177 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,760 (s, 1H), 10,902 (s, 1H), 11,264 (s, 1H), 13,224 (s, 1H). (C₂₂H₁₅F₃N₄O₃)C, H, N.
- 65

- 5 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzamida (D28): RD: 50,26 %; p.f.: 280-285 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 6,320-6,340 (m, 1H), 6,789 (a, 1H), 7,007 (dd, J = 1,6 y 8,0 Hz, 1H), 7,317 (a, 1H), 7,429 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,573 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,904 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,255 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,447 (s, 1H), 10,721 (s, 1H), 10,891 (s, 1H), 11,347 (s, 1H), 13,211 (s, 1H). (C₂₂H₁₄ClF₃N₄O₃) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 472,9 [M - H].
- 10 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metilbenzamida (D29): RD: 90,75 %; p.f.: 290-295 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,376 (s, 3H), 6,322-6,343 (m, 1H), 6,785-6,794 (m, 1H), 7,004 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1H), 7,322 (a, 1H), 7,333 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,447 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,573 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,640 (s, 1H), 7,936 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,892 (s, 1H), 10,943 (s, 1H), 10,958 (s, 1H), 13,223 (s, 1H). (C₂₂H₁₈N₄O₃ · 1/3 H₂O) C, H, N.
- 15 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-3,5-dimetoxi-benzamida, (D30): RD: 72,32 %, p.f.: 276-281 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,812 (s, 6H), 6,334 (a, 1H), 7,648 (s, 1H), 6,751 (s, 1H), 6,792 (a, 1H), 7,008 (dd, J = 1,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,203 (d, J = 2 Hz, 2H), 7,332 (a, 1H), 7,445 (a, 1H), 7,579 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,897 (s, 1H), 10,914 (s, 1H), 13,220 (s, 1H). (C₂₃H₂₀N₄O₅ · 1/3 H₂O) C, H, N.
- 20 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-(dimetilamino)-benzamida, (D34): RD: 80,25 %; p.f.: 285-290 °C, (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,021 (s, 6H), 6,336 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,750 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,796 (a, 1H), 7,222 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,326 (a, 1H), 7,504 (s, 1H), 7,795 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,841 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,739 (s, 1H), 10,928 (s, 1H), 11,288 (s, 1H), 13,232 (s, 1H). (C₂₃H₂₁N₅O₃ · 5/4 H₂O) C, H, N.
- 25 Ácido (Z)-5-((6-(3-benzoilureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (D32): RD: 69,54 %; p.f.: 270-275 °C (carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,474 (s, 3H), 2,517 (s, 3H), 6,999 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,462 (a, 1H), 7,532 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,578 (s, 1H), 7,645 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,749 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,018 (d, J = 80 Hz, 2H), 10,919 (s, 1H), 10,951 (s, 1H), 11,028 (s, 1H), 13,698 (s, 1H). (C₂₄H₂₀N₄O₅ · H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 443,0 [M - H].
- 30 Ácido (Z)-5-((6-(3-(4-clorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (D33): RD: 61,98 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,473 (s, 3H), 2,516 (s, 3H), 6,994 (dd, J = 1,2 y 8,6 Hz, 1H), 7,451 (a, 1H), 7,573 (s, 1H), 7,603 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,742 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,018 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,837 (s, 1H), 10,943 (s, 1H), 13,688 (s, 1H). (C₂₄H₁₉ClN₄O₅ · 1/4 H₂O) C, H, N. ESI-MS *m/z* 477,0 [M - H].
- 35 Ácido (Z)-5-((6-(3-(3,4-diclorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (D34): RD: 63,85 %; p.f.: 295-300 °C (Carbonización). (C₂₄H₁₉Cl₂N₄O₅) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 510,9 [M - H].
- 40 Ácido (Z)-2,4-dimetil-5-((2-oxo-6-(3-(4-(trifluorometil)benzoil)ureido)indolin-3-iliden)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico (D35): RD: 67,35 %, p.f.: >300 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz. δ: 2,477 (s, 3H) -CH₃, 2,519 (s, 3H) -CH₃, 7,012 (dd, J = 1,6 y 8,2 Hz, 1H) H₅-indol, 7,457 (d, J = 1,6 Hz, 1H) H₇-indol, 7,588 (s, 1H) vinil H, 7,758 (d, J = 8,4 Hz, 1H) H₄-indol, 7,912 (d, J = 8,0 Hz, 2H) H_{3&5}-benzoilo, 8,176 (d, J = 8,4 Hz, 2H) H_{2&6}-benzoilo, 10,757 (s, 1H) indolo-6-NH, 10,952 (s, 1H) indolo-1-NH, 11,257 (s, 1H) benzoil-NH, 13,700 (s, 1H) pirrol-1'-NH. Calc. para (C₂₅H₁₉F₃N₄O₅) C, 58,60; H, 3,74; N, 10,93; observado C, 58,30; H, 4,03; N, 10,89, ESI-MS: *m/z* 511,0 [M - H].
- 45 Ácido (Z)-5-((6-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)benzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (D36): RD: 70,56 %; p.f.: 270-275 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,470 (s, 3H), 2,513 (s, 3H), 6,991 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,443 (a, 1H), 7,569 (s, 1H), 7,742 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,908 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,253 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,447 (a, 1H), 10,716 (s, 1H), 10,938 (s, 1H), 11,343 (s, 1H), 13,682 (pirrol-1'-NH). (C₂₅H₁₈ClF₃N₄O₅ · 3/4 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 545,0 [M - H].
- 50 Ácido (Z)-3-(5-((6-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)benzoil)ureido)-2-oxo-indolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico (D37); RD: 40,28 %, p.f.: 270-275 °C (Carbonización). (C₂₇H₂₂ClF₃N₄O₅ · 1/4 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 573,0 [M - H].
- 55 Ácido (Z)-2,4-dimetil-5-((6-(3-(4-nitrobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico (D38): RD: 73,17 %; p.f.: 293-298 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,464 (s, 3H), 2,508 (s, 3H), 6,986 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz, 1H), 7,439 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,547 (s, 1H), 7,728 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,185 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,318 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,757 (s, 1H), 10,932 (s, 1H), 11,312 (s, 1H), 13,670 (s, 1H). (C₂₄H₁₉N₅O₇ · 1/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 488,0 [M - H].
- 60 Ácido (Z)-2,4-dimetil-5-((6-(3-(4-metilbenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico (D39): RD: 76,46 %, p.f.: 295-300 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,380 (s, 3H), 2,519 (s, 3H), 6,994 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,337 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,464 (a, 1H), 7,583 (s, 1H), 7,752 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,935 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 10,946 (s, 2H), 12,083 (a, 1H), 13,702 (s, 1H). (C₂₅H₂₂N₄O₅ · 2/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 457,0 [M - H].
- 65 Ácido (Z)-3-(2,4-dimetil-5-((6-(3-(3-metilbenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-1*H*-pirrol-3-il)propanoico (D40): RD: 32,82 %; p.f.: 240-245 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,239 (s, 3H), 2,280 (s, 3H), 2,341

(t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,377 (s, 3H), 2,632 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,963 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,393-7,468 (m, 3H), 7,479 (1H), 7,663 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,809 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,855 (a, 1H), 10,759 (s, 1H), 10,887 (s, 1H), 10,926 (s, 1H), 13,259 (s, ¹H). (C₂₅H₂₂N₄O₅ · 1/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 485,0 [M - H]⁻.

5 Ácido (Z)-5-((6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-2,4-di-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (D41): RD: 52,11 %; p.f. >300 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,472 (s, 3H), 2,516 (s, 3H), 3,838 (s, 3H), 6,982 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz, 1H), 7,055 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,461 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,574 (s, 1H), 7,743 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,042 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,864 (s, 1H), 10,944 (s, 1H), 11,020 (s, 1H), 13,696 (s, 1H)? (C₂₅H₂₂N₄O₆ · 2/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 473,0 [M - H]⁻.

10 Ácido (Z)-5-((6-(3-(3,5-dimetoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D42): RD: 75,12 %; p.f. > 300 °C, ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,472 (s, 3H), 2,517 (s, 3H), 3,808 (s, 6H), 6,741 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,992 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1H), 7,197 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,457 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,576 (s, 1H), 7,746 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,911 (s, 1H), 10,946 (s, 1H), 11,009 (s, 1H), 13,692 (s, 1H). (C₂₆H₂₄N₄O₇ · H₂O) C, H, N.

15 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-fenil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida (D43): RD: 58,23 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 200 MHz, δ: 2,285 (s, 3H), 2,326 (s, 3H), 3,841 (s, 3H), 6,977 (dd, J = 1,6 y 8,2 Hz, 1H), 7,062 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,291-7,327 (m, 3H), 7,414 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,467 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,592 (s, 1H), 7,718 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,050 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,865 (s, 2H), 11,022 (s, 1H), 13,542 (s, 1H). (C₃₀H₂₆N₄O₄ · 1/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 505,0 [M - H]⁻.

20 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida (D44): RD: 66,67 %, p.f. 293-298 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,280 (s, 3H), 2,302 (s, 3H), 3 841 (s, 3H), 5,975 (s, 1H), 6,960 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz, 1H), 7,058 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,438 (a, 1H), 7,473 (s, 1H), 7,657 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,047 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,786 (s, 1H), 10,852 (s, 1H), 10,997 (s, 1H), 13,218 (s, 1H). (C₂₄H₂₂N₄O₄ · H₂O) C, H, N.

25 Ácido (Z)-5-((6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-1H-pirrol-2-carboxílico (D45): RD: 58,82 %, p.f.: 286-291 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,840 (s, 3H), 6,785 (s, 1H), 6,870 (s, 1H), 7,028-7,069 (m, 3H), 7,479 (s, 1H), 7,627 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,688 (s, 1H), 8,045 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,902 (s, 1H), 11,033 (s, 1H), 11,062 (s, 2H), 13,677 (s, 1H). (C₂₃H₁₈N₄O₆ · H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 445,0 [M - H]⁻.

30 Ácido (Z)-2-(5-((6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)acético (D46): RD: 47,57 %; p.f.: 240-245 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 200 MHz, δ: 2,214 (s, 3H), 2,265 (s, 3H), 3,285 (s, 2H), 3,836 (s, 3H), 6,956 (dd, J = 1,8 y 8,2 Hz, 1H), 7,052 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,484 (s, 1H), 7,439 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,657 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,045 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,782 (s, 1H), 11,039 (s, 1H), 13,292 (s, 1H), (C₂₆H₂₄N₄O₆ · H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 487,0 [M - H]⁻.

35 Ácido (Z)-3-(5-((6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico (D47): RD: 52,22 %; p.f.: 240-245 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,279 (s, 3H), 2,238 (s, 3H), 2,339 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,630 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,840 (s, 3H), 6,953 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz, 1H), 7,058 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,433 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,475 (s, 1H), 7,658 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,045 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,758 (s, 1H), 10,990 (s, 1H), 12,169 (a, 1H), 13,256 (s, 1H). (C₂₇H₂₆N₄O₆ · 1/2 H₂O) C, H, N, ESI-MS: *m/z* 501,0 [M - H]⁻.

40 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-5-fluoro-2-oxoindolin-6-ilcabamoil)-4-metoxibenzamida (D48): RD: 67,49 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,83,5 (s, 3H), 6,350 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,784 (s, 1H), 7,049 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,352 (s, 1H), 7,656 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,705 (s, 1H), 7,878 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,056 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,862 (s, 1H), 11,033 (s, 1H), 11,401 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 13,258 (s, 1H). (C₂₂H₁₇FN₄O₄) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 4190 [M-H]⁻.

45 Ácido (Z)-5-((5-fluoro-6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D49): RD: 74,34 %; p.f.: 290-295 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,451 (s, 3H), 2,477 (s, 3H), 3,806 (s, 3H), 7,014 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,598 (s, 1H), 7,835-7865 (m, 2H), 8,019 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,868 (s, 1H), 11,003 (s, 1H), 11,358 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,687 (s, 1H). (C₂₅H₂₁FN₄O₆ · 4/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 491,0 [M- H]⁻.

50 Ácido (Z)-2-(5-((5-fluoro-6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)acético (D50): RD: 64,38 %. p.f.: 292-297 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,231 (s, 3H), 2,271 (s, 3H), 3,355 (s, 2H), 3,840 (s, 3H), 7,056 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,569 (s, 1H), 7,811 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,849 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,058 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,747 (s, 1H), 11,027 (s, 1H), 11,359 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,368 (s, 1H) (C₂₆H₂₃FN₄O₆ · 1/2 H₂O) C, H, N.

55 Ácido (Z)-3-(5-((5-fluoro-6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)-metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico (D51): RD: 46,15 %; p.f.: 265-270 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,249 (s, 3H), 2,280 (s, 3H), 2,341 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,627 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,839 (s, 3H), 7,054 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,544 (s, 1H), 7,787-7,847 (m, 2H), 8,056 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,717 (s, 1H), 11,022 (s, 1H), 11,349 (s, 1H), 3,319 (s, 1H). (C₂₇H₂₅FN₄O₆ · 7/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 519,0 [M - H]⁻.

60

65

- 5 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluorobenzamida (D52): RD: 77,04 %; p.f.: 276-281 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 6,333 (a, 1H), 6,791 (a, 1H), 7,010 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,326-7,371 (m, 3H), 7,415 (s, 1H), 7,577 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,614-7,714 (m, 3H), 10,549 (s, 1H), 10,903 (s, 1H), 11,050 (s, 1H), 13,220 (s, 1H). (C₂₁H₁₅FN₄O₃·1/5 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 389,0 [M - H]⁻.
- 10 Ácido (Z)-5-((6-(3-(2-fluorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D53): RD: 67,75 %, p.f.: 264-269 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,476 (s, 3H), 2,521 (s, 3H), 7,007 (dd, J = 1,6 y 8,2 Hz, 1H), 7,313-7,373 (m, 2H), 7,426 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,591 (s, 1H), 7,615-7,635 (m, 1H), 7,675-7,712 (m, 1H), 7,755 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,554 (s, 1H), 10,957 (s, 1H), 11,045 (s, 1H), 13,701 (s, 1H), (C₂₄H₁₉FN₄O₅·2 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 461,0 [M - H]⁻.
- 15 Ácido (Z)-3-(5-((6-(3-(2-fluorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico (D54): RD: 41,67 %; p.f.: 267-272 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,240 (s, 3H), 2,282 (s, 3H), 2,342 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,633 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,976 (dd, J = 2,0 y 8,2 Hz, 1H), 7,313-7,372 (m, 2H), 7,395 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,486 (s, 1H), 7,600-7,713 (m, 3H), 10,521 (s, 1H), 10,763 (s, 1H), 11,021 (s, 1H), 13,261 (s, 1H), (C₂₆H₂₃FN₄O₅·1/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 489,0 [M - H]⁻.
- 20 Ácido (Z)-3-(5-((6-(3-(4-fluorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico (D55): RD: 44,87 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,237 (s, 3H), 2,278 (s, 3H), 2,340 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,630 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,964 (dd, J = 1,6 y 8,0 Hz, 1H), 7,372 (dd, J = 8,8 y 8,8 Hz, 2H), 7,421 (a, 1H), 7,476 (s, 1H), 7,661 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,102 (dd, J = 5,2 y 5,2 Hz, 2H), 10,760 (s, 1H), 10,835 (s, 1H), 11,036 (s, 1H), 13,255 (s, 1H). ESI-MS: *m/z* 489,0 [M - H]⁻.
- 25 Ácido (Z)-3-(5-((6-(3-(2,4-difluorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico (D56): RD: 43,33 %; p.f.: 280-285 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,238 (s, 3H), 2,280 (s, 3H), 2,341 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,632 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,967 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz, 1H), 7,209-7,257 (m, 1H), 7,388 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,400-7,472 (m, 1H), 7,484 (s, 1H), 7,664 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,757-7,815 (m, 1H), 10,475 (s, 1H), 10,761 (s, 1H), 11,028 (s, 1H), 13,259 (s, 1H). (C₂₆H₂₂F₂N₄O₅) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 507,0 [M - H]⁻.
- 30 Ácido (Z)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D57): RD: 74,29 %; p.f.: 295-300 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,471 (s, 3H), 2,517 (s, 3H), 3,837 (s, 3H), 6,892 (dd, J = 2,0 y 8,8 Hz, 1H), 6,959 (dd, J = 2,0 y 13,2 Hz, 1H), 6,986 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1H), 7,423 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,573 (s, 1H), 7,686 (dd, J = 8,4 y 8,8 Hz, 1H), 7,739 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,652 (s, 1H), 10,716 (s, 1H), 10,942 (s, 1H), 12,072 (a, 1H), 3,692 (s, 1H), (C₂₅H₂₁FN₄O₆·5/4 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 491,0 [M - H]⁻.
- 35 Ácido (Z)-3-(5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico (D58): RD: 49,21 %; p.f.: 255-260 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,237 (s, 3H), 2,279 (s, 3H), 2,339 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,631 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,839 (s, 3H), 6,895 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1H), 6,950-6,981 (m, 2H), 7,396 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,476 (s, 1H), 7,645-7,710 (m, 2H), 10,629 (s, 1H), 10,758 (s, 1H), 13,256 (s, 1H). (C₂₇H₂₅FN₄O₆·1/2 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 519,0 [M - H]⁻.
- 40 Ácido (Z)-5-((5-fluoro-6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D59): RD: 75,89 %; p.f.: 297->300 °C, ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,498 (s, 3H), 2,523 (s, 3H), 3,848 (s, 3H), 6,900 (d, J = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 6,972 (dd, J = 2,4 y 12,8 Hz, 1H), 7,659 (s, 1H), 7,659 (dd, J = 8,8 y 8,8 Hz, 1H), 7,839 (d, J = 6,4 Hz), 7,909 (d, J = 11,2 Hz), 10,928 (s, 1H), 11,029 (s, 1H), 11,036 (s, 1H), 13,734 (s, 1H). (C₂₅H₂₀F₂N₄O₆·1/2 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 509,1 [M - H]⁻.
- 45 Ácido (Z)-3-(5-((5-fluoro-6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico (D60): RD: 53,69 %; p.f.: 275-280 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,250 (s, 3H), 2,284 (s, 3H), 2,342 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,630 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,842 (s, 3H), 6,898 (d, J = 2,0 y 8,8 Hz, 1H), 6,971 (dd, J = 2,4 y 13,2 Hz, 1H), 7,556 (s, 1H), 7,704 (dd, J = 8,8 y 8,4 Hz, 1H), 7,798 (d, J = 6,8 Hz), 7,811 (d, J = 11,2 Hz), 10,736 (s, 1H), 10,983 (s, 1H), 10,990 (s, 1H), 13,325 (s, 1H). (C₂₇H₂₄F₂N₄O₆·2/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 537,0 [M - H]⁻.
- 50 Ácido (Z)-5-((6-(3-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-5-fluoro-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D61): RD: 50,35 %, p.f.: >300 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,490 (s, 3H), 2,523 (s, 3H), 3,842 (s, 3H), 6,889 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,674 (s, 1H), 7,793 (d, J = 6,4 Hz), 7,919 (d, J = 11,2 Hz), 10,702 (s, 1H), 10,928 (s, 1H), 11,501 (s, 1H), 13,739 (s, 1H), (C₂₅H₁₉F₃N₄O₆·1/2 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 527,0 [M - H]⁻.
- 55 5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de (Z)-etilo (D62): RD: 62,88 %; p.f.: 278-283 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 1,292 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,476 (s, 3H), 2,525 (s, 3H), 3,842 (s, 3H), 4,206 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 6,898 (dd, J = 2,2 y 8,4 Hz, 1H), 6,947-7,005 (m, 2H), 7,426 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,584 (s, 1H), 7,669 (dd, J = 8,4 y 8,8 Hz, 1H), 7,754 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,657 (s, 1H), 10,729 (s, 1H), 10,966 (s, 1H), 13,751 (s, 1H).
- 60
- 65

3-(5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoato de (Z)-etil (D63): RD: 45,45 %; p.f.: 250-255 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 1,151 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,233 (s, 3H), 2,274 (s, 3H), 2,421 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,659 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,842 (s, 3H), 4,030 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 6,899 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 6,949-6,981 (m, 2H), 7,394 (a, 1H), 7,480 (s, 1H), 7,650-7,711 (m, 2H), 10,625 (s, 1H), 10,727 (s, 1H), 10,762 (s, 1H), 13,257 (s, 1H). ESI-MS: *m/z* 547,0 [M - H]⁻.

(Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida (D64): RD: 34,71 %, p.f.: 250-255 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,169 (s, 3H), 2,223 (a, 4H), 2,261 (s, 6H), 3,436 (a, 4H), 3,834 (s, 3H), 6,891 (dd, J = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 6,941-6,992 (m, 2H), 7,414 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,520 (s, 1H), 7,682 (dd, J = 8,4 y 8,8 Hz, 1H), 7,704 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,642 (s, 1H), 10,723 (s, 1H), 10,884 (s, 1H), 13,432 (s, 1H). (C₃₀H₃₁FN₆O₅·3/2 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 573,1 [M - H]⁻.

(Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida (D65): RD: 36,74 %, p.f.: 229-234 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,106 (s, 3H), 2,119-2,145 (m, 2H), 2,187-2,199 (m, 2H), 2,231 (s, 3H), 2,271 (s, 3H), 2,413 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,618 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,419 (a, 4H), 3,842 (s, 3H), 6,899 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 6,949-6,986 (m, 2H), 7,414 (a, 1H), 7,482 (s, 1H), 7,651-7,711 (m, 2H), 10,626 (s, 1H), 10,757 (s, 2H), 13,269 (s, 1H). (C₃₂H₃₅FN₆O₅·5/4 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 601,1 [M - H]⁻.

(Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida (D66): RD: 38,65 %; p.f.: 273-278 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,246 (s, 3H), 2,285 (s, 3H), 3,461 (a, 4H), 3,568 (a, 4H), 3,843 (s, 3H), 6,901 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 6,950-7,003 (m, 2H), 7,422 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,533 (s, 1H), 7,669-7,726 (m, 2H), 10,652 (s, 2H), 10,898 (s, 1H), 13,454 (s, 1H). (C₂₉H₂₈FN₅O₆·1/2 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 560,0 [M - H]⁻.

(Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(3-morfolino-3-oxopropil)-1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida (D67): RD: 34,21 %; p.f.: 248-253 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,237 (s, 3H), 2,278 (s, 3H), 2,422 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,626 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,340-3,495 (m, 8H), 3,844 (s, 3H), 6,905 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,951-6,984 (m, 2H), 7,402 (a, 1H), 7,485 (s, 1H), 7,654-7,712 (m, 2H), 10,629 (s, 1H), 10,721 (s, 1H), 10,763 (s, 1H), 13,271 (s, 1H). (C₃₁H₃₂FN₅O₆·2/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 588,1 [M - H]⁻.

(Z)-N-(2-(dimetilamino)etil)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (D68): RD: 42,95 %; p.f.: 298->300 °C ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,182 (s, 6H), 2,376 (m, 5H), 2,415 (s, 3H), 3,293 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,842 (s, 3H), 6,899 (dd, J = 2,2 y 8,8 Hz, 1H), 6,948-7,000 (m, 2H), 7,420-7,452 (m, 2H), 7,542 (s, 1H), 7,667-7,733 (m, 2H), 10,651 (s, 1H), 10,731 (s, 1H), 10,901 (s, 1H), 13,487 (s, 1H).

(Z)-N-(2-(dietilamino)etil)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (D69): RD: 36,04 %; p.f.: 275-280 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 0,969 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 2,391 (s, 3H), 2,426 (s, 3H), 2,520-2,558 (m, 4H), 3,250-3,282 (m, 2H), 3,843 (s, 3H), 6,900 (dd, J = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 6,950-7,001 (m, 2H), 7,376 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,423 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,551 (s, 1H), 7,690 (dd, J = 8,4 y 8,8 Hz, 1H), 7,728 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,651 (s, 1H), 10,736 (s, 1H), 10,900 (s, 1H), 13,497 (s, 1H). (C₃₁H₃₅FN₆O₅·2/3 H₂O) C, H, N. ESI-MS: *m/z* 589,1 [M - H]⁻.

(Z)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrol-3-carboxamida (D70) RD: 49,70 %; p.f.: 291-296 °C (Carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 1,679 (a, 4H), 2,377 (s, 3H), 2,414 (s, 3H), 2,566 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,841 (s, 3H), 6,898 (dd, J = 2,0 y 8,8 Hz, 1H), 6,947-6,999 (m, 2H), 7,421 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,480 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,542 (s, 1H), 7,666-7,732 (m, 2H), 10,652 (s, 1H), 10,732 (s, 1H), 10,901 (s, 1H), 13,486 (s, 1H). (C₃₁H₃₃FN₆O₅·1/2H₂O)C,H,N. ESI-MS: *m/z* 587,1 [M - H]⁻.

D14-D70 se prepararon usando los materiales de partida apropiados con un proceso similar a D13.

Sal malato de (Z)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrol-3-carboxamida (D71). Se añadió ácido L-málico (0,25 mmol) a una solución del compuesto D70 (0,08 mmol) en etanol (1 ml). La reacción se realizó usando microondas (CEM, Discover) a 100 °C (200 W: Modo estándar) durante 15 min. El producto en bruto se recuperó por la evaporación de etanol. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 1,816 (a, 4H), 2,402 (s, 3H), 2,439 (s, 3H), 2,945 (a, 8H), 3,431-3,477 (m, 3H), 3,909-3,943 (m, 0,5 H), 6,898 (dd, J = 2,0 y 8,8 Hz, 1H), 6,948-7,004 (m, 2H), 7,426 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,552 (s, 1H), 7,640 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,667-7,738 (m, 2H), 10,665 (s, 1H), 10,747 (s, 1H), 10,911 (s, 1H), 13,527(s, 1H).

Ácido 3-((4-fluorofenil)amino)-3-oxopropanoico (D72). El compuesto se preparó de acuerdo con un procedimiento bibliográfico. A una solución de 4-fluoroanilina (2,0 ml, 20,8 mmol) y TEA (3,5 ml, 25,0 mmol) en DCM seco en baño de hielo se le añadió gota a gota cloruro de etil malonilo (3,5 ml, 27,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a tal temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se interrumpió por una solución acuosa saturada de NaHCO₃. El producto en bruto se extrajo por AE (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvo éster etílico del ácido 3-((4-

fluorofenil)amino)-3-oxopropanoico, que se sometió a saponificación por NaOH al 10 % en EtOH. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. El sólido obtenido por tratamiento ácido (HCl 3 N) se recogió mediante un filtro para dar el compuesto del título. RD: 75 % (en dos etapas). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,60 (s, 1H, COOH), 10,2 (s, 1H, NH), 7,60-7,56 (m, 2H, ArH), 7,16-7,11 (m, 2H, ArH), 3,33 (s, 2H, CH₂).

5 Ácido 1-((4-metoxifenil)carbamoil)ciclopropanocarboxílico (D73). El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento bibliográfico. A una solución de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (390,0 mg, 3,0 mmol) en THF seco (20 ml) en baño de hielo se le añadió gota a gota trietilamina (TEA; 0,40 ml, 3,1 ml). La solución se agitó durante 15 min y a ésta se le añadió SOCl₂ (0,20 ml, 2,9 mmol). Después de 15 min de reacción a tal temperatura, se añadió lentamente una solución de *p*-anisidina (387,0 mg, 3,1 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h. Después de esto, la mezcla de reacción se diluyó por AE; el diácido sin consumir se inactivó por NaOH al 10 % (0,5 ml). El producto en bruto se extrajo por AE y se lavó con agua y salmuera. Las porciones orgánicas se concentraron al vacío. El sólido precipitó mediante la adición de *n*-heptano que se recogió mediante un filtro. El secado prolongado al vacío dio el compuesto del título. RD: 82 %; p.f. 133-136 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,40 (s, 4H, 2 x CH₂), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, ArH), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, ArH), 10,42 (s, 1, NH). Anal. (C₁₂H₁₃NO₄, 0,5 H₂O) C, H, N. MS (ESI) 233,8 (M - H)⁻.

20 *N*¹-(4-Fluorofenil)-*N*³-(2-oxoindolin-6-il)malonamida (D74). Se hizo 6-aminoindolin-2-ona (148,0 mg, 1,0 mmol) para reaccionar con D72 (197,0 mg, 1,0 mmol) en presencia de TBTU (487,0 mg, 1,5 mmol) y TEA (0,42 ml, 3,0 mmol) en una mezcla de DMF seca y acetonitrilo (1:3, 6 ml) a ta durante 3 h. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título. RD: 65 %; p.f. 221 °C (Carbonización). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,39 (s, 2H, CH₂), 3,43 (s, 2H, CH₂), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,17-7,12 (m, 2H, ArH), 7,35 (s, 1H, ArH), 7,63-7,59 (m, 2H, ArH), 10,11 (s, 1H, NH), 10,20 (s, 1H, NH), 10,35 (s, 1H, NH). Anal. (C₁₇H₁₄FN₃O₃, 1 H₂O) C, H, N. MS (ESI) 325,9 (M - H)⁻.

25 (*Z*)-*N*¹-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida (D75): El compuesto D74 (80,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con pirrol-2-carboxaldehído (25,0 mg, 0,3 mmol) en presencia de pirrolidina cat. en EtOH (3 ml). La mezcla de reacción se calentó por una máquina microondas CEM a 100 °C durante 20 min. El sólido resultante se recogió mediante un filtró, se lavó con EtOH y éter, y se secó para dar el compuesto del título. RD: 44 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 13,22 (s, 1H, NH), 10,87 (s, 1H, NH), 10,21 (s, 1H, NH), 10,20 (s, 1H, NH), 7,62-7,60 (m, 3H, ArH + vinil-H), 7,54 (d, *J* = 8 Hz, 1H, ArH), 7,45 (s, 1H, ArH), 7,31 (s, 1H, pirrol-H), 7,17-7,13 (m, 2H, ArH), 7,09 (d, *J* = 8 Hz, 1H, ArH), 6,77 (s, 1H, pirrol-H), 6,33 (s, 1H, pirrol-H), 3,46 (s, 2H, CH₂). Anal. (C₂₂H₁₇FN₄O₃, 0,2 H₂O) C, H, N.

35 (*Z*)-*N*¹-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-*N*³-(4-metoxifenil)malonamida (D76): RD: 70 %; p.f. > 300 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 13,22 (s, 1H, NH), 10,88 (s, 1H, NH), 10,20 (s, 1H, NH), 10,02 (s, 1H, NH), 7,60 (s, 1H, vinil-H), 7,55-7,50 (m, 3H, ArH), 7,46 (s, 1H, ArH), 7,31 (s, 1H, pirrol-H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH), 6,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, ArH), 6,77 (s, 1H, pirrol-H), 6,33 (s, 1H, pirrol-H), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,44 (s, 2H, CH₂) Anal. (C₂₃H₂₀N₄O₄) C, H, N.

40 (*Z*)-*N*-3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-*N*-(4-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (D77): RD: 52 %; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 13,22 (s, 1H, NH), 10,88 (s, 1H, NH), 10,19 (s, 1H, NH), 9,76 (s, 1H, NH), 7,60 (s, 1H, vinil-H), 7,53-7,47 (m, 3H, ArH), 7,42 (s, 1H, ArH), 7,31 (s, 1H, pirrol-H), 7,14 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H, ArH), 6,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, ArH), 6,77 (s, 1H, pirrol-H), 6,33 (s, 1H, pirrol-H), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 1,45 (s, 4H, 2°CH₂). Anal. (C₂₅H₂₂N₄O₄, 0,2 H₂O) C, H, N.

45 D76, D77, se prepararon usando los materiales de partida apropiados con un procedimiento similar a D75.

Síntesis de los compuestos de Fórmula (II)

50 1-metilimidazolidin-2-ona (D78): A isocianato de 2-cloroetilo (0,4 M) en THF se le añadió metilamina y se agitó a 22 °C en una atmósfera de N₂ durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío y la presencia del compuesto intermedio 1-(2-cloroetil)-3-metilurea se confirmó por ¹H RMN y se disolvió en THF (0,4 M), y se añadió NaH (2,4 equiv.). La mezcla se agitó a TA en una atmósfera de N₂ durante 18 h, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto del título D78.

55 3-metil-2-oxo-*N*-(2-oxoindolin-6-il)imidazolidin-1-carboxamida (D79): Se añadió gota a gota bis(triclorometil)carbonato en tetrahidrofurano en 1 hora al compuesto D78 en tetrahidrofurano de tal forma que la temperatura interna se mantuviese a 55-60 °C. La mezcla se agitó durante 5 h a esta temperatura. La formación de cloruro de 3-metil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilo se confirmó por TLC. La 6-aminoindolin-2-ona (D4) se añadió a la mezcla *in situ* y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La finalización de la reacción se controló usando TLC. El residuo obtenido después del tratamiento usando carbonato sódico saturado se purificó adicionalmente usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título D79.

65 (*Z*)-*N*-3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (D80): Se añadió una cantidad catalítica de pirrolidina (0,001 mmol) al compuesto D75 (1 mmol) y pirrol-2-carbaldehído (1,2 mmol) en etanol (5 ml). Después de la adición, la reacción se realizó usando microondas (CEM, Discover) a 100 °C (200 W).

- Modo estándar) durante 15 min. El producto en bruto se precipitó después del enfriamiento a TA, se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al aire. RD: 55,96 %; p.f.: 267-272 °C (carbonización), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,788 (s, 3H), 3,420 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,766 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 6,320 (a, J = 3,2 Hz, 1H), 6,767 (a, 1H), 6,879 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz, 1H), 7,301 (a, 1H), 7,320 (a, 1H), 7,526 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,599 (s, 1H), 10,480 (s, 1H), 10,872 (s, 1H), 13,198 (s, 1H). (C₁₈H₁₇N₅O₃) C, H, N.
- 5 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (D81): RD: 77,46 %; p.f.: 284-289 °C (carbonización). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,696 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 2,575 (p, J = 5,2 Hz, 1H), 3,389 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,719 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 6,310-6,331 (m, 1H), 6,762-6,771 (m, 1H), 6,886 (dd, J = 1,8 y 8,4 Hz, 1H), 7,304 (a, 1H), 7,324 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,528 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,601 (s, 1H), 10,485 (s, 1H), 10,882 (s, 1H), 13,200 (s, 1H). (C₂₀H₁₉N₅O₃·1/5 H₂O) C, H, N.
- 10 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-5-fluoro-2-oxoindolin-6-il)-3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (D82): RD: 55,01 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,687 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 2,567 (p, J = 5,4 Hz, 1H), 3,725 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 6,331-6,351 (m, 1H), 6,776 (a, 1H), 7,331 (a, 1H), 7,600 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,662 (s, 1H), 7,780 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 10,782 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 10,868 (s, 1H), 13,233 (s, 1H). (C₂₀H₁₈FN₅O₃) C, H, N.
- 15 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-carboxamida (D83): RD: 88,95 %; p.f.: 294-299 °C (carbonización). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,930 (s, 4H), 6,315-6,336 (m, 1H), 6,774 (a, 1H), 6,951 (dd, J = 1,8 y 8,4 Hz, 1H), 7,161 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,307 (a, 1H), 7,373 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,412 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,553 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,609 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,619 (s, 1H), 10,441 (s, 1H), 10,907 (s, 1H), 13,208 (s, 1H). (C₂₃H₁₉N₅O₃) C, H, N.
- 20 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (D84): RD: 76,16 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,914 (s, 4H), 6,320-6,326 (m, 1H), 6,772 (a, 1H), 6,942 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,305 (a, 1H), 7,365 (a, 1H), 7,462 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,548 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,615 (s, 1H), 7,637 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,375 (s, 1H), 10,903 (s, 1H), 13,205 (s, 1H). (C₂₃H₁₈ClN₅O₃) C, H, N.
- 25 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-3-(3-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (D85): RD: 82,27 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,922-3,923 (a, 4H), 6,320-6,335 (m, 1H), 6,772 (a, 1H), 6,967 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,200-7,219 (m, 1H), 7,305 (a, 1H), 7,377 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,411-7,507 (m, 2H), 7,552 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,619 (s, 1H), 7,806 (a, 1H), 10,349 (s, 1H), 10,907 (s, 1H), 13,205 (s, 1H). (C₂₃H₁₈ClN₅O₃) C, H, N.
- 30 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-3-(3,4-diclorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (D86): RD: 16,81 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,921 (s, 4H), 6,320-6,334 (m, 1H), 6,768-6,773 (a, 1H), 6,967 (dd, J = 1,8 y 8,2 Hz, 1H), 7,305 (a, 1H), 7,373 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,541-7,574 (m, 2H), 7,620 (s, 1H), 7,660 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,961 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,303 (s, 1H), 10,909 (s, 1H), 13,199 (s, 1H).
- 35 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (D87): RD: 51,29 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,919-3,967 (m, 4H), 6,313-6,321 (m, 1H), 6,761 (a, 1H), 6,962 (dd, J = 1,8 y 8,4 Hz, 1H), 7,297 (a, 1H), 7,370 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,539 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,610 (s, 1H), 7,743 (a, 2H), 8,210 (a, 1H), 10,257 (s, 1H), 10,910 (s, 1H), 13,190 (s, 1H). (C₂₄H₁₇ClF₃N₅O₃) C, H, N.
- 40 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-1-carboxamida (D88): RD: 48,44 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,941-3,978 (m, 4H), 6,321-6,330 (m, 1H), 6,774 (a, 1H), 6,963 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz, 1H), 7,309 (a, 1H), 7,377 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,557 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,623 (s, 1H), 7,767 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,835 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,350 (s, 1H), 10,908 (s, 1H), 13,206 (s, 1H). (C₂₄H₁₈F₃N₅O₃) C, H, N.
- 45 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (D89): RD: 82,14 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,914 (a, 4H), 6,323 (a, 1H), 6,772 (a, 1H), 6,937 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,253 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,303 (a, 1H), 7,360 (a, 1H), 7,545 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,612-7,636 (m, 2H), 10,401 (s, 1H), 10,901 (s, 1H), 13,200 (s, 1H). (C₂₃H₁₈FN₅O₃·1/3 H₂O) C, H, N.
- 50 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (D90): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,878-4,010 (m, 4H), 6,318-6,338 (m, 1H), 6,778 (a, 1H), 6,223 (dd, J = 1,8 y 8,4 Hz, 1H), 7,268-7,406 (m, 5H), 7,536-7,590 (m, 2H), 7,619 (s, 1H), 10,343 (s, 1H), 10,904 (s, 1H), 13,209 (s, 1H).
- 55 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (D91): RD: 89,88 %; p.f.: 294-299 °C (carbonización), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,750 (s, 3H), 3,905 (s, 4H), 6,345 (a, 1H), 6,827 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,856 (a, 1H), 6,982 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,317-7,349 (m, 2H), 7,510 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,755 (s, 1H), 7,768 (a, 1H), 10,299 (s, 1H), 10,830 (s, 1H), 13,320 (s, 1H). (C₂₄H₂₁N₅O₄·1/4 H₂O) C, H, N.
- 60 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-3-*p*-tolilimidazolidin-1-carboxamida (D92): RD: 92,89 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,285 (s, 3H), 3,903 (s, 4H), 6,320-6,326 (m, 1H), 6,771 (a, 1H), 6,941 (d,
- 65

J = 8,0 Hz, 1H), 7,209 (d, J = 8,0, 2H), 7,305 (a, 1H), 7,365 (a, 1H), 7,485 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,545 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,611 (s, 1H), 10,450 (s, 1H), 10,898 (s, 1H), 13,206 (s, 1H). (C₂₄H₂₁N₅O₃·1/3 H₂O) C, H, N.

5 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-(dimetilamino)-fenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (D93): RD: 83,12 %; p.f.: 279-284°C (carbonización). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,877 (s, 6H), 3,876 (a, 4H), 6,319-6,327 (m, 1H), 6,740-6,763 (m, 3H), 6,926 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,304 (a, 1H), 7,363-7,386 (m, 3H), 7,541 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,609 (s, 1H), 10,507 (s, 1H), 10,890 (s, 1H), 13,203 (s, 1H). (C₂₅H₂₄N₆O₃) C, H, N.

10 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (D94): ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 3,789 (s, 3H), 3,789-3,835 (m, 2H), 3,941-3,963 (m, 2H), 6,319-6,328 (m, 1H), 6,771 (a, 1H), 6,866 (dd, J = 2,8 y 8,8 Hz, 1H), 6,906 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz, 1H), 6,989 (dd, J = 2,6 y 12,4 Hz, 1H), 7,308 (a, 1H), 7,343 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,447 (dd, J = 8,4 y 8,6 Hz, 1H), 7,538 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,613 (s, 1H), 10,360 (s, 1H), 10,902 (s, 1H), 13,204 (s, 1H).

15 Ácido (Z)-5-((6-(3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D95): RD: 86,67 %; p.f.: 267-272°C (carbonización). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 400 MHz, δ: 2,458 (s, 3H), 2,505 (s, 3H), 3,746 (s, 3H), 3,887 (s, 4H), 6,914 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,969 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,361 (a, 1H), 7,481-7,529 (m, 3H), 7,701 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,442 (s, 1H), 10,939 (s, 1H), 13,666 (s, 1H).

20 Ácido (Z)-5-((6-(3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D96): RD: 62,37 %; p.f.: >300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,699 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 2,461 (s, 3H), 2,514 (s, 3H), 2,578 (p, J = 5,4 Hz, 1H), 3,394 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,721 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 6,888 (dd, J = 1,8 y 8,2 Hz, 1H), 7,328 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,540 (s, 1H), 7,703 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,485 (s, 1H), 10,926 (s, 1H), 13,670 (s, 1H).

25 Ácido (Z)-2-(5-((6-(3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)acético (D97): (C₂₄H₂₅N₅O₅·2/3H₂O) C, H, N.

30 Ácido (Z)-3-(5-((6-(3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico (D98): RD: 55,34 %; p.f.: 232-237 °C (carbonización). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,692 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 2,220 (s, 3H), 2,267 (s, 3H), 2,328 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,556-2,639 (m, 3H), 3,385 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,715 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,855 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,290 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,436 (s, 1H), 7,611 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,434 (s, 1H), 10,734 (s, 1H), 13,217 (s, 1H).

35 Ácido (Z)-5-((6-(3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D99). (C₂₆H₂₂FN₅O₅·1/2H₂O) C, H, N.

40 Ácido (Z)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D100); (C₂₇H₂₄N₅O₅·1/2H₂O) C, H, N.

D81-D100 se prepararon usando materiales de partida apropiados con un procedimiento similar al D80.

Síntesis de los compuestos de Fórmula III

45 Ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (D101): A una solución de 2-oxo-2H-piran-3-carboxilato de metilo (375 mg, 2,43 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (DMF) a temperatura ambiente (ta) se le añadió 4-fluoroanilina (0,23 ml, 2,44 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. A la mezcla se le añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 465 mg, 2,43 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 75 mg, 0,61 mmol), y se agitó durante 12 horas más. La mezcla de reacción se vertió en agua seguido del reparto de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 3 N y agua, y se concentraron al vacío para dar 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo en bruto. Se saponificó éster metílico en bruto por una solución al 10 % de hidróxido sódico (10 ml) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 h. El sólido precipitó durante el tratamiento ácido por ácido clorhídrico 3 N, se recogió mediante un filtró, se lavó con metanol (pequeña cantidad), agua y éter dietílico, y se secó para dar un compuesto intermedio, ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico.

1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-(2-oxoindolin-4-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D102):

60 Se hizo 4-aminooxindol (80 mg, 0,54 mmol) para reaccionar con ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (125,5 mg, 0,54 mmol) en presencia de tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (TBTU, 250 mg, 0,78 mmol) y trietilamina (TEA, 0,23 ml, 1,62 mmol) en una mezcla de DMF seca y acetonitrilo (1:3, 6 ml) a ta durante 14 horas. El sólido resultante se recogió mediante un filtro, se lavó con metanol, agua y éter, y se secó para dar 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-(2-oxoindolin-4-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: RD: 56 %; p.f.: 293-295 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11,77 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 7,6, 2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 6,6, 2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 8, 7,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,6, 6,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 2H). (C₂₀H₁₄N₃O₃F. 0,3

H₂O) C, H, N.

- 5 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-4-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D103): Se hizo reaccionar 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-N-(2-oxoindolin-4-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (92 mg, 0,25 mmol) con pirrol-2-carboxaldehído (3,5 mg, 0,37 mmol) en presencia de pirrolidina catalítica en etanol a reflujo. El producto sólido se recogió por filtración por succión y se lavó con etanol. El secado prolongado al vacío produjo el compuesto del título D103: RD: 79 %, p.f.: >300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,3 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,61 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,14-8,16 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 7,6, 7,2 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), MS (ESI): 439 (M - H). (C₂₅H₁₇N₄O₃F, 0,1 H₂O) C, H, N.
- 10 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-5-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D104): Se cloró ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (75 mg, 0,32 mmol) con cloruro de tionilo (0,1 ml, 1,38 mmol) en presencia de DMF en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se retiraron al vacío. El residuo resultante se hizo reaccionar con 5-aminooxindol (50 mg, 0,41 mmol) en presencia de TEA (0,2 ml, 1,43 mmol) en DMF (5 ml) a TA durante 1 h. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (AE), se lavó con salmuera (50 ml). El residuo, después de la eliminación del disolvente, se hizo reaccionar con pirrol-2-carboxaldehído (32 mg, 0,37 mmol) en presencia de pirrolidina catalítica en etanol a reflujo durante 10 h. El producto sólido se recogió por filtración por succión, y se lavó con etanol. El secado prolongado al vacío produjo el compuesto del título D104: RD: 30 % (en 3 etapas); p.f. >300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,30 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,56 (dd, *J* = 7,2, 2 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 6,6, 2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,85-6,83 (m, 2H), 6,71 (dd, *J* = 7,2, 6,8 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), MS (ESI): 439 (M - H). (C₂₅H₁₇N₄O₃) C, H, N.
- 15 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D105): RD: 66 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,56 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,63 (m, 8H), 7,31 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (dd, *J* = 7,8, 6,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), Ms (ESI): 421 (M - H). (C₂₅H₁₈N₄O₃F, H₂O) C, H, N.
- 20 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D106): RD: 69 %; p.f.: > 300 °C, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 12,09 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 7,2, 2 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,68 (dd, *J* = 7,2, 6,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,83 (s, 3H). (C₂₆H₂₀N₄O₄, H₂O) C, H, N.
- 25 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D107): RD: 84 %; p.f.: 295-296 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,23 (s, 1H), 12,01 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,56 (dd, *J* = 7,2, 2 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55-7,62 (m, 4H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,2, 2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,71 (dd, *J* = 7,2, 6,8 Hz, 1H). MS (ESI): 439 (M - H). (C₂₅H₁₇N₄O₃F, 0,5 H₂O) C, H, N.
- 30 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D108): RD: 60 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 11,97 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,55 (dd, *J* = 7,2, 2 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, 1H), 7,55-7,65 (m, 7H), 7,31 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,71 (dd, *J* = 7,2, 6,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H). (C₂₅H₁₇N₄O₃Cl, 0,8 H₂O) C, H, N.
- 35 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-cloro-(3-trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D109): RD: 81 %; p.f. > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,20 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,57 (dd, *J* = 7,2, 2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,4, 2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8, 1,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (dd, *J* = 7,2, 6,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H). (C₂₆H₁₆N₄O₃Cl₃F) C, H, N.
- 40 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D110): RD: 88 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,56 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,73 (dd, *J* = 7,3, 6,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H). C₂₅H₁₆N₄O₆Cl₂, 1,4 H₂O) C, H, N.
- 45 (Z)-N-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-1-*p*-tolil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D111): RD: 79 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 12,06 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 5H), 7,03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,68 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 2,34 (s, 3H). MS (ESI): 437 (M + H). (C₂₆H₂₀N₄O₃, 0,5 H₂O) C, H, N.
- 50 (Z)-N-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D112): RD: 77 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,32 (s, 1H), 11,91 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,57 (dd, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H). MS (ESI): 489 (M - H). (C₂₆H₁₇N₄O₃F₃) C, H, N.
- 55
- 60
- 65

- 5 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D113): RD: 87 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,57 (dd, *J* = 7,2, 2 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80-7,92 (m, 3H), 7,63 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8, 1,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,73 (dd, *J* = 7,2, 6,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H). MS (ESI): 489 (M - H)⁻.
- 10 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-(3-(clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D114): RD: 84 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 11,95 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,56 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59-7,60 (m, 3H), 7,56 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,53-7,50 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H). (C₂₅H₁₇N₄O₃Cl, 0,3 H₂O) C, H, N.
- 15 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D115): RD: 54 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,60 (dd, *J* = 7,2, 2 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 6,6, 2 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 4H), 7,56 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 7,2, 6,6 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H). MS (ESI): 439 (M - H)⁻, (C₂₅H₁₇N₄O₃F, 0,5 H₂O) C, H, N.
- 20 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D116): RD: 65 %; p.f.: > 300 °C, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 33,20 (s, 1H), 12,47 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,42 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,38 (dd, *J* = 7,2, 6,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,32 (s, 3H). MS (ESI): 359 (M - H)⁻, (C₂₀H₁₆N₄O₃, 0,2 H₂O) C, H, N.
- 25 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D117): RD: 87 %; p.f.: 298 °C (carbonización). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,45 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,59 (dd, *J* = 7,4, 6,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,72 (c, *J* = 5,2 Hz, 2H). MS (ESI): 389 (M - H)⁻, (C₂₁H₁₈N₄O₄, 0,25 H₂O) C, H, N.
- 30 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-7-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D118): RD: 82 %; P.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,30 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,55 (dd, *J* = 7,2, 2 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, m), 7,78 (s, 1H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (dd, *J* = 7,2, 6,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H). MS (ESI): 439 (M - H)⁻, (C₂₅H₁₇N₄O₃F, 0,3 H₂O) C, H, N.
- 35 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D119): RD: 48 %; p.f.: > 300 °C, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,20 (s, 1H), 11,97 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,56 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), MS (ESI): 467 (M - H)⁻. (C₂₇H₂₁N₄O₃F, 1 H₂O) C, H, N.
- 40 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (D119): RD: 48 %; p.f.: > 300 °C, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,20 (s, 1H), 11,97 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,56 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), MS (ESI): 467 (M - H)⁻. (C₂₇H₂₁N₄O₃F, 1 H₂O) C, H, N.
- 45 Ácido (Z)-5-((6-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D120): RD: 49 %; p.f.: > 300 °C, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,70 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 7,2, 2 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 7,2, 6,8 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). MS (ESI): 511 (M - H)⁻. (C₂₈H₂₁N₄O₅, 1 H₂O) C, H, N.
- 50 Ácido (Z)-2-(5-((6-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)acético (D121): RD: 40 %; p.f.: 275 °C (carbonización). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,30 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,55 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). MS (ESI): 525 (M - H)⁻.
- 55 Ácido (Z)-3-(5-((6-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico (D122): RD: 67 %; p.f.: > 300 °C ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,55 (dd, *J* = 7,4, 2 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 6,4, 2 Hz, 1H), 7,67-7,58 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 8,8 Hz, 2H), 7,00 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 7,4, 6,4 Hz, 1H), 2,63 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). MS (ESI): 539 (M - H)⁻.
- 60 3-(5-((6-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoato de (Z)-metilo (D123): RD: 73 %; p.f.: 266-270 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,25 (s, 1H), 11,97 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,55 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 7,2, 6,8 Hz, 1H), 3,57 (s,
- 65

3H), 2,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). MS (ESI): 553 (M - H)⁻. (C₃₁H₂₇FN₄O₅, 0,7 H₂O) C, H, N.

5 Ácido (Z)-2,4-dimetil-5-((6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1H-pirrol-3-carboxílico (D124): RD: 69 %, p.f.: >300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,65 (s, 1H), 12,24 (s, 1H), 10,93 (bis, 1H), 8,41 (dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 8, 1,6$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), MS (ESI): 431 (M - H)⁻. (C₂₃H₂₀N₄O₅, 0,5 H₂O) C, H, N.

10 D104-D124 se prepararon usando los materiales de partida apropiados con un procedimiento similar a D103.

Síntesis de los compuestos de Fórmula IV

15 Ácido 4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (D125): A una solución de ácido de Meldrum (1,0 g, 7,0 mmol) y TEA seco (5 ml, 35,6 mmol) en diclorometano seco (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de fenilacetilo (0,95 ml, 7,13 mmol) a una temperatura de baño de hielo. La mezcla de reacción se dejó regresar a TA, y se agitó durante 3,5 h. El aducto en bruto del ácido de Meldrum y cloruro de acetilo se lavó con ácido clorhídrico 3 N y se concentró. Al residuo se le añadió etanol (20 ml), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El residuo resultante se hizo reaccionar con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (1,5 ml, 11,2 mmol) en xilenos (15 ml) a 120 °C durante 4 h con eliminación de metanol y se concentró al vacío. El residuo se cicló por acetato amónico (1,15 g) en metanol (20 ml) a reflujo durante 4 h. El éster etílico en bruto se saponificó por una solución al 10 % de hidróxido sódico (10 ml) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2,5 horas. El sólido que precipitó durante el tratamiento ácido con ácido clorhídrico 3 N se recogió mediante un filtro, se lavó con metanol (cantidad pequeña), agua y éter dietílico, y se secó para dar el compuesto del título D 125 (671,2 mg, 21 % en cuatro etapas).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,16 (s a, 1H, NH), 8,60 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, piridona-H), 8,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, piridona-H), 7,65 (d, $J = 8$ Hz, 2H, ArH), 7,50-7,41 (m, 3H, ArH).

30 4-oxo-*N*-(2-oxoindolin-5-il)-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D126). El compuesto D124 (142 mg, 0,66 mmol) se hizo reaccionar con 6-aminooxindol (99,5 mg, 0,67 mmol) en presencia de TBTU (169 mg, 0,53 mmol) y TEA en una mezcla de DMF seca y acetonitrilo (1:1,4 ml) a ta durante 10 días. El producto sólido se recogió por filtración por succión y se lavó con agua y acetonitrilo. El secado prolongado al vacío produjo el compuesto del título D126 (61,6 mg, 27 %).

35 (Z)-*N*-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D127): El compuesto D126 (60 mg, 0,17 mmol) se hizo reaccionar con pirrol-2-carboxaldehído y produjo el compuesto del título 127, RD: 30 %; p.f. > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,25 (s, 1H), 13,10 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 4H), 7,57 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 8, 1,2$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,32 (s, 1H). MS (ESI): 421 (M - H)⁻. (C₂₅H₁₈N₄O₃F. H₂O) C, H, N.

40 (Z)-*N*-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D128): RD: 49 %; p.f. > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 13,15 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 5H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,79 (s, 3H). MS (ESI): 451 (M - H)⁻. (C₂₆H₂₀N₄O₄, 0,5 H₂O) C, H, N.

45 (Z)-*N*-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D129): RD: 31 %; p.f. > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,33 (s, 1H). MS (ESI): 439 (M-H)⁻. (C₂₅H₁₇N₄O₃F. 0,5 H₂O) C, H, N.

50 (Z)-*N*-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D130): RD: 69 %; p.f. > 300 °C. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 13,25 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 12,68 (s a, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 1,2, 1H$), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66-7,57 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,09 (dd, $J = 8, 1,7$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,34 (s, 1H). MS (ESI): 439 (M-H)⁻. (C₂₅H₁₇N₄O₃Cl. 0,5 H₂O) C, H, N.

55 (Z)-*N*-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-*p*-tolil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D131): RD: 41 %; p.f. > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 13,13 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,07 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), MS (ESI): 435 (M - H)⁻. (C₂₆H₂₀N₄O₃, 0,8 H₂O) C, H, N.

60 (Z)-*N*-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(3-clorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D132): RD: 61 %; p.f. > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,23 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 12,64 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,34 (s, 1H). MS (ESI): 455 (M - H)⁻. (C₂₅H₁₇N₄O₃Cl. 0,5 H₂O) C, H, N.

- 5 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D133): p.f. > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,24(s, 1H), 12,99(s, 1H), 12,68 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz 1H), 6,78 (s, 1H), 6,32 (s, 1H). MS (ESI): 489 (M - H)⁻. (C₂₆H₁₇N₄O₃F₃, 1 H₂O) C, H, N.
- 10 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-(2-fluorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D134): RD: 42 %; p.f. > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,23 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,32 (s, 1H). MS (ESI): 439 (M - H)⁻. (C₂₅H₁₇N₄O₃F, 0,3 H₂O) C, H, N.
- 15 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D135): RD: 32 %; p.f. > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,20 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,33 (s, 1H). MS (ESI): 457 (M - H)⁻. (C₂₅H₁₆F₂N₄O₃, 1,2 H₂O) C, H, N.
- 20 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-(3,5-difluorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D136): RD: 28 %; p.f. > 300 °C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,21 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,34 (s, 1H). MS (ESI): 457 (M - H)⁻. (C₂₅H₁₆N₄O₃F₂, 0,6 H₂O) C, H, N.
- 25 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-5-fluoro-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo 1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D137): RD: 42 %; p.f. > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,28 (s, 1H), 13,26 (s, 1H), 12,59 (s a, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,8, 8,8 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,36 (s, 1H). MS (ESI): 457 (M - H)⁻. (C₂₆H₂₀N₄O₃F₂, H₂O) C, H, N.
- 30 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D138): RD: 81 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,8 Hz), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,90 (s, 3H). MS (ESI): 453 (M - H)⁻. (C₂₆H₁₉N₄O₃F, 0,5 H₂O) C, H, N.
- 35 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-metil-4-oxo-1,4 dihidropiridin-3-carboxamida (D139): RD: 68 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 13,12 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 1,99 (s, 3H). MS (ESI): 359 (M - H)⁻. (C₂₀H₁₆N₄O₃, 0,7 H₂O) C, H, N.
- 40 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D140): RD: 48 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,21 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 12,59 (s a, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). MS (ESI): 467 (M - H)⁻.
- 45 Ácido (Z)-5-((6-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D141): RD: 75 %, p.f.: 283 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,30 (s, 1H), 13,08 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). MS (ESI): 511 (M - H)⁻.
- 50 Ácido (Z)-5-((6-(5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (D142): RD: 24 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,70 (s, 1H), 13,10 (s, 1H), 12,54 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 6, 1,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 6, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). MS (ESI): 523 (M - H)⁻. (C₂₉H₂₄N₄O₆, 0,7 H₂O) C, H, N.
- 55 Ácido (Z)-2,4-dimetil-5-((6-(5-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1H-pirrol-3-carboxílico (D143): RD: 56 %, p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,68 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), 12,24 (s a, 1H), 12,05 (s a, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). MS (ESI): 431 (M - H)⁻.
- 60 Ácido (Z)-2-(5-((6-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)acético (D144): RD: 39 %; p.f.: > 300 °C ¹H RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): 13,30 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 12,35 (s a, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). MS (ESI): 525 (M - H)⁻.
- 65

- 5 Ácido (Z)-3-(5-((6-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico (D145): RD: 75 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,30 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 12,62 (s a, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), MS (ESI): 539 (M - H)⁻.
- 10 Ácido (Z)-5-((6-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (D146): RD: 56 %; p.f.: 243 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,70 (s, 1H), 13,10 (s, 1H), 12,67 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,31 (s, 3H). MS (ESI): 497 (M - H)⁻. (C₂₇H₁₉FN₄O₅, 1,7 H₂O) C, H, N.
- 15 Ácido (Z)-3-(5-((6-(5-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico (D147): RD: 82 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,28 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 12,00 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66-7,47 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). MS (ESI): 557 (M - H)⁻.
- 20 Ácido (Z)-3-(5-((6-(5-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico (D148): RD: 68 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,33 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 12,10 (s a, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,47-7,46 (m, 3H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,63 (1, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). MS (ESI): 557 (M - H)⁻.
- 25 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D149): RD: 35 %; p.f.: 283 °C (carbonización). ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,46 (s, 1H), 13,05 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,6, 7,2 Hz, 2H y 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (dd, *J* = 9,2, 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,45 (s a, 4H), 2,27 (s a, 7H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). MS (ESI): 593 (M - H)⁻. (C₃₃H₃₁FN₆O₆, 0,5 H₂O) C, H, N.
- 30 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D150): RD: 61 %; p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,28 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,49 (s a, 4H), 3,46 (s, 3H), 2,22 (s a, 7H), 2,17 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). MS (ESI): 607 (M - H)⁻. (C₃₄H₃₃FN₄O₆, 0,3 H₂O) C, H, N.
- 35 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D151): RD: 72 %; p.f.: 250 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 14,12 (s, 1H), 13,30 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,61-2,60 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,27-2,12 (m, 7H); MS (ESI): 621 (M - H)⁻.
- 40 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D152): RD: 26 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,45 (s, 1H), 13,05 (s, 1H), 12,60 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (dd, *J* = 9,2, 8,8 Hz, 2H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 3,57 (s, 4H), 3,46 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). MS (ESI): 580 (M - H)⁻. (C₃₂H₂₈FN₅O₅, 0,5 H₂O) C, H, N.
- 45 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D153): RD: 55 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,30 (s, 1H), 13,05 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,53-3,44 (a, 10H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) MS (ESI): 594 (M - H)⁻. (C₃₃H₃₀N₄O₅F, 1H₂O) C, H, N.
- 50 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D154): RD: 32 % (en dos etapas); p.f.: 235 °C (carbonización). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,54 (s, 1H), 13,12 (s, 1H), 12,50 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,8, 8,8 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,1,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,8, 8,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (s a, 4H), 2,27 (s, 7H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). MS (ESI): 605 (M - H)⁻. (C₃₄H₃₄N₆O₅, 2 H₂O) C, H, N.
- 55 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D155): RD: 49 %; p.f. 205 °C (carbonización). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,45 (s, 1H), 13,10 (s, 1H), 12,50 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (s, 4H), 3,46 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), MS (ESI): 592 (M - H)⁻. (C₃₃H₃₁N₅O₆, 2,2 H₂O) C, H, N.
- 65

5 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-1H-pirro-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (D156): RD: 27 % (en dos etapas); p.f.: > 300 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,50 (s, 1H), 13,20 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,34 (t, *J* = 7,2, 6,4 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 6,8, 6,4 Hz, 2H), 2,57 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,69 (s, 4H); MS (ESI): 619 (M - H)⁻. (C₃₆H₄₀N₆O₅, 1,1 H₂O) C, H, N.

Se prepararon D128-D156 usando los materiales de partida apropiados con un procedimiento similar a D127.

10 Los compuestos de fórmula (I)-(IV) se evaluaron para determinar las capacidades de la inhibición de la actividad de la proteína cinasas aurora B y FLT-3 usando un ensayo de unión a filtro P81 basado en radioisótopos (Tabla 1). Los valores de CI₅₀ se promediaron a partir de dos curvas de dosis-respuesta independientes con la variación que fue generalmente <30; los números entre paréntesis son los valores medios (n = 2) para la inhibición porcentual de la actividad catalítica enzimática después del tratamiento con el compuesto a 1,0 μM. Los inhibidores duales de las cinasas aurora B y FLT-3 tienen el potencial de mejorar la eficacia y reducir la susceptibilidad a la resistencia en leucemia mieloide aguda mutada con FLT-3. D49, D50, D51, D52, D90 y D94 mostraron la inhibición selectiva de aurora B sobre FLT-3 y otras aurora cinasas con el índice de selectividad (SI) de más de 150 veces (SI = CI₅₀ para FLT-3 u otras aurora cinasas/CI₅₀ para aurora B cinasa).

15

20

Tabla 1

Comp. n.º	CI ₅₀ del ensayo enzimático (nM)		Comp. n.º	CI ₅₀ " del ensayo enzimático (nM)	
	Aur B	FLT-3		AurB	FLT-3
D13	(11,2)	58,2	D85	14,3	1787,5
D14	(39,3)	201,1	D86	145,3	500,6
D15	14,9	333,9	D87	1037,5	569,1
D16	(7,3)	(6,9)	D88	824,0	498,4
D17	(61,2)	(34,4)	D89	37,9	74,1
D18	(12,8)	(6,1)	D90	1,8	>10000,0
D19	(55,9)	(43,2)	D91	(25,3)	(26,0)
D20	(28,7)	>1000,00	D92	19,3	223,3
D21	(7,0)	(3,6)	D93	24,2	1224,1
D22	21,5	> 1000,00	D94	4,4	>10000,0
D23	(44,0)	(15,4)	D95	3,7	39,4
D24	5,3	>10.000,0	D96	3,5	216,5
D25	6,5	675,8	D97	2,7	113,5
D26	7,7	> 1000,0	D98	3,2	119,3
D27	40,9	> 1000,0	D103	>1000	>1000
D28	15,0	384,8	D104	>1000	>1000
D29	18,4	> 1000,0	D105	87,4	48,4
D30	29,8	> 1000,0	D106	209,3	>1000
D31	158,7	133,5	D107	791,1	8,6
D32	2,1	904,5	D108	>1000	26,3
D33	3,1	506,5	D109	>1000	77,4
D34	2,1	54,2	D110	>1000	59,9
D35	3,1	230,6	D111	209,4	37,5
D36	10,7	51,6	D112	>1000	136,9
D37	1,6	2,4	D113	688,9	134,1
D38	1,2	> 1000,0	D114	250,6	91,2
D39	2,5	264,9	D115	137,6	534,8
D40	1,9	6,1	D116	102,2	510,0
D41	1,9	179,8	D117	32,5	612,3
D42	2,1	115,3	D118	>1000	>1000
D43	(12,4)	> 1000,0	D119	>1000	8,1
D44	55,5	> 1000,0	D120	10,7	8,1
D45	(20,9)	(10,0)	D121	5,0	7,3
D46	1,8	31,7	D122	5,5	3,5
D47	1,2	2,7	D123	237,6	45,2
D48	35,1	>10.000,0	D124	14,3	4,2
D49	1,5	908,9	D127	38,8	27,7
D50	1,0	> 1000,0	D128	10,2	24,9
D51	3,0	> 1000,0	D129	127,6	38,1
D52	6,5	> 1000,0	D130	53,8	7,6
D53	3,7	508,4	D131	63,2	74,7
D54	1,5	12,4	D132	1614	148,4
D55	1,8	45,7	D133	348,0	100,3
D56	2,1	2,7	D134	25,5	100,1

Comp. n.º	CI ₅₀ del ensayo enzimático (nM)		Comp. n.º	CI ₅₀ " del ensayo enzimático (nM)	
	Aur B	FLT-3		AurB	FLT-3
D57	2,3	111,1	D135	64,5	50,1
D58	1,3	10,0	D136	123,3	>1000
D59	3,0	405,5	D137	236,7	37,9
D60	1,5	16,3	D138	94,6	>1000
D61	2,1	379,5	D139	29,2	64,2
D62	1722,0	2983,0	D140	178,6	86,6
D63	217,9	3839,5	D141	3,5	2,9
D64	30,6	57,1	D142	4,5	24,6
D65	18,4	41,4	D143	3,7	193,6
D66	16,8	79,5	D144	2,3	1,3
D67	16,4	106,0	D145	3,4	1,6
D68	10,5	16,2	D146	>1000	>1000
D69	7,6	4,4	D147	6,2	2,9
D70	0,4	0,5	D148	6,7	50,4
D75	25,0	ND ^a	D149	70,5	1,4
D76	29,6	ND	D150	91,6	10,3
D77	347,0	ND	D151	107,1	4,8
D80	1095,5	70,6	D152	2,9	753,1
D81	19,9	1803,0	D153	73,9	2,7
D82	10,7	3330,0	D154	134,8	1,2
D83	17,3	359,3	D155	42,8	34,9
D84	>10000,0	854,4	D156	19,2	11,6

Estos compuestos mostraron actividades anti-proliferación en células de carcinoma de pulmón humano A549 (Tabla 2), células de carcinoma colorrectal humano HCT116 (Tabla 3), células de carcinoma hepatocelular humano HepG2 (Tabla 4), y células de leucemia mielomonocítica aguda humana MV4-11 (Tabla 5). Las células se trataron con el compuesto de ensayo y la concentración requerida para una inhibición de crecimiento del 50 % (CI₅₀) se determinó por ensayo colorimétrico con sulforodamina B (SRB).

Las figuras 1A-B muestran el efecto de D70 al nivel del ARNm de *p*-Aur B y *p*-histona H3 en diversas líneas celulares de cáncer después de 4 h de tratamiento evaluado por análisis Dot blot. Se usó AZD1152-HQPA (10 µM) como referencia. La figura 2 muestra la eficacia *in vivo* de un compuesto D134 determinada usando xenoinjertos establecidos de línea celular de cáncer Huh7 en ratones SCID hembra.

Tabla 2

Comp. n.º	CI ₅₀ (µM, media ± D.T.)	Comp. n.º	CI ₅₀ (µM, media ± D.T.)
D14	0,73 ± 0,02	D127	0,49 ± 0,03
D16	0,99 ± 0,08	D128	0,62 ± 0,06
D39	0,77 ± 0,11	D129	0,45 ± 0,07
D41	0,48 ± 0,05	D130	< 0,1
D53	0,63 ± 0,08	D131	0,52 ± 0,03
D54	0,11 ± 0,01	D132	0,50 ± 0,01
D55	0,08 ± 0,01	D133	0,45 ± 0,08
D56	0,10 ± 0,01	D134	0,46 ± 0,06
D68	0,47 ± 0,01	D135	0,59 ± 0,09
D69	0,46 ± 0,07	D136	0,60 ± 0,00
D70	0,56 ± 0,05	D149	0,55 ± 0,05
D75	0,69 ± 0,05	D150	0,57 ± 0,04
D97	0,83 ± 0,04	D151	0,66 ± 0,07
D107	0,70 ± 0,20		

Tabla 3

Comp. n.º	CI ₅₀ (µM, media ± D.T.)	Comp. n.º	CI ₅₀ (µM, media ± D.T.)
D54	0,97 ± 0,21	D130	0,57 ± 0,04
D55	0,45 ± 0,02	D131	0,56 ± 0,03
D56	0,32 ± 0,07	D132	0,63 ± 0,03
D68	0,87 ± 0,06	D133	0,65 ± 0,04
D69	0,91 ± 0,01	D134	0,73 ± 0,09
D70	0,85 ± 0,08	D135	0,78 ± 0,10
D110	0,85 ± 0,13	D136	0,60 ± 0,00
D128	0,63 ± 0,09		

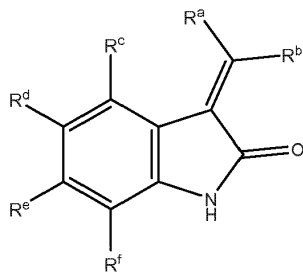
Tabla 4

Comp. n.º	Cl ₅₀ (µM, media ± D.T.)	Comp. n.º	Cl ₅₀ (µM, media ± D.T.)
D14	0,64 ± 0,01	D68	0,74 ± 0,07
D15	0,96 ± 0,03	D69	0,88 ± 0,04
D16	0,84 ± 0,01	D70	0,68 ± 0,03
D24	0,89 ± 0,03	D97	0,87 ± 0,05
D25	0,94 ± 0,03	D107	0,90 ± 0,20
D26	0,63 ± 0,04	D110	0,82 ± 0,03
D27	0,86 ± 0,02	D128	0,81 ± 0,04
D29	0,93 ± 0,01	D130	0,67 ± 0,05
D30	0,86 ± 0,02	D131	0,71 ± 0,07
D31	0,63 ± 0,02	D132	0,55 ± 0,03
D33	0,65 ± 0,05	D133	0,73 ± 0,03
D36	0,12 ± 0,07	D134	0,60 ± 0,07
D37	0,09 ± 0,04	D135	0,56 ± 0,16
D39	0,63 ± 0,21	D136	0,60 ± 0,00
D41	0,73 ± 0,13	D140	0,56 ± 0,02
D53	0,85 ± 0,11	D149	0,65 ± 0,11
D54	0,47 ± 0,10	D150	0,70 ± 0,07
D55	0,21 ± 0,02	D151	0,88 ± 0,13
D56	0,13 ± 0,06		

Tabla 5

Comp. n.º	Cl ₅₀ (nM)	Comp. n.º	Cl ₅₀ (nM)
D14	0,07	D123	1,56
D15	6,13	D127	7,18
D25	6,14	D128	25,03
D26	1,13	D129	1,83
D28	0,79	D130	4,38
D39	7,21	D131	18,44
D53	8,07	D132	9,10
D105	0,13	D133	5,90
D106	12,58	D134	13,17
D107	0,02	D135	4,25
D108	0,88	D137	0,97
D109	7,19	D138	17,77
D110	2,40	D140	12,80
D111	3,42	D141	0,81
D112	2,09	D142	6,69
D113	2,78	D144	22,80
D114	1,55	D145	9,45
D115	6,69	D149	0,05
D119	1,39	D150	0,10
D120	0,23	D151	0,34
D121	3,03	D155	1,96
D122	15,76	D156	2,57

5 Un compuesto de Fórmula A:



Fórmula A

Tabla 6
Número de compuesto y sustituyentes de Fórmula A

D13 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = N ³ -(4-metoxibenzoil)ureido R ^d = hidrógeno R ^e = hidrógeno R ^f = hidrógeno	D14 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = N ³ -(4-metoxibenzoil)ureido R ^e = hidrógeno R ^f = hidrógeno	D15 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D16 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = hidrógeno R ^f = N ³ -(4-metoxibenzoil)ureido
D17 R ^a = fenilo R ^b = hidrógeno R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D18 R ^a = 4-clorofenil R ^b = hidrógeno R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D19 R ^a = 4-metoxifenilo R ^b = hidrógeno R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D20 R ^a = hidrógeno R ^b = pirid-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno
D22 R ^a = hidrógeno R ^b = tiufen-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D23 R ^a = hidrógeno R ^b = furan-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D24 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -benzoilureido R ^f = hidrógeno	D25 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-clorobenzoil)ureido R ^f = hidrógeno
D26 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(3,4-diclorobenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D27 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(4-trifluorometilbenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D28 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(3-trifluorometil-4-clorobenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D29 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metilbenzoil)ureido R ^f = hidrógeno
D30 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(3,5-dimetil-4-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo)ureido R ^f = hidrógeno	D31 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(3,5-dimetilaminobenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D32 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -benzoilureido R ^f = hidrógeno	D33 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-clorobenzoil)ureido R ^f = hidrógeno
D34 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo	D35 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo	D36 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo	D37 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo

Número de compuesto y sustituyentes de Fórmula A			
R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(3,4-diclorobenzoi)ureido R ^f = hidrógeno	R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-trifluorometilbenzoi)ureido R ^f = hidrógeno	R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(3-trifluorometil-4-clorobenzoi)ureido R ^f = hidrógeno	pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(3-trifluorometil-4-clorobenzoi)ureido R ^f = hidrógeno
D38 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-nitrobenzoi)ureido R ^f = hidrógeno	D39 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metilbenzoi)ureido R ^f = hidrógeno	D40 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(3-metilbenzoi)ureido R ^f = hidrógeno	D41 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno
D42 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(3,5-dimetoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D43 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-fenil-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D44 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D45 R ^a = hidrógeno R ^b = 5-carboxi-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno
D46 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboximetil-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D47 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D48 R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = fluoro R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D49 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = fluoro R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno
D50 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboximetil-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = fluoro R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D51 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = fluoro R ^e = N ² -(4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D52 R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(2-fluorobenzoi)ureido R ^f = hidrógeno	D53 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ² -(2-fluoro benzoi)ureido R ^f = hidrógeno
D54 R ^a = hidrógeno	D55 R ^a = hidrógeno	D56 R ^a = hidrógeno	D57 R ^a = hidrógeno

Número de compuesto y sustituyentes de Fórmula A			
R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(4-fluoro benzoil)ureido R ^f = hidrógeno	R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(2,4-difluoro benzoil)ureido R ^f = hidrógeno	R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno
D58 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D60 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = fluoro R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D59 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = fluoro R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D61 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = fluoro R ^e = N ³ -(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno
D62 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-etoxicarbonil-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D64 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D63 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(3-etoxi-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D65 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno
D66 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(morfolin-1-carbonil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D68 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D67 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(3-morfolino-3-oxopropil)-1 <i>H</i> pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	D69 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-(dietilamino)etilcarbamoil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno
D70 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-(pirrolidin-1-yl)etilcarbamoil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno	D75 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 2-[(4-fluorofenil)carbamoil]acetamido	D71 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-(pirrolidin-1-yl)etilcarbamoil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno	D76 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 2-[(4-metoxifenil)carbamoil]acetamido

Número de compuesto y sustituyentes de Fórmula A		
R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno	R ^e = N ³ -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido R ^f = hidrógeno Sal del ácido málico	R ^f = hidrógeno
D87 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-((4-metoxifenil)carbamoil)ciclopropanoamido R ^f = hidrógeno	D80 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 3-metil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno	R ^f = hidrógeno
D83 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 3-fenil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno	D84 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 3-(4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno	D86 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 3-(3,4-diclorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno
D87 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 3-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno	D88 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 3-(4-trifluorometilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno	D90 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno
D91 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno	D92 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 3-(4-metilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno	D94 R ^a = hidrógeno R ^b = 1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno
D95 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno	D96 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno	D98 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno

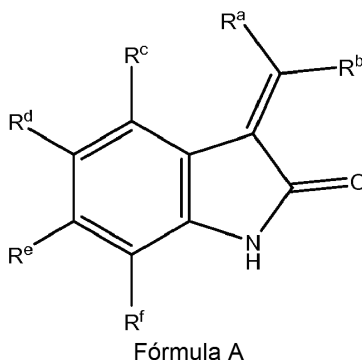
Número de compuesto y sustituyentes de Fórmula A			
R ^e = 3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno D99	R ^e = 3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno D100	R ^e = hidrógeno R ^f = 3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^g = hidrógeno	R ^e = hidrógeno R ^f = 3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^g = hidrógeno
R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno D105	R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino R ^f = hidrógeno D106	R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D107	R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D108
R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D109	R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(3,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D110	R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D111	R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(4-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D112
R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(3-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D113	R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(3-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D114	R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D115	R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-metil-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D116
R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(3-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D117	R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilo) R ^f = hidrógeno D118	R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D119	R ^a = hidrógeno R ^b = 1H-pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno D120

Número de compuesto y sustituyentes de Fórmula A		
	R ¹ = 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido	R ² = 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido
R ¹ = hidrógeno	R ¹ = 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido	R ² = 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido
D121	R ¹ = hidrógeno	R ¹ = hidrógeno
R ^a = hidrógeno	R ^a = hidrógeno	R ^a = hidrógeno
R ^b = 3,5-dimetil-4-carboximetil-1H-pirrol-2-ilo	R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1H-pirrol-2-ilo	R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1H-pirrol-2-ilo
R ^c = hidrógeno	R ^c = hidrógeno	R ^c = hidrógeno
R ^d = hidrógeno	R ^d = hidrógeno	R ^d = hidrógeno
R ^e = 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido	R ^e = 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido	R ^e = 1-metil-2-oxopiridin-3-amido
R ¹ = hidrógeno	R ¹ = hidrógeno	R ¹ = hidrógeno
D127	R ^a = hidrógeno	D130
R ^b = 1H-pirrol-2-ilo	R ^b = 1H-pirrol-2-ilo	R ^a = hidrógeno
R ^c = hidrógeno	R ^c = hidrógeno	R ^b = 1H-pirrol-2-ilo
R ^d = hidrógeno	R ^d = hidrógeno	R ^c = hidrógeno
R ^e = 5-fenil-4-oxopiridin-3-amido	R ^e = 5-(4-metoxifenil)-4-oxopiridin-3-amido	R ^a = hidrógeno
R ¹ = hidrógeno	R ¹ = hidrógeno	R ^e = 5-(4-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido
D131	R ^a = hidrógeno	R ¹ = hidrógeno
R ^b = 1H-pirrol-2-ilo	R ^b = 1H-pirrol-2-ilo	D134
R ^c = hidrógeno	R ^c = hidrógeno	R ^a = hidrógeno
R ^d = hidrógeno	R ^d = hidrógeno	R ^b = 1H-pirrol-2-ilo
R ^e = 5-(4-metilfenil)-4-oxopiridin-3-amido	R ^e = 5-(3-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido	R ^c = hidrógeno
R ¹ = hidrógeno	R ¹ = hidrógeno	R ^d = hidrógeno
D135	R ^a = hidrógeno	R ^e = 5-(2-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido
R ^b = 1H-pirrol-2-ilo	R ^b = 1H-pirrol-2-ilo	R ¹ = hidrógeno
R ^c = hidrógeno	R ^c = hidrógeno	D138
R ^d = hidrógeno	R ^d = hidrógeno	R ^a = hidrógeno
R ^e = 5-(2,4-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido	R ^e = 5-(3,5-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido	R ^b = 1H-pirrol-2-ilo
R ¹ = hidrógeno	R ¹ = hidrógeno	R ^c = hidrógeno
D139	R ^a = hidrógeno	R ^d = hidrógeno
R ^b = 1H-pirrol-2-ilo	R ^b = 1H-pirrol-2-ilo	R ^e = 1-metil-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido
R ^c = hidrógeno	R ^c = hidrógeno	R ¹ = hidrógeno
R ^d = hidrógeno	R ^d = hidrógeno	D142
R ^e = 5-metil-4-oxopiridin-3-amido	R ^e = 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido	R ^a = hidrógeno
R ¹ = hidrógeno	R ¹ = hidrógeno	R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1H-pirrol-2-ilo
D141	R ^a = hidrógeno	R ^c = hidrógeno
R ^b = 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilo	R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1H-pirrol-2-ilo	R ^d = hidrógeno
R ^c = hidrógeno	R ^c = hidrógeno	R ^e = 5-(4-metoxifenil)-4-oxopiridin-3-amido
R ^d = hidrógeno	R ^d = hidrógeno	R ¹ = hidrógeno
R ^e = 5-metil-4-oxopiridin-3-amido	R ^e = 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido	
R ¹ = hidrógeno	R ¹ = hidrógeno	

Número de compuesto y sustituyentes de Fórmula A			
D143 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-metil-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno	D144 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-carboximetil-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno	D145 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno	D146 R ^a = hidrógeno R ^b = 3-metil-5-carboxi-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno
D147 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno+ R ^e = 5-(2,4-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno	D148 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-(3,5-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno	D149 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno	D150 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-2-oxoetil))-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno
D151 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-3-oxopropil))-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno	D152 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(morfolin-1-carbonil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno	D153 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(3-morfolino-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno	D154 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-(4-metoxifenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno
D155 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(morfolin-1-carbonil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-(4-metoxifenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno	D156 R ^a = hidrógeno R ^b = 3,5-dimetil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-1 <i>H</i> pirrol-2-ilo R ^c = hidrógeno R ^d = hidrógeno R ^e = 5-(4-metoxifenil)-4-oxopiridin-3-amido R ^f = hidrógeno		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula A:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(I) en la que:

- 10 R^3 es hidrógeno, arilo (C_6-C_{18}), halo-arilo (C_6-C_{18}), o alcoxi (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{18});
 R^b es hidrógeno, heteroarilo (C_3-C_{18}), alcoxi (C_1-C_6)-heteroarilo (C_3-C_{18}); alquil (C_1-C_6)-heteroarilo (C_3-C_{18}),
alquil (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6)-heteroarilo (C_3-C_{18}), alquil (C_1-C_6)-carboxialquil (C_1-C_6)-heteroarilo (C_3-C_{18}); alquil
(C_1-C_6)-(alquilamino (C_1-C_6)-alquilcarbamoil (C_1-C_6))-heteroarilo (C_3-C_{18}), alquil (C_1-C_6)-aril (C_6-C_{18})-
heteroarilo (C_3-C_{18}), alquil (C_1-C_6)-alcoxicarbonil (C_1-C_6)-heteroarilo (C_3-C_{18}), alquil (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6)-
15 oxialquil (C_1-C_6)-heteroarilo (C_3-C_{18}), alquil (C_1-C_6)-heterociclicarbonil (C_3-C_6)-heteroarilo (C_3-C_{18}), alquil (C_1 -
 C_6)-heterocicilil (C_3-C_6)-oxialquil (C_1-C_6)-heteroarilo (C_3-C_{18}), o alquil (C_1-C_6)-(heterocicilil (C_3-C_6)-
alquilcarbamoil (C_1-C_6))-heteroarilo (C_3-C_{18});
 R^c es hidrógeno, alcoxicarbonil (C_1-C_6), o halo-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18});
 R^d es hidrógeno, halógeno, alcoxicarbonil (C_1-C_6), o halo-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18});
20 R^e es benzoilureido, halobenzoilureido, halo-alcoxicarbonil (C_1-C_6), alcoxicarbonil (C_1-C_6),
alquilaminobenzoilureido (C_1-C_6), alquilbenzoilureido (C_1-C_6), nitrobenzoilureido, haloalquilbenzoilureido (C_1 -
 C_6), haloalquilhalobenzoilureido (C_1-C_6), halo-arilcarbamoilacetamido (C_6-C_{18}), alcoxi (C_1-C_6)-
arilcarbamoilacetamido (C_6-C_{18}), alcoxi (C_1-C_6)-arilcarbamoil (C_6-C_{18})-cicloalquilamido (C_3-C_6), halo-aril (C_6 -
 C_{18})-heteroarilcarbonilamino (C_3-C_{18}), cicloalquil (C_3-C_6)-heteroarilcarbonilamino (C_3-C_{18}), alquilamino (C_1-C_6)-
aril (C_6-C_{18})-heteroarilcarbonilamino (C_3-C_{18}), halo-alcoxi (C_1-C_6)-aril (C_6-C_{18})-heteroarilcarbonilamino (C_6 -
25 C_{18}), alcoxi (C_1-C_6)-aril (C_6-C_{18})-heteroarilcarbonilamino (C_3-C_{18}), alquil (C_1-C_6)-heteroarilcarbonilamino (C_3 -
 C_{18}), aril-heteroarilcarbonilamino (C_3-C_{18}), haloalquil (C_1-C_6)/halo-aril (C_6-C_{18})-heterociclicarbonilamino (C_3 -
 C_6), haloalquil (C_1-C_6)-aril (C_6-C_{18})-heteroarilcarbonilamino (C_3-C_{18}), halo-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido (C_3 -
 C_{18}), oxialquil (C_1-C_6)-heterociclicarbonilamido (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-alquil (C_1-C_6)-heteroarilamido (C_3-C_6), aril (C_6 -
 C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18}), alquil (C_1-C_6)-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18}), haloalquil (C_1-C_6)-aril (C_6 -
30 C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18}), alquil (C_1-C_6)-heteroarilamido (C_3-C_{18}), o alcoxi (C_1-C_6)-aril (C_6-C_{18})-
heteroarilamido (C_3-C_{18}); y
 R^f es hidrógeno, alcoxicarbonil (C_1-C_6), o halo-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18});
o

35 (II) en la que:

- cada uno de R^a , R^b , R^d y R^f es como se ha definido en el punto (I) anterior;
 R^c es alcoxicarbonil (C_1-C_6), o halo-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18}); y
40 R^e es hidrógeno, benzoilureido, halobenzoilureido, halo-alcoxicarbonil (C_1-C_6), alcoxicarbonil (C_1-C_6),
alquilaminobenzoilureido (C_1-C_6), alquilbenzoilureido (C_1-C_6), nitrobenzoilureido, haloalquilbenzoilureido
(C_1-C_6), haloalquilhalobenzoilureido (C_1-C_6), halo-arilcarbamoilacetamido (C_6-C_{18}), alcoxi (C_1-C_6)-
arilcarbamoilacetamido (C_6-C_{18}), alcoxi (C_1-C_6)-arilcarbamoil (C_6-C_{18})-cicloalquilamido (C_3-C_6), halo-aril (C_6 -
 C_{18})-heteroarilcarbonilamino (C_3-C_{18}), cicloalquil (C_3-C_6)-heteroarilcarbonilamino (C_3-C_{18}), alquilamino (C_1-C_6)-
aril (C_6-C_{18})-heteroarilcarbonilamino (C_3-C_{18}), halo-alcoxi (C_1-C_6)-aril (C_6-C_{18})-heteroarilcarbonilamino (C_6 -
45 C_{18}), alcoxi (C_1-C_6)-aril (C_6-C_{18})-heteroarilcarbonilamino (C_3-C_{18}), alquil (C_1-C_6)-heteroarilcarbonilamino (C_3 -
 C_{18}), aril-heteroarilcarbonilamino (C_3-C_{18}), haloalquil (C_1-C_6)/halo-aril (C_6-C_{18})-heterociclicarbonilamino (C_3-C_6),
haloalquil (C_1-C_6)-aril (C_6-C_{18})-heteroarilcarbonilamino (C_3-C_{18}), halo-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18}),
oxialquil (C_1-C_6)-heterociclicarbonilamido (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6)/alquil (C_1-C_6)-heteroarilamido (C_3-C_{18}), aril (C_6-C_{18})-
heteroarilamido (C_3-C_{18}), alquil (C_1-C_6)-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18}), haloalquil (C_1-C_6)-aril (C_6-C_{18})-
50 heteroarilamido (C_3-C_{18}), alquil (C_1-C_6)-heteroarilamido (C_3-C_{18}), o alcoxi (C_1-C_6)-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido
(C_3-C_{18});

R^f es hidrógeno, alcoxicarbonil (C_1-C_6), o halo-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18});

o

(III) en la que:

cada uno de R^a, R^b, R^c y R^f es como se ha definido en el punto (I) anterior;
 R^d es alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈); y
 R^e es como se ha definido en el punto (II) anterior;

R^f es hidrógeno, alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈);

o
 (IV) en la que:

cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d es como se ha definido en el punto (I) anterior;
 R^e es como se ha definido en el punto (II) anterior; y
 R^f es alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈); y
 en la que acetamido, amido, amino, benzoilureido, carbamoilo, alquilo (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₈), carboxialquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heteroarilo (C₃-C₁₈), heterociclicarbonilo (C₃-C₆), o oxialquilo (C₁-C₆) están cada uno independientemente sustituidos opcionalmente sobre carbono o nitrógeno con uno o más alquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heterociclilo, oxo, hidroxilo, halógeno, nitro, alcoxi o trifluorometilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1,

(1) en el que:

R³ es hidrógeno, fenilo, 4-clorofenilo o 4-metoxifenilo;

R^b es hidrógeno, furan-2-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, 5-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboximetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-([2-(dimetilamino)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-fenil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-etoxicarbonil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-etoxi-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-2-oxoetil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-metoxi-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(morfolin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-morfolino-2-oxoetil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-morfolino-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-([2-(pirrolidin-1-il)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-([2-(pirrolidin-1-il)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo; pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, o tiofen-2-ilo;

R^c es hidrógeno, N³-(4-metoxibenzoil)ureido, o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido;

R^d es hidrógeno, flúor, N³-(4-metoxibenzoil)ureido, o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido;

R^e es N³-benzoilureido, N³-(4-clorobenzoil)ureido, N³-(3,4-diclorobenzoil)ureido, N³-(2,4-difluorobenzoil)ureido, N³-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(3,5-dimetoxibenzoil)ureido, N³-((4-dimetilaminobenzoil)ureido, N³-(2-fluorobenzoil)ureido, N³-(4-fluorobenzoil)ureido, N³-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(3-metilbenzoil)ureido, N³-(4-metilbenzoil)ureido, N³-(4-metoxibenzoil)ureido, N³-(4-nitrobenzoil)ureido, N³-(4-trifluorometilbenzoil)ureido, N³-(3-trifluorometil-4-clorobenzoil)ureido, 2-[(4-fluorofenil)carbamoil]acetamido, 2-[(4-metoxifenil)carbamoil]acetamido, 1-[(4-metoxifenil)carbamoil]ciclopropanoamido, 3-(4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3,4-diclorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-dimetilaminofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-metil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-fenil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-trifluorometilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 1-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(2-hidroxitil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-metil-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-fenil-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 5-(3-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(2,4-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(3,5-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido; 5-(2-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 1-metil-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-metil-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-metilfenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-metoxifenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-fenil-4-oxopiridin-3-amido, o 5-(4-trifluorometilfenil)-4-oxopiridin-3-amido; y

R^f es hidrógeno, N³-(4-metoxibenzoil)ureido, o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido;

R^f es hidrógeno, alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈);

o
 (2) en el que:

cada uno de R^a, R^b, R^d y R^f es como se ha definido en el punto (1) anterior;
 R^c es N³-(4-metoxibenzoil)ureido, o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido; y

5 R^e es hidrógeno, N^3 -benzoilureido, N^3 -(4-clorobenzoil)ureido, N^3 -(3,4-diclorobenzoil)ureido, N^3 -(2,4-difluorobenzoil)ureido, N^3 -(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N^3 -(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N^3 -(3,5-dimetoxibenzoil)ureido, N^3 -((4-dimetilaminobenzoil)ureido, N^3 -(2-fluorobenzoil)ureido, N^3 -(4-fluorobenzoil)ureido, N^3 -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N^3 -(3-metilbenzoil)ureido, N^3 -(4-metilbenzoil)ureido, N^3 -(4-metoxibenzoil)ureido, N^3 -(4-nitrobenzoil)ureido, N^3 -(4-trifluorometilbenzoil)ureido, N^3 -(3-trifluorometil-4-clorobenzoil)ureido, 2-[(4-fluorofenil)carbamoil]acetamido, 2-[(4-metoxifenil)carbamoil]acetamido, 1-[(4-metoxifenil)carbamoil]ciclopropanoamido, 3-(4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3,4-diclorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-dimetilaminofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-metil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-fenil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-trifluorometilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 1-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(2-hidroxietil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-metil-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-fenil-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 5-(3-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(2,4-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(3,5-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido; 5-(2-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 1-metil-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-metil-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-metilfenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-metoxifenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-fenil-4-oxopiridin-3-amido, o 5-(4-trifluorometilfenil)-4-oxopiridin-3-amido;

25 R^f es hidrógeno, alcoxilbenzoilureido (C_1-C_6), o halo-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18});

o
(3) en el que:

30 cada uno de R^a , R^b , R^c y R^f es como se ha definido en el punto (1) anterior;
 R^d es N^3 -(4-metoxibenzoil)ureido, o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido; y
 R^e es como se ha definido en el punto (2) anterior;

R^f es hidrógeno, alcoxilbenzoilureido (C_1-C_6), o halo-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18});

35 o
(4) en el que:

40 cada uno de R^a , R^b , R^c y R^d es como se ha definido en el punto (1) anterior;
 R^e es como se ha definido en el punto (2) anterior; y
 R^f es N^3 -(4-metoxibenzoil)ureido, o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido.

3. El compuesto de la reivindicación 2,

(A) en el que:

45 R^a es hidrógeno, fenilo, 4-clorofenilo, o 4-metoxifenilo;
 R^b es hidrógeno, furan-2-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, 5-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboximetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-([2-(dimetilamino)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-fenil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-etoxicarbonil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-etoxi-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-3-oxopropil))-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-2-oxoetil))-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(morfolin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-morfolino-2-oxoetil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-morfolino-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-([2-(pirrolidin-1-il)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-([2-(pirrolidin-1-il)etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo; pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, o tiofen-2-ilo;

55 R^c es hidrógeno o N^3 -(4-metoxibenzoil)ureido;

R^d es hidrógeno, flúor, o N^3 -(4-metoxibenzoil)ureido;

60 R^e es N^3 -benzoilureido, N^3 -(4-clorobenzoil)ureido, N^3 -(3,4-diclorobenzoil)ureido, N^3 -(2,4-difluorobenzoil)ureido, N^3 -(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N^3 -(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N^3 -(3,5-dimetoxibenzoil)ureido, N^3 -((4-dimetilaminobenzoil)ureido, N^3 -(2-fluorobenzoil)ureido, N^3 -(4-fluorobenzoil)ureido, N^3 -(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N^3 -(3-metilbenzoil)ureido, N^3 -(4-metilbenzoil)ureido, N^3 -(4-metoxibenzoil)ureido, N^3 -(4-nitrobenzoil)ureido, N^3 -(4-trifluorometilbenzoil)ureido, o N^3 -(3-trifluorometil-4-clorobenzoil)ureido; y

R^f es hidrógeno o N^3 -(4-metoxibenzoil)ureido;

65 R^f es hidrógeno, alcoxilbenzoilureido (C_1-C_6), o halo-aril (C_6-C_{18})-heteroarilamido (C_3-C_{18});

o

(B) en el que:

cada uno de R^a, R^b, R^d y R^f es como se ha definido en el punto (A) anterior;

R^c es N³-(4-metoxibenzoil)ureido; y

R^e es hidrógeno, N³-benzoilureido, N³-(4-clorobenzoil)ureido, N³-(3,4-diclorobenzoil)ureido, N³-(2,4-difluorobenzoil)ureido, N³-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(3,5-dimetoxibenzoil)ureido, N³-((4-dimetilaminobenzoil)ureido, N³-(2-fluorobenzoil)ureido, N³-(4-fluorobenzoil)ureido, N³-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido, N³-(3-metilbenzoil)ureido, N³-(4-metilbenzoil)ureido, N³-(4-metoxibenzoil)ureido, N³-(4-nitrobenzoil)ureido, N³-(4-trifluorometilbenzoil)ureido, o N³-(3-trifluorometil-4-clorobenzoil)ureido;

R^f es hidrógeno, alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈);

o

(C) en el que:

cada uno de R^a, R^b, R^c y R^f es como se ha definido en el punto (A) anterior;

R^d es N³-(4-metoxibenzoil)ureido; y

R^e es como se ha definido en el punto (B) anterior;

R^f es hidrógeno, alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈);

o

(D) en el que:

cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d es como se ha definido en el punto (A) anterior;

R^e es como se ha definido en el punto (B) anterior; y

R^f es N³-(4-metoxibenzoil)ureido.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

cada uno de R^a, R^c, R^d y R^f es independientemente hidrógeno;

R^b es 1*H*-pirrol-2-ilo; y

R^e es 2-[(4-metoxifenil)carbamoil]acetamido o 1-[(4-metoxifenil)carbamoil]ciclopropanoamido}.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

cada uno de R^a, R^c, R^d y R^f es independientemente hidrógeno;

R^b es 1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboximetil-1*H*-pirrol-2-ilo, o 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1*H*-pirrol-2-ilo; y

R^e es 3-metil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-fenil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3,4-diclorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-trifluorometilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-dimetilaminofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, 3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino, o 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carbonilamino.

6. El compuesto de la reivindicación 2,

(i) en el que:

R^a es hidrógeno;

R^b es 1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboximetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-metoxi-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-ilo, o 3,5-dimetil-4-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo;

R^c es hidrógeno o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido;

R^d es 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido;

R^e es hidrógeno, 1-fenil-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-trifluorometilfenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(3-clorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-metil-2-oxopiridin-3-amido, 1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopiridin-3-amido, 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido, o 1-metil-2-oxopiridin-3-amido; y

R^f es hidrógeno o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido;

R^f es hidrógeno, alcoxibenzoilureido (C₁-C₆), o halo-aril (C₆-C₁₈)-heteroarilamido (C₃-C₁₈);

o

(ii) en el que:

cada uno de R^a, R^b, R^e, R^f es como se ha definido en el punto (i) anterior;

R^c es 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido; y

R^d es hidrógeno o 1-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-amido.

7. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

cada uno de R^a, R^c, R^d y R^f es independientemente hidrógeno;

R^b es 1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-carboximetil-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(2-carboxietil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3-metil-5-carboxi-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-2-oxoetil))-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazino-3-oxopropil))-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(morfolino-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(3-morfolino-2-oxoetil)-1*H*-pirrol-2-ilo, 3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilo, o 3,5-dimetil-4-([2-pirrolidin-1-il]etil]carbamoil)-1*H*-pirrol-2-ilo; y

R^e es 5-metil-4-oxopiridin-3-amido, 5-fenil-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-metoxifenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-metilfenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(3-clorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(4-trifluorometilfenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(2-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(2,4-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, 5-(3,5-difluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido, o 1-metil-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-3-amido.

8. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-4-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-5-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-7-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida,

(*E*)-*N*-(3-bencilideno-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida,

(*E*)-*N*-(3-(4-clorobencilideno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida,

(*E*)-4-metoxi-*N*-(3-(4-metoxibencilideno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)benzamida,

(*Z*)-4-metoxi-*N*-(2-oxo-3-(piridin-2-ilmetileno)indolin-6-ilcarbamoil)benzamida,

(*Z*)-4-metoxi-*N*-(2-oxo-3-(piridin-4-ilmetileno)indolin-6-ilcarbamoil)benzamida,

(*Z*)-4-metoxi-*N*-(2-oxo-3-(tiofen-2-ilmetileno)indolin-6-ilcarbamoil)benzamida,

(*E*)-*N*-(3-(furan-2-ilmetileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)benzamida,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-clorobenzamida,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-3,4-diclorobenzamida,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-(trifluorometil)-benzamida,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-cloro-3-(trifluorometil)-benzamida,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metilbenzamida,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-3,5-dimetoxibenzamida,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-(dimetilamino)-benzamida,

ácido (*Z*)-5-((6-(3-benzoilureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico,

ácido (*Z*)-5-((6-(3-(4-clorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico,

ácido (*Z*)-5-((6-(3-(3,4-diclorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico,

ácido (*Z*)-2,4-dimetil-5-((2-oxo-6-(3-(4-(trifluorometil)benzoil)ureido)indolin-3-ilideno)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico,

ácido (*Z*)-5-((6-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)benzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico,

ácido (*Z*)-3-(5-((6-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)benzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico,

ácido (*Z*)-2,4-dimetil-5-((6-(3-(4-nitrobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico,

ácido (*Z*)-2,4-dimetil-5-((6-(3-(4-metilbenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico,

ácido (*Z*)-3-(2,4-dimetil-5-((6-(3-(3-metilbenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-1*H*-pirrol-3-il)propanoico,

ácido (*Z*)-5-((6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico,

ácido (*Z*)-5-((6-(3-(3,5-dimetoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico,

(*Z*)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-fenil-1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida,

(*Z*)-*N*-(3-((3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida,

ácido (*Z*)-5-((6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico,

ácido (*Z*)-2-(5-((6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)acético,

ácido (*Z*)-3-(5-((6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-5-fluoro-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-4-metoxibenzamida,

ácido (*Z*)-5-((5-fluoro-6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico,

ácido (*Z*)-2-(5-((5-fluoro-6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)acético,

ácido (*Z*)-3-(5-((5-fluoro-6-(3-(4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-ilideno)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico,

(*Z*)-*N*-(3-((1*H*-pirrol-2-il)metileno)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluorobenzamida,

- ácido (Z)-5-((6-(3-(2-fluorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ácido (Z)-3-(5-((6-(3-(2-fluorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico,
 ácido (Z)-3-(5-((6-(3-(4-fluorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico,
 ácido (Z)-3-(5-((6-(3-(2,4-difluorobenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico,
 5 ácido (Z)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ácido (Z)-3-(5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico,
 ácido (Z)-5-((5-fluoro-6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 10 ácido (Z)-3-(5-((5-fluoro-6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico,
 ácido (Z)-5-((6-(3-(2,6-difluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-5-fluoro-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de (Z)-
 15 etilo,
 3-(5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoato de (Z)-etilo,
 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida,
 20 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida,
 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida,
 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-4-(3-morfolino-3-oxopropil)-1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-ilcarbamoil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida,
 25 (Z)-N-(2-(dimetilamino)etil)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
 (Z)-N-(2-(dietilamino)etil)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
 30 (Z)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrol-3-carboxamida, y
 sal del ácido málico de (Z)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzoil)ureido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 35 9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en
- (Z)-N¹-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-N³-(4-fluorofenil)malonamida,
 (Z)-N¹-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-N³-(4-metoxifenil)malonamida, y
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-N-(4-metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.
- 40 10. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en
- (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida,
 45 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-5-fluoro-2-oxoindolin-6-il)-3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(3-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(3,4-diclorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida,
 50 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-1-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida,
 55 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-3-p-tolilimidazolidin-1-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida,
 60 ácido (Z)-5-((6-(3-(4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ácido (Z)-5-((6-(3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ácido (Z)-2-(5-((6-(3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)acético,
 65 ácido (Z)-3-(5-((6-(3-ciclopropil-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico,

ácido (Z)-5-((6-(3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, y
 ácido (Z)-5-((6-(3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- 5
 11. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en
- 10
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-4-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-5-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 15
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-cloro-(3-trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-2-oxo-1-(p-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 20
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(3-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-indolin-7-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 25
 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 ácido (Z)-5-((6-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ácido (Z)-2-(5-((6-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)acético,
 30
 ácido (Z)-3-(5-((6-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico,
 3-(5-((6-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoato de (Z)-metilo, y
 35
 ácido (Z)-2,4-dimetil-5-((6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

12. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

- 40
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 45
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-p-tolil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(3-clorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-(2-fluorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 50
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-4-oxo-5-(3,5-difluorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-5-fluoro-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-N-(3-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 55
 ácido (Z)-5-((6-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ácido (Z)-5-((6-(5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 ácido (Z)-2,4-dimetil-5-((6-(5-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
 60
 ácido (Z)-2-(5-((6-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)acético,
 ácido (Z)-3-(5-((6-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)propanoico,
 65
 ácido (Z)-5-((6-(5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,

- ácido (Z)-3-(5-((6-(5-(2,4-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico,
 ácido (Z)-3-(5-((6-(5-(3,5-difluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)propanoico,
 5 (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 10 (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(morfolin-4-carbonil)-1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(2-morfolino-2-oxoetil)-1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 15 (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-il)-metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida,
 (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-(morfolin-4-carbonil)-1*H*-pirrol-2-il)-metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, y
 20 (Z)-*N*-(3-((3,5-dimetil-4-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-1*H*-pirrol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)-5-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de cáncer.

30 15. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el cáncer es al menos un seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de hígado y leucemia mielomonocítica aguda.

FIG. 1A

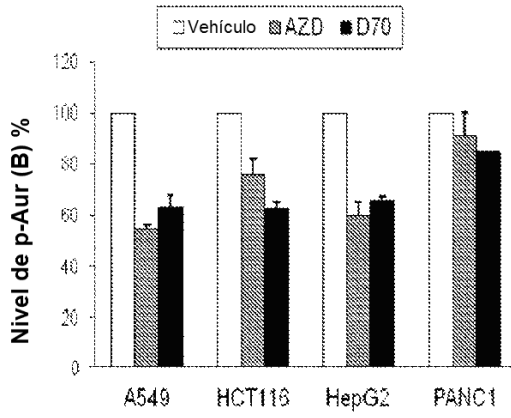


FIG. 1B

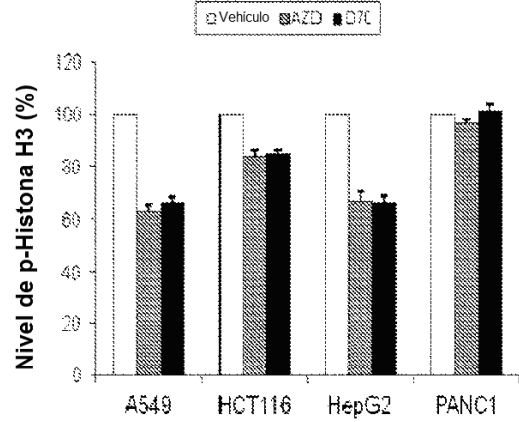


FIG. 2

